ТУБЕРКУЛЬОЗ
Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах
Склад мультидисциплінарної робочої групи з підготовки Адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз»

Ханюков Є.В. Перший заступник Голови Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань — голова робочої групи;

Сакальська О.П. начальник управління соціально небезпечних хвороб Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань — заступник голови робочої групи;

Фещенко Ю.І. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України та НАМН України зі спеціальністю «Пульмонологія та фтизіатрія», д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України;

Антоняк С.М. завідувач відділення СНІДу Клініки ДУ «Інститут епідеміології і інфекційних захворювань»;

Білогорцева О.І. д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ із спеціальності «Дитяча фтизіатрія», завідувач відділення дитячої фтизіатрії ДУ «Национальный інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України»;

Білозір Л.І. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, асистент, к.мед.н.

Барбова А.І. к.мед.н., стар.наук.співр., директор Центральної Референс-лабораторії з мікробіологічної діагностики МОЗ України;

Большак Л.В. заступник головного лікаря Луганського обласного протитуберкульозного диспансеру;

Бондар В.Є. головний спеціаліст Управління контролю якості медичних послуг МОЗ України;

Василькова А.М. начальник відділу організації медико-соціальної допомоги управління протидії ТБ Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціально небезпечних захворювань;

Гелюх Є.П. програмний спеціаліст туберкульоз/ВІЛ, МБФ "Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні";

Гордієнко Л.М. лікар загальної практики-сімейний лікар Хатівської АЗПСМ;

Жидко Т.І. Головний дитячий фтизіатр ГУЗ Харківської області;

Коваль Г.В. заступник головного лікаря з диспансерної роботи Херсонського обласного протитуберкульозного диспансеру, головний позаштатний фтизіатр Управління охорони здоров'я Херсонської обласної держадміністрації;

Ковальова Г.Г. заступник головного лікаря Донецької обласної туберкульозної лікарні, головний позаштатний фтизіатр Головного управління охорони здоров'я Донецької обласної держадміністрації;

Колісник Н.С. Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету. Лікар — дитячий фтизіатр, к.мед.н., доцент;

Литвиненко Н.А. к.мед.н., старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»;

Манів Л.Я. лікар-фтизіатр Івано-Франківського фтизіопульмонологічного центру;

Матюха Л.Ф. доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України — координатор груп спеціальностей «Загальна практика — сімейна медицина»;

Мойсеєва Н.М. менеджер з ВІЛ/ТБ Фонду "Розвиток Україні";

Мотрич І.В. менеджер відділу моніторингу та оцінки програми "зупинимо ТБ в Україні" проекту Глобального фонду по боротьбі зі СНІДом, ТБ та малярією;

Новохатній Ю.О. завідувач відділом особливо небезпечних інфекцій Центральної санітарно-епідеміологічної станції МОЗ України;

Павленко О.М. перший заступник директора ДЗ «Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України» — секретар робочої групи;

Павлова О. В. спеціаліст з впровадження медичних програм організації РАТН (программа оптимальних технологій в охороні здоров'я) в Україні;

Рубан І.Л. Головний лікар Київської міської дитячої клінічної туберкульозної лікарні;

Сіренко І.О Завідувач кафедри дитячої фтизіатрії і пульмонології ХМАПО, д.мед.н., професор;

Сметаніна О.Р. Програмний менеджер з ТБ/ВІЛ МБФ "Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні".
Стельмах О.М. директор ДЗ «Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України»;
Сторожук Л.А. заступник директора Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом МОЗ України;
Суханова Л.А. Доцент кафедри дитячої фтизіатрії і пульмонології ХМАПО, к.мед.н., доцент
Царенко А.В. доцент кафедри паліативної і хоспісної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика
Черенько С.О. д.мед.н., професор, завідувач відділення фтизіатрії ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України ";
Щербак-Верлань Б.Ю. спеціаліст відділу інфекційних захворювань Бюро ВООЗ в Україні

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Степаненко А.В. Радник Міністра охорони здоров’я, Консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України»,
 д.мед.н., професор
Ліщикіна О.М. Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст. наук. співробітник
Горох Є.Л. Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
Шилкіна О.О. Начальник Відділу методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров’я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Мельник Є.О. Експерт Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

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

Рецензенти

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

Перегляд у 2015 році
Зміст

Перелік скорочень ............................................................................................................................................. 7
Підґрунтя .......................................................................................................................................................... 9
Передмова–2006 р. ........................................................................................................................................... 9
Передмова–2011 р. ........................................................................................................................................... 9

1. Вступ ............................................................................................................................................................ 11
1.1. Довідкова інформація .......................................................................................................................... 11
1.2. Епідеміологія туберкульозу в Англії та Уельсі ................................................................................... 12

2. Методологія–2006 р. ................................................................................................................................... 13
2.1. Мета .......................................................................................................................................................... 13
2.2. Сфера охоплення ..................................................................................................................................... 13
2.3. Аудиторія .............................................................................................................................................. 13
2.4. Обмеження у настанові .......................................................................................................................... 13
2.5. Інша робота, що має відношення до настанови .................................................................................... 14
2.6. Підґрунтя .............................................................................................................................................. 14
2.7. Процес розроблення настанови ............................................................................................................. 15
2.8. Оцінка потреб у медичній допомозі ..................................................................................................... 17
2.9. Фінансування ....................................................................................................................................... 18
2.10. Методологія–2011 р. .......................................................................................................................... 18
2.11. Сфера часткового оновлення ............................................................................................................. 18
2.12. Група з розроблення настанови щодо часткового оновлення ......................................................... 18
2.13. Оновлення настанови ......................................................................................................................... 18

3. Основні ідеї настанови ............................................................................................................................... 20
3.1. Ключові приоритети для впровадження ............................................................................................... 20
3.2. Алгоритми ............................................................................................................................................. 21
3.3. Критерії аудиту ..................................................................................................................................... 22

4. Цілі та принципи протитуберкульозної медичної допомоги ....................................................................... 25
4.1. Існуюча організація обслуговування .................................................................................................. 26
4.2. Комунікація та інформація для пацієнтів .......................................................................................... 28
4.3. Коїнфікування ВІЛ .................................................................................................................................. 29

Настанова: діагностика та лікування .............................................................................................................. 34

5. Діагностика .................................................................................................................................................... 34
5.1. Діагностика латентного туберкульозу .................................................................................................. 34
5.2. Діагностика активного туберкульозу ................................................................................................. 63
5.3. Прискорені діагностичні тести: молекулярні методи ............................................................................. 72
5.4. Прискорені діагностичні тести: автоматизоване дослідження на рідких середовищах ............... 74

6. Ведення туберкульозу органів дихання ..................................................................................................... 76
6.1. Медикаментозне лікування ................................................................................................................. 76
6.2. Інфекційний контроль .......................................................................................................................... 88

7. Ведення позалегеневого туберкульозу ..................................................................................................... 91
7.1. Туберкулюзний менінгіт ..................................................................................................................... 91
7.2. Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів ................................................................................. 93
7.3. Туберкульоз кісток і суглобів: медикаментозне лікування ............................................................... 94
7.4. Туберкульоз кісток і суглобів: стандартне лікування хірургічне втручання .................................. 95
7.5. Перикардіальний туберкульоз ............................................................................................................. 96
7.6. Дисемінований (у т.ч. міліарний) туберкульоз .................................................................................. 98
7.7. Інші вогнища інфекції .......................................................................................................................... 99
7.7. Інші вогнища інфекції .......................................................................................................................... 99

8. Моніторинг, дотримання режиму та завершення лікування .................................................................. 101
8.1. Завершення лікування і подальше спостереження ............................................................................. 114
8.2. Покращення дотримання режиму лікування: лікування під безпосереднім наглядом ............... 116
8.3. Покращення дотримання режиму лікування: нефармакологічні стратегії .................................. 119
| 8. Лікуючий прогноз захворювання туберкульозної інфекції                           | 204 |
| 9. Оцінка ризiku та інфекційний контроль щодо медикаментозно-резистентного туберкульозу | 123 |
| 9.1. Фактори ризику                                                        | 123 |
| 9.2. Направлення                                                           | 128 |
| 9.3. Інфекційний контроль                                                  | 129 |
| 9.4. Лікування туберкульозу без медикаментозної мультирезистентності          | 131 |
| 10. Ведення латентного туберкульозу                                          | 163 |
| 10.1. Режими лікування латентного туберкульозної інфекції                   | 163 |
| 10.2. Фактори ризику щодо туберкульозної інфекції: відбір пацієнтів для лікування латентної туберкульозної інфекції | 173 |
| Настанова: профілактика туберкульозу і боротьба з ним                       | 176 |
| 11. Вакцинація БЦЖ                                                           | 176 |
| 11.1. Огляд                                                                   | 176 |
| 11.2. Новонароджені                                                        | 177 |
| 11.3. Немовлята і діти старшого віку                                        | 179 |
| 11.4. Новоприбули з країн з високою захворюваністю                          | 183 |
| 11.5. Медичні працівники                                                    | 185 |
| 11.6. Вакцинація БЦЖ осіб, які контактують з хворими на активний туберкульоз | 186 |
| 11.7. Інші групи                                                           | 187 |
| 12. Активне виявляння захворювання                                          | 189 |
| 12.1. Огляд                                                                   | 189 |
| 12.2. Відстеження контактів: передача від людини до людини               | 189 |
| 12.3. Відстеження контактів: передача від худоби до людини                 | 195 |
| 12.4. Відстеження контактів: випадки туберкульозу на повітряному транспорті | 196 |
| 12.5. Відстеження контактів: випадки туберкульозу у школах                 | 198 |
| 12.6. Відстеження контактів: громадські заклади догляду за дітьми           | 202 |
| 12.7. Відстеження контактів: пацієнти стаціонару                          | 203 |
| 12.8. Скрінінг новоприбулих (осіб, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії) | 206 |
| 12.9. Вуличні бездомні                                                      | 210 |
| 13. Профілактика інфекції у конкретних умовах                               | 213 |
| 13.1. Лікувальні заклади: нові працівники                                    | 213 |
| 13.2. Лікувальні заклади: професійна гігієна                                 | 215 |
| 13.3. Тюрми та місця утримання під вартою                                  | 218 |
| 14. Повідомлення та посилений нагляд                                        | 221 |
| 14.1. Нагляд за туберкульозом                                                 | 221 |
| 14.2. Передбачені законом повідомлення про інфекційні захворювання          | 221 |
| 14.3. Посилений нагляд за туберкульозом в Англії, Уельсі та Північній Ірланді | 222 |
| 14.4. Моніторинг результатів лікування в Англії, Уельсі та Північній Ірланді | 222 |
| 14.5. Мережа MycobNet (Великобританія)                                    | 222 |
| 15. Пріоритети подальших досліджень                                         | 224 |
| 16. Література                                                               | 242 |
Перелік скорочень

BTS Британське торакальне товариство
GRADE розроблення, оцінка та експертиза клінічних рекомендацій
НРА Агентство захисту здоров’я
НСС-СС Національний центр співробітництва з хронічних захворювань здоров’я
NICE Національний інститут здоров’я та клінічної досконалості Великобританії
АСТ аспартатамінотрансфераза
АЛТ аланінамінотрансфераза
АРТ антиретровірусна терапія
АТР алерген туберкульозний рекомбінантний
БЦЖ вакцина Кальм метта-Герена
ВААРТ високоактивна антиретровірусна терапія
ВДТБ вперше діагностований випадок туберкульозу
ВІЛ вірус імунодефіциту людини
ВООЗ Всесвітня організація охорони здоров’я
ВР відносний ризик
ГІТ гамма-інтерферон-тест
ГКС глюкокортикостероїди
ГРН група розробки настанови
ДІ довірчий інтервал
ДОТ лікування під безпосереднім спостереженням
ГТБ інший вид туберкульозу
ГЕДВ коефіцієнт ефективності додаткових витрат
КСБ кислотостійкі бактерії
КСШ коефіцієнт співвідношення шансів
КТ комп’ютерна томографія
ЛКК лікарська консультаційна комісія
ЛЖВ люди, що живуть з ВІЛ
ЛПІ латентна туберкульозна інфекція
МБТ мікобактерія туберкульозу
МОЗ Міністерство охорони здоров’я
МР ТБ ультрезистентний туберкульоз
НЛТБ невдача лікування туберкульозу
НПТ Національна програма боротьби з туберкульозом
П3ТБ позалегеневий туберкульоз
ПЛІ профілактичне лікування ізо ніазидом
ЛПП лікування після перерви
ПЛР полімеразна ланцюгова реакція
ПМСД первинна медико-санітарна допомога
ПНТ посилений нагляд за туберкульозом
ПОЗ підрозділи охорони здоров’я
ППД-Л очищений білковий дериват
ПРТБ полірезистентний туберкульоз
ПСІЗ повідомлення про смертність від інфекційних захворювань
ПТП протитуберкульозні препарати
ПШЕ повний штатний еквівалент
РГ робоча група
<table>
<thead>
<tr>
<th>Сценарий</th>
<th>Опис</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>РРТБ</strong></td>
<td>туберкульоз із розшиrenoю резистентністю</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>РЖСЯ</strong></td>
<td>рік життя, скоригований на якість</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>РКД</strong></td>
<td>рандомізоване контролюване дослідження</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>РМР ТБ</strong></td>
<td>ризик MR TБ</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>РТБ</strong></td>
<td>рецидив туберкульозу</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>СІР</strong></td>
<td>синдром імунної реконституції</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>СМР</strong></td>
<td>спинномозкова рідина</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>СНІД</strong></td>
<td>синдром набутого імунодефіциту людини</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>СШ</strong></td>
<td>співвідношення шансів</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ТБ</strong></td>
<td>туберкульоз</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ТБЛ</strong></td>
<td>туберкульоз легень</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ТМЧ</strong></td>
<td>тест медикаментозної чутливості</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ТШП</strong></td>
<td>туберкулінова шкірна проба</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ХП</strong></td>
<td>хіміопрофілактика</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ХТ</strong></td>
<td>хіміотерапія</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ЦНС</strong></td>
<td>центральна нервова система</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E</strong></td>
<td>етамбутол</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>H</strong></td>
<td>ізоніазид</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>R</strong></td>
<td>рифампіцин</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>S</strong></td>
<td>стрептоміцин</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Z</strong></td>
<td>іразинамід</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Підгрунтя
У 2006 році Національний центр співробітництва з хронічних захворювань опублікував Настанову з клінічної діагностики і ведення туберкульозу (далі — ТБ) та заходів щодо його профілактики й боротьби з ним. Розділ цієї Настанови з діагностики латентного ТБ оновлений групою NICE зі скорочених клінічних настанов.

Передмова–2006 р.

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

Національний інститут здоров’я та клінічної досконалості Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence, далі — NICE) доручив підготувати цю Настанову замість Настанови з туберкульозу Британського торакального товариства, яка багато років успішно використовувалася у Великобританії в якості головного джерела для лікування ТБ. Сфера застосування цієї Настанови надзвичайно ширика, і ми були зобов’язані розділити цю роботу між двома окремими групами експертів: одна з яких займалася діагностикою та лікуванням, а друга — профілаксиєю ТБ і боротьбою з ним. Обидві групи користувалися методологією, яка стала нашою стандартною методологією, спочатку визначаючи основні аспекти захворювання, а потім проводячи пошук інформації на основі найкращої доказової бази. У деяких сферах, особливо стосовно профілактики ТБ та боротьби з ним, знайти сильну доказову базу надзвичайно складно. У всіх випадках групи експертів з розроблення Настанови намагалися розробити практичні рекомендації, незалежно від того, скільки доказів було в їхньому розпорядженні — багато чи мало. Крім того, докладалися великі зусилля для того, щоб узгодити породи, що містяться у Настанові, з порадами, наведеними в інших джерелах, зокрема, Спільного комітету з імунологічних обставин. Крім того, у різних частинах світу зберігаються масштабні джерела ТБ, причому, існують зростаючі осередки інфекції, стійкі до лікарських засобів. З усіх цих причин необхідно, як і раніше, зосереджувати увагу на оптимальному веденні ТБ, і саме це є метою даної Настанови.

Розділ цієї Настанови присвячений розробленій Настанови 2006 р. з діагностики і ведення туберкульозу (далі — ГІТ) та заходів щодо його профілаксиї і боротьби з ним. ГІТ, як і інші діагностичні методики, є в основному надзвичайно престижним для врачів, але дає значний простір для інтерпретації результатів. У Настанові 2006 року було зазначено, що інші діагностичні методики, такі як хеміорезистентний ТБ, ведуть до багатої кількості інтерпретації та написання відповідей. У Настанові зазначено, що інші діагностичні методики, такі як хеміорезистентний ТБ, ведуть до багатої кількості інтерпретації та написання відповідей. У Настанові зазначено, що інші діагностичні методики, такі як хеміорезистентний ТБ, ведуть до багатої кількості інтерпретації та написання відповідей. У Настанові зазначено, що інші діагностичні методики, такі як хеміорезистентний ТБ, ведуть до багатої кількості інтерпретації та написання відповідей.

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

Передмова–2011 р.

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

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

Коментар робочої групи:

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

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

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

1.1. Довідкова інформація

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

Що викликає ТБ?

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

Що відбувається після зараження?

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

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

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

Хто захворює на ТБ?

Захворіти на ТБ може будь-хто, але особливого ризику зазнають ті, хто має контакт з МБТ, та ті, хто менш здатний боротися з латентною інфекцією. Це:
• особи, які безпосередньо контактуєть із заразними хворими;
• особи, які жили у місцях, де ТБ є досі дуже поширений, їздять до таких місць або приймають гостей з таких місць;
• особи, які живуть в громадах етнічних меншин, що походять з місць, де ТБ дуже поширений;
• особи, імунна система яких ослаблена ВІЛ-інфекцією або іншими медичними проблемами;
• діти та літні люди, тому що їхня імунна система менш стійка;
• особи з поганим станом здоров’я і харчування через проблеми, пов’язані зі способом життя, зокрема через безпритульність, наркоманію або алкоголізм;
• особи, які у поганих житлових умовах або переповнених помешканнях, зокрема, ті, хто живе у гуртожитках.

Які симптоми ТБ?

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

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

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

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

Туберкульозні бактерії ростуть дуже повільно й діляться тільки іноді. Антибактеріальні препарати переважно діють на МБТ під час ділення, тому лікування, зазвичай, доводиться продовжувати шість місяців, щоб забезпечити знищення усіх активних і "сплячих" МБТ та виліковування хворого. Хворі на ТБ органів дихання, як правило, після двох тижнів лікування вже не заразні. Резистентні до ліків форми ТБ вимагають лікування протягом більш ніж шести місяців. МР ТБ особливо серйозний; він потребує тривалого (до 24 місяців) лікування, так як заразний період триває набагато довше.

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

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

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

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

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

Варіації у захворюваності по етнічних групах і місцю народження
Ризик ТБ значно вищий у представників етнічних меншин, що відображається у таблиці 1.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Етнічне походження</th>
<th>Кількість випадків ТБ на 100 тис. населення</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Чернішкі африканці</td>
<td>211</td>
</tr>
<tr>
<td>Пакистанці</td>
<td>145</td>
</tr>
<tr>
<td>Індійці</td>
<td>104</td>
</tr>
<tr>
<td>Білі</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Серед людей, народжених за кордоном, вірогідність захворіти на ТБ у 15 разів менша, ніж для уродженців Англії та Уельсу. Більшість випадків захворювання серед народжених за кордоном виникає після того, як вони прожили у Великобританії кілька років.
2. Методологія–2006 р.

2.1. Мета

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

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

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

2.2. Сфера охоплення

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

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

2.3. Аудиторія

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

Залучення хворих на туберкульоз

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

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

2.4. Обмеження у Настанові

Слід зазначити наступні обмеження:

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

Синтез настанови:

Додаткові докази включні з інших джерел:

2.5. Інші публікації, що мають відношення до Настанови

Читацям цієї Настанови слід також знати про наступні публікації:
• Stopping tuberculosis in England and Wales, План дій щодо туберкульозу Головного медичного спеціаліста[2];
• Immunisation against infectious disease («Зелена книга»)[3];

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

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

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

2.5.1. Супутні керівні документи NICE

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

У стадії розроблення:

2.6. Підгрунття


Національний центр співробітництва з хронічних захворювань2
Національний центр співробітництва з хронічних захворювань (NCC-CC) був створений у 2001 році. Цим Національним центром керує багатопрофільна рада партнерів, до складу якої входять, зокрема, групи пацієнтів і керівництво NHS.

Технічна група NCC-CC
Технічна група проводила засідання приблизно за два тижні до кожної наради ГРН. До її складу входили:
• керівник ГРН;
• клінічний радник ГРН;
• дослідник у галузі інформації;

2 У квітні 2009 р. NCC-CC злилася з трьома іншими національними центрами співробітництва з хронічних захворювань у Національний центр клінічних настанов (NCGC).
• науковий співробітник;
• економіст у галузі охорони здоров’я;
• керівник проекту;
• адміністративний персонал.

**Група з розроблення настанови**


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

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

**Виконавчий орган проекту з розроблення настанови**

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

До складу Виконавчого органу проекту входили:
• директор NCC-CC;
• менеджер NCC-CC;
• старший науковий співробітник NCC-CC;
• менеджер NICE з замовлень;
• технічна група.

**Завершальний семінар**

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

### 2.7. Процес розроблення настанови

Процес розроблення Настанови складається з дев’яти основних кроків.

**Крок перший: розроблення доказових запитань**

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

**Крок другий: систематичний пошук доказової бази**

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

**Крок третій: критична оцінка доказової бази**

Науковий співробітник або, залежно від обставин, економіст у галузі охорони здоров’я провели критичну оцінку повних текстів матеріалів. У цілому офіційний контакт з авторами не встановлювався, але в особливих випадках це було потрібно для уточнення конкретних деталей. Для кожного повного тексту матеріалу були складені контрольні переліки для критичної оцінки. Один науковий співробітник проводив і критичну оцінку, і відбір даних. ГРН ретельно розглянула отриману доказову базу на предмет точності та повноти.

Усі процедури повністю відповідали:
• методології NICE, викладеній у Технічному посібнику[1];
• документу NCC-CC з забезпечення якості та систематичного огляду (документ розміщений на сайті http://www.ncgc.ac.uk).

**Крок четвертий: зведення і синтез доказової бази, складання рекомендацій**

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

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

**Крок п’ятий: класифікація доказових тверджень та рекомендацій**

Доказові твердження та рекомендації класифікувалися згідно з табл. 2. Для діагностичних досліджень також зазначалися рівень доказової бази та класи рекомендацій.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Рівень доказової бази</th>
<th>Класифікація рекомендацій</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Табл. 2. Ієрархія доказової бази та класифікація рекомендацій</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Рівень</strong></td>
<td><strong>Тип доказової бази</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>1++</td>
<td>Високоякісний мета-аналіз (МА), систематичні огляді (CO) рандомізованих клінічних досліджень (РКД) або РКД з дуже низьким ризиком систематичної помилки.</td>
</tr>
<tr>
<td>1+</td>
<td>Добре проведений МА, СО РКД або РКД з низьким ризиком систематичної помилки.</td>
</tr>
<tr>
<td>1-</td>
<td>МА, СО РКД або РКД з високим ризиком систематичної помилки.</td>
</tr>
<tr>
<td>2+</td>
<td>Добре проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень та середньою вірогідністю того, що зв’язок є причинно-наслідковим.</td>
</tr>
<tr>
<td>2-</td>
<td>Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень та значною вірогідністю того, що зв’язок не є причинно-наслідковим.</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Експертний висновок, формальна згода.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Були також включені рівень доказової бази та класифікація рекомендацій діагностичних досліджень.

**Крок шостий: економічна доказова база у галузі охорони здоров’я**

Через те, що економіст у галузі охорони здоров’я був призначений, коли Настанова вже була наполовину розроблена, сфера медико-економічного моделювання розглядалася після формування клінічних запитань. Вищезгаданий економіст вивчив клінічні запитання на предмет можливого застосування медико-економічного моделювання, й ці підходи були погоджені з ГРН. Економіст у галузі охорони здоров’я також провів пошуки літератури для одержання додаткових даних для моделювання. Припущення і структури моделей були роз’яснені членам ГРН і погоджені ними під час нарад, і члени ГРН також надали коментарі до наступних переглянутих версій.

**Крок сьомий: погодження рекомендацій**

На завершальному семінарі були застосовані методи досягнення формальної згоди(1) для:
- забезпечення того, щоб рекомендації відображали доказову базу;
- затвердження рекомендацій, основаних на вужчій доказовій базі або на екстраполяціях з інших ситуацій;
- формування узгоджених рекомендацій у випадках недостатності доказової бази;
- обговорення сфер розбіжностей та остаточного оформлення рекомендацій.

На завершальному семінарі також було досягнуто згоди щодо:
- семи основних приоритетів для впровадження;
- восьми основних рекомендацій щодо досліджень;
- п’яти алгоритмів.

---

(1) Наведений список методів досягнення формальної згоди відображає деякі основні інструменти, які можуть бути застосовані під час погодження рекомендацій на різних етапах формування настанови. Крім того, існують інші методи, які можуть бути застосовані залежно від контексту та потреб.
При визначенні приоритетів основних рекомендацій для впровадження завершальний семінар також узяв до уваги наступні критерії:

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

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

Крок восьмий: структура повної версії Настанов

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

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

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

Доказові твердження є результатом синтезу доказової бази й зазначають докази, що саме докази продемонстрували ефективну дію від доказової бази до розроблення рекомендацій.

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

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

Оцінка потреб у медичній допомозі

На відміну від багатьох настанов NICE сфера висвітлення вимагає орієнтації щодо послуг у главах Настанови стосовно профілактики та боротьби (глави 11-13) й для методів прискореної діагностики (розділи 5.3 та 5.4).

NCC-CC провів оперативну та просту оцінку потреб у медичній допомозі з метою встановлення діючої практики й ресурсів, а також визначення сфер, де практика й ресурси не відповідають клінічні потребі. Для цього була зібрана інформація шляхом огляду епідеміології TB в Англії та Уельсі й огляду існуючих послуг за допомогою опитування вибраних надавачів послуг щодо TB.

Огляд епідеміології

На початку розроблення Настанови науковий співробітник у галузі профілактики та боротьби д-р Іен Локхарт звів епідеміологічні дані про TB у Англії та Уельсі та TB нарахування, представлений у настанові у Додатку G і у розділі 4.2 і буде описаний в одному з наступних матеріалів.

Огляд епідеміології TB в Англії та Уельсі й огляду існуючих послуг за допомогою опитування вибраних надавачів послуг щодо TB.

Обстеження існуючих послуг

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

2.9. Фінансування

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

2.10. Методологія—2011 р.

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

Розглядалися наступні підгрупи населення:
• Дорослі, молодь і діти з підвищеним ризиком інфікування комплексом туберкульозних мікобактерій (M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis), зокрема:
  - чи прибули або повернулися вони за останні п'ять років з країн з високою поширеністю ТБ;
  - чи народилися вони у країнах з високою поширеністю ТБ;
  - чи живуть вони з людьми, в яких діагностовано активну форму ТБ;
  - чи мають вони тісні контакти з хворими на активну форму ТБ, наприклад, у школі чи вдома;
  - чи є вони безпритульними або проблемними наркоманами;
  - чи знаходяться вони або нещодавно знаходилися у місцях позбавлення волі.
• Дорослі та діти з ослабленим імунітетом через:
  - тривале використання стероїдів (еквівалентне 15 мг преднізолону щоденно протягом мінімум 1 місяця);
  - антагоністи фактору некрозу пухлин-альфа, такі як інфліксімаб та етанерцепт;
  - препарати проти відторгнення пересаджених органів, такі як циклоспорин, різні цитотоксичні препарати та деякі препарати проти запальних захворювань кишечнику, такі як азатіоприн;
  - використання імуносупресивних препаратів;
  - супутні стани, які впливають на імунну систему, такі як, наприклад, ВІЛ-інфекція, хронічна ниркова недостатність, багато видів гематологічних і солідних онкологічних пухлин, діабет.


2.11. Сфера часткового оновлення

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

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

2.12. Група з розроблення Настанови щодо часткового оновлення

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

Докладна інформація про склад ГРН наведена у Додатку N.

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

2.13. Оновлення Настанови

Клінічні наставки NICE оновлюються, щоб рекомендації враховували нову важливу інформацію. Нова доказова база перевіряється через 3 роки після публікації, для чого запитується думка медичних спеціалістів і пацієнтів; за допомогою цієї інформації ми вирішуємо, чи потребує оновлення вся настанова або ж тільки певна її частина. Якщо в інші моменти часу публікуються нові важливі докази, ми можемо вирішити провести прискорене оновлення деяких рекомендацій. Інформація про оновлення настанови наведена на нашому веб-сайті.

Відмова від відповідальності

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

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

У настановах NICE, як правило, наводяться тільки ті рекомендації щодо препаратів, які відповідають дозволеним показанням. Якщо препарат рекомендується поза межами дозволеного показання, це уточнюється у настанові. Настанова містить рекомендації щодо призначення наступних препаратів, з яких усі відповідають чинним дозволеним показанням:
- етамбутол — для лікування активного ТБ;
- ізоніазид — для лікування як латентного, так і активного ТБ;
- піразинамід — для лікування активного ТБ;
- рифампіцин — для лікування як латентного, так і активного ТБ;
- стрептоміцин — для лікування активного ТБ, монорезистентного до ізоніазіду;
- будь-які глюкокортикоїди — для лікування запалення, пов’язаного з активним ТБ оболонок головного мозку або центральної нервої системи (ЦНС).

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

3.1. Ключові пріоритети для впровадження

Шестимісячний початковий режим із чотирьох препаратів (шість місяців ізоніазіду та рифампіцину з доданням у перші два місяці піразінового і четвертого препарату) слід використовувати для лікування активної форми ТБ органів дихання3 у:
• дорослих, які не є ВІЛ-позитивними; (А)
• дорослих, які є ВІЛ-позитивними; (В)
• дітей. (В)

Цей режим називається у Настанові «стандартним рекомендованим режимом».

Пациентам з активним туберкульозним менінгітом слід призначати:
• режим лікування початковою тривалістю 12 місяців, який у перші два місяці включає ізоніазід, піразіновий і четвертий препарат (наприклад, етамбутол), а у решту періоду лікування — ізоніазід та рифампіцин; (Г (GPP))
• глюкокортикоїд у нормальних діапазонах доз:
  – дорослі: еквівалент преднізолону у дозі 20–40 мг, якщо пацієнт приймає рифампіцин; в іншому разі — 10–20 мг; (А)
  – діти: еквівалент преднізолону у дозі 1–2 мг/кг, максимум 40 мг; (Д (GPP))
  з поступовим зменшенням дози вказаного глюкокортикоїда, починаючи через 2-3 тижні лікування.

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

Для усіх пацієнтів слід проводити оцінку ризиків щодо дотримання режиму лікування, а для пацієнтів, які мають негативні фактори в оцінці ризиків, слід розглядати необхідність проведення ДОТ; це стосується, зокрема:
• безпритульних з активним ТБ, які живуть на вулиці або у притулках; (В)
• пацієнтів з мовиро низьким рівнем дотримання режиму лікування, зокрема тих, в анамнезі яких є дані про недотримання режиму лікування. (Г (GPP))

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

Новоприбулих4 слід визначати для туберкульозного скринінгу на основі наступної інформації:
• відомостей про порт прибуття; (Г (GPP))
• нових випадків реєстрації для отримання первинної медичної допомоги; (В)
• зв’язків із офіційними та добровільними групами, працюючими з новоприбулими. (Г (GPP))

Коментар робочої групи:

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

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

Групи «медичного» ризику:
• ВІЛ-інфікованих (щорічно ТБ реєструється у 3–5% ВІЛ-інфікованих, які до цього не менше 12 міс. знаходилися на диспансерному обліку у лікар-інфекціоніста, що відповідає річному показнику захворюваності 3 000,0–5 000,0 на 100 тис. населення та перевищує середньопересічний показник у 16 разів — коефіцієнт ризику захворювання 16; (Г (GPP))
• Перехворілі на пневмонію та ексудативні плеврити протягом року після одужання — коефіцієнт ризику захворювання — 2;
• Перехворілі на ТБ протягом терміну спостереження у кат. 5.1. — коефіцієнт ризику захворювання — 3,5;
• Контактні з вотник ТБ — коефіцієнт ризику захворювання 8;
• Хворі на цукровий діабет — коефіцієнт ризику захворювання 1,4;

3 Туберкульоз, який уражає легені, плевральну порожнину, середостінні лімфатичні вузли або горло.
4 Новоприбули визначаються як особи, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії з країн із високим рівнем захворюваності на ТБ, зокрема вище 40 на 100 тис. населення на рік, які зазначені Агентством захисту здоров’я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і шукайте ‘WHO country data TB’).
Групи «соціального» ризику:
- Особи без реєстрації та певного місця проживання (БОМЖі) — коефіцієнт ризику захворювання 12;
- Особи, які перебувають у місцях позбавлення волі — коефіцієнт ризику захворювання 10(8);
- Звільнені з місць позбавлення волі протягом року після прибуття — коефіцієнт ризику захворювання 2(3).

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

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

Організації первинної медичної допомоги з високою захворюваністю на ТБ должны включати питання про вакцинацію усіх новонароджених незабаром після народження. D(GPP)

Коментар робочої групи:
Окрім зазначених вище 5 пріоритетів КН NICE 117, які є доцільними для запровадження в Україні, члени РГ вважають за доцільне встановити додаткові пріоритети, у т.ч.:
- Усі ВІЛ-інфіковані хворі мають доступ до якісної протитуберкульозної допомоги, у т.ч. хіміопрофілактики (далі — ХП) ТБ та антиретровірусної терапії (далі — АРТ) (до, під час захворювання та після вилікування ТБ);
- Усі хворі на ТБ мають вільний доступ до своєчасної діагностики та якісного лікування хіміорезистентних форм ТБ.

3.2. Алгоритми
У цьому документі наведені наступні алгоритми:
- алгоритм прийняття рішень про ізоляцію пацієнтів з підозрою на ТБ (див. рис. 2);
- алгоритм тестування і лікування дітей без симптомів у віці від чотирьох тижнів до двох років, які контактували з хворими на ТБ та з ХП (див. рис. 10);
- алгоритм для членів сім’ї без симптомів та інших осіб, з якими особи з активним ТБ мають тісні контакти (див. рис. 11);
- алгоритм скринінгу новоприбулих (див. рис. 12);

Коментар робочої групи:
З урахування думки членів РГ стосовно пріоритету 4 у розділі 3.1. даного документу, додатково додається стандартний алгоритм проведення туберкульозного скринінгу у групах «медичного» та «соціального» ризику.
- алгоритм для нових працівників NHS (див. рис. 13).

Коментар робочої групи:
З огляду на те, що запропоновані КН NICE 117 алгоритми не вичерпують усього переліку актуальних питань, які потребують стандартних дій з виявлення, діагностики та лікування ТБ, члени РГ вважають за доцільне включити до адаптованої настанови наступні алгоритми, рекомендовані ВООЗ, та такі, що довели свою користь безпосередньо під час попереднього застосування в Україні:
- Алгоритм виявлення хворих з підозрою на ТБ при зверненні за медичною допомогою;
- Алгоритм діагностичного обстеження хворих з підозрою на ТБ;
- Алгоритм формулювання діагнозу ТБ;
- Алгоритм обстеження хворих з підозрою на хіміорезистентний (мультирезистентний )ТБ;
- Алгоритм визначення типів випадків ТБ та лікувальних категорій хворих;
- Алгоритм моніторингу лікування хворих на чутливий ТБ та визначення його результатів;
- Алгоритм моніторингу лікування хворих на мультирезистентний та ТБ з розширеною резистентністю;
- Алгоритм диспансерного спостереження хворих на ТБ та осіб з підвищеним ризиком захворювання.

5 Захворюваність вище 40 випадків на 100 тис. населення; зазначені Агентством захисту здоров’я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і шукайте 'TB rate bands').
### 3.3. Критерії аудиту

<table>
<thead>
<tr>
<th>Основний пріоритет для впровадження</th>
<th>Критерії</th>
<th>Виняток</th>
<th>Визначення термінів</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Шестимісячний початковий режим із чотирьох препаратів (шість місяців ізоніазіду та рифампіцину з доданням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід використовувати для лікування активної форми ТБ органів дихання у: • дорослих, які не є ВІЛ-позитивними; А • дорослих, які є ВІЛ-позитивними; В • дітей. В</td>
<td>a) Міра процесу: відсоток пацієнтів з активним ТБ, які приймають рифампіцин, ізоніазід, піразинамід і етамбутол (або інший четвертий препарат) у перші два місяці лікування. b) Міра результату: відсоток вилікуваних і відсоток тих, хто закінчив лікування.</td>
<td>Протипоказання, туберкульозний менінгіт, ураження ЦНС, резистентність до препарату.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2. Пацієнтам з активним туберкульозним менінгітом слід призначати: • режим лікування початковою тривалістю 12 місяців, який у перші два місяці включає ізоніазід, піразинамід, рифампіцин і четвертий препарат (наприклад, етамбутол), а у решту періоду лікування — ізоніазід та рифампіцин; D(GPP) • глюкокортикоїди у нормальному діапазоні доз: - дорослі: еквівалент преднізолону у дозі 20–40 мг, якщо пацієнт приймає рифампіцин; в іншому разі — 10–20 мг; А - діти: еквівалент преднізолону у дозі 1–2 мг/кг, максимум 40 мг; D(GPP) з поступовим зменшенням дози вказаного глюкокортикоїда, починаючи через 2–3 тижні лікування.</td>
<td>a) Міра процесу: відсоток пацієнтів з туберкульозним менінгітом, які приймають рифампіцин, ізоніазід, піразинамід і етамбутол (або інший четвертий препарат) у перші два місяці лікування. b) Міра процесу: відсоток пацієнтів, які приймають або приймали глюкокортикоїди. c) Міра результату: відсоток вилікуваних і відсоток тих, хто закінчив лікування (12 місяців).</td>
<td>«Пацієнт, який проходить ДОТ» — це будь-який пацієнт, який приймає глюкокортикоїди мінімум два тижні. b) Будь-який пацієнт, який приймав глюкокортикоїди мінімум два тижні.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3. ДОТ для ведення більшості випадків активного ТБ зазвичай застосовувати не потрібно. A Для усіх пацієнтів слід проводити оцінку ризиків щодо дотримання режиму лікування, а для пацієнтів, які мають негативні фактори в оцінці ризиків, слід розглядати необхідність проведення ДОТ; це стосується, зокрема: a) безпритульних з активним ТБ, які живуть на вулиці або у притулках; B b) пацієнтів з імовірно низьким рівнем дотримання режиму лікування, зокрема тих, в анамнезі яких є дані про недотримання. D (GPP)</td>
<td>Міра процесу: відсоток пацієнтів з активним ТБ, які проходять ДОТ.</td>
<td>«Пацієнт, який проходить ДОТ» — це будь-який пацієнт, якому приписані ПТП під безпосереднім спостереженням (незалежно від спостерігача) на весь період лікування або його частину.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4. Туберкульозна служба повинна повідомляти кожній особі з ТБ прізвище призначеного їй куратора, а також спосіб зв'язку з ним. Цей куратор повинен забезпечити навчання та залучення хворого на ТБ для досягнення дотримання режиму лікування. D(GPP)</td>
<td>Міра процесу: відсоток пацієнтів, які мають дані про відповідного поточного куратора.</td>
<td>Станціонарні пацієнти лікарень. Куратор буде називаний відповідно до рекомендацій.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>5. Новоприбулих слід визначати для туберкульозного скринінгу на основі наступної інформації: • відомостей про порт прибуття; D (GPP) • нових випадків реєстрації для отримання первинної медичної допомоги; В • вступу до навчальних закладів (у т.ч. університетів); D (GPP) • зв’язків із офіційними та добровільними групами, працюючими з новоприбулими. D(GPP)¹</td>
<td>Міра процесу: відсоток новоприбулих, які мають дані про відповідний поточний куратора.</td>
<td>a) Усі особи, яких шукали, але не знали. b) Усі особи, яких шукали, але не знали. Неможливість наступного контролю, зокрема, неповернення для проведення проби Манту, рентгенографії грудної клітки, початку лікування ЛТІ тощо. b) Ураховується будь-яка особа, яка пройшла процес скринінгу відповідно до алгоритму.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
Основний пріоритет для впровадження | Критерії | Виняток | Визначення термінів
---|---|---|---
6. Питання про вакцинацію вакциною Кальметта-Жерена (БЦЖ) новонародженої дитини з підвищеним ризиком захворювання на ТБ слід обговорити з батьками або законними опікуном. D(GPP) | a) Міра процесу: відсоток новонароджених, яким зроблено вакцинацію БЦЖ. b) Міра процесу: відсоток відповідних новонароджених, яким зроблено вакцинацію БЦЖ. | Обґрунтована відмова, ВІЛ. |

1 Відповідно до коментарів РГ, наданих до п.4. розділу 3.1., до групи новоприбулих слід додати:
- ВІЛ-інфікованих, що знаходяться на диспансерному обліку (шорічно);
- Особи, які перебувають у місяцях позбавлення волі (не рідше 1 разу на рік);
- Звільнених з установ виконання покарань, протягом місяця після прибуття до місця проживання чи перебування;
- Відповідних (по мірі виявлення);
- Біженців, мігрантів тощо;
- Контактних з вогнищ ТБ

**Коментар робочої групи:**
Відповідно до коментарів, наданих до розділу 3.1. для аудиту додаткових пріоритетів для впровадження доцільноступати критерії:

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Пріоритет 8.</th>
<th>Міра процесу: A)% зареєстрованих хворих на МР ТБ (РРТБ), у яких діагноз був встановлений у термін до 30 діб від початку лікування ТБ; B)% зареєстрованих хворих на МР ТБ (РРТБ), які розпочали лікування за 4 кватер, у термін до 10 діб від отримання результату тесту медикаментозної чутливості (далі — ТМЧ) чи прискореного молекулярного тесту; В)% зареєстрованих хворих на МР ТБ (РРТБ), у яких була дотримана регламентована схема лікування; Г)% вилікування за результатами когортного аналізу.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Усі захворілі на МР ТБ мають мати вільний доступ до своєчасної діагностики та якісного лікування</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


**Коментар робочої групи:** (Вакцина БЦЖ. Документ щодо позиції ВООЗ [Електронний ресурс] http://www.who.int/wer). У країнах з високим тягарем ТБ усі діти відразу після народження повинні одержати одну дозу вакцини БЦЖ якомога раніше після народження. Оскільки гострі побічні прояви при вакцинації БЦЖ зустрічаються вкрай рідко навіть серед ВІЛ-позитивних дітей без клінічних ознак, усі здорові немовлята повинні бути вакциновані БЦЖ навіть у регіонах з великою поширеністю ВІЛ-інфекції в популяції. Діти із клінічними проявами ВІЛ-інфекції або ті, хто має інші форми імунодефіциту, не повинні вакцинуватися проти ТБ. У тих випадках, коли діти мали після народження контакт із хворим на ТБ погіршений з позитивним мазком мокроти, вакцинацію БЦЖ слід відкласти до завершення шестимісячного профілактичного курсу лікування ізоніазидом.

**Коментар робочої групи:** Відповідно до пункту 3 статті 9 Закону України «Про протидію захворюванню на туберкульоз» Обов’язковим профілактичним медичним оглядам на ТБ підлягають:
1) малолітні та неповнолітні особи — шорочку;
2) працівники окремих професій, виробництв та організацій, професійна діяльність яких пов’язана з обслуговуванням населення та/або виконанням робіт, під час здійснення яких є високий ризик зараження збудником туберкульозу.

* Згідно з визначеною Агентством захисту здоров’я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і шукайте ‘tuberculosis rate bands’).
захворювання на ТБ інших осіб, — до прийняття на роботу та надалі у строки, визначені центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізацію державну політику у сфері охорони здоров’я;

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

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

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

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

7) особи, віднесені до груп підвищеного ризику захворювання на ТБ, у тому числі соціально дезадаптовані, із супутніми захворюваннями на хронічний алкоголізм, наркоманією чи токсикоманією, — щороку.
4. Цілі та принципи протитуберкульозної медичної допомоги

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

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

Там, де є відповідна науково-доказова база, частини Настанови, що стосуються профілактики ТБ та боротьби з ним (глави 11-13), містять рекомендації з організації обслуговування, а також для окремих колективів медичних спеціалістів. У Настанові зібрано спробу зосередити ресурси NHS там, де вони забезпечать дієву роботу з ним (глави 11-13), містять рекомендації з організації обслуговування, а також для окремих колективів.

ГРН визнає важливість чесної та позитивної комунікації щодо ТБ для подолання стигматизації, неузгодженості та некоректної інформації про це захворювання та для визнання соціально-економічних чинників. Медичними колективами, що доглядають за хворими на ТБ або мають ризик захворіти на ТБ, необхідно буде працювати з відомствами, що не входять до структури NHS, для забезпечення інтегрованого обслуговування, яке сприяє досягненню цих цілей та цілей, поставлених головним медичним спеціалістом.

Коментар робочої групи:

В Україні затверджена Законом України стратегія боротьби з туберкульозом — Національна програма, метою якої є подальше поліпшення епідемічної ситуації в напрямку зменшення загальної кількості хворих на ТБ, відповідно до Всесвітніх рекомендацій з лікування МР ТБ.

Досягнення мети можливе шляхом виконання таких завдань:

• реформування системи надання протитуберкульозної допомоги, шляхом максимумального наближення медичних послуг до хворого, інтеграції надання медичної допомоги, що забезпечить підвищення рівня доступу населення до діагностики, лікування ТБ та догляду;
• реорганізації ліжкового фонду шляхом створення відділень для паліативної та хоспісної медицини, хіміорезистентного ТБ, розвитку системи амбулаторної допомоги;
• розширення можливостей лабораторної мережі з мікробіологічної діагностики Б для діагностики всіх випадків захворювання шляхом оптимізації кількості лабораторій I—III рівня, забезпечення функціонування центральної референц-лабораторії, докомплектування сучасним обладнанням, застосування швидких тестів для діагностики звичайного та МР ТБ, навчання персоналу та забезпечення здійснення зовнішнього контролю якості лабораторних досліджень на всіх рівнях;
• запровадження здійснення сучасних протиепідемічних заходів, спрямованих на запобігання поширенню захворювання на ТБ у закладах охорони здоров'я, місячного диастворованого перебування осіб і проживання хворих на ТБ та зміцнення матеріально-технічної бази протитуберкульозних закладів;
• приведення стандартів лікування хворих на ТБ у відповідність до міжнародних стандартів;
• удосконалення механізму надання протитуберкульозної допомоги, орієнтованої індивідуально на кожного пацієнта;
• безперебійне забезпечення закладів охорони здоров'я, що здійснюють лікування хворих на ТБ в стаціонарних та амбулаторних умовах, протитуберкульозними лікарськими засобами, зокрема із широким застосуванням препаратів із фіксованими дозами;
• підвищення якості та контролюваності (у випадках, які цього потребують) лікування ТБ через розширення мережі кабінетів контролюваного лікування в закладах охорони здоров'я та введення елементів контролюваного лікування в систему первинної медичної допомоги;
• посилення узгодженості систем протидії ТБ та протидії ВІЛ/СНІДу стосовно виявлення випадків захворювання на ТБ, своєчасного діагностування МР ТБ, розширення профілактичного лікування латентної туберкульозної інфекції до 2020 року для людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом;
• удосконалення системи надання стаціонарної медичної допомоги затриманим за підозрою у вчиненні злочинів та взятим під варту особам, хворим на заразну форму ТБ;
Удосконалення системи моніторингу та оцінки виконання Програми, роботи закладів охорони здоров'я на центральному та регіональному рівнях шляhem підготовки та проведення навчання відповідних фахівців, удосконалення звітно-облікових форм та індикаторів ефективності роботи, забезпечення функціонування електронного реєстру хворих на ТБ;

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

створення системи післядипломної освіти з питань фтизіатриї, обміну досвідом на національному та міжнародному рівнях;

створення системи обслуговування хворих на ТБ в рамках діяльності банківських установ, допомагає залучати деяких медичних закладів, які проводять активну та асоційована з системою охорони здоров'я, а також підвищенню рівня обізнаності населення шляхом проведення лекцій, бесід, телепередач, розповсюдження соціальної реклами з питання запобігання захворюванню на ТБ.

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

4.1. Існуюча організація обслуговування

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

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

Коментар робочої групи:
Зазначена модель непритаманна для України, де на рівні закладів первинної медико-санітарної допомоги (заклади ПМСД) дільничні (сімейні) лікарі і/або фельдшери загальної лікувальної мережі (а не медсестри) здійснюють:
- первинний вияв за зверненням хворих з підозрою на ТБ (відповідно до затвердженого алгоритму) з їх подальшим скеруванням на фтизіатрів;
- обов'язкові й щорічні скринінги (профогляди) у групах населення, визначених законодавством та нормативними актами МОЗ України в якості груп «одержувачів», «соціального» та «професійного» ризику, а також проводять обов'язкові скринінги на ТБ серед дітей 0-17 років;
- організують ДОТ-лікування (надання ДОТ-послуг) хворих на ТБ на амбулаторному етапі, згідно з приписом лікаря-фтизіатра, який і несе кінцеву відповідальність за завершення та моніторинг якість лікування;
- організаційно допомагають лікарю-фтизіатру відстежувати контакти.

Централизована модель із сателітними клініками
Це варіація першої моделі; є медсестри на рівні ПОЗ та інших клінік, а також спеціалізовані клініки для новоприбулих і проведення скринінгу. Ця модель використовується у районах з найнижчою захворюваністю. Медсестри також можуть базуватися в громаді та очолювати скринінгові клініки.
Модель на базі спеціалізованої лікарні
Медсестри, які спеціалізуються на ТБ, базуються у місцевих лікарнях або спеціалізованих громадських скри- нігових закладах, але мають виконувати певні функції для даної громади. Може бути ширша мережа на основі ПОЗ, яка об'єднує цих медсестер. Цю модель можна побачити у Лондоні та інших районах із відносно високою захворюваністю на ТБ.

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

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

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

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

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

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

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

Інша інформація про існуючі послуги
У даній Настанові висвітлені наступні аспекти огляду існуючих послуг (докладно про застосовані методи див. у Додатку G):
• спеціалізовані туберкульозні клініки (розділ 6.1);
• клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю (розділ 6.1);
• спеціалізовані клініки для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/ТБ (розділ 6.1);
• спеціалізовані педіатричні туберкульозні клініки (розділ 6.1);
• лікування під безпосереднім наглядом (ДОТ) (розділ 8.2);
• безоплатні рецепти (розділ 8.3);
• заходи з покращення дотримання режиму лікування (розділ 8.3);
• робота з населенням (розділ 8.3);
• стимули для відвідання клініки (розділ 8.3);
• лікування ЛТП (розділи 10.2, 12.2);
• вакцинація БЦЖ новонароджених (розділ 11.1);
• скрінінг груп високого ризику (розділ 12);
• клініки відстеження контактів (розділ 12.2);
• Mycobacterium bovis (розділ 12.3);
• спеціалізовані клініки для новоприбулих (розділ 12.7);
• служби у місцях позбавлення волі (розділ 13.3).

4.2. Комунікація та інформація для пацієнтів
Під час розроблення Настанови представники пацієнтів і осіб, що за ними доглядають, наголосили на наступних пропозиціях:
• створити єдине національне джерело високоякісної інформації про ТБ відповідними мовами та формати для людей з порушеннями зору та слуху;
• протитуберкульозні служби повинні оцінювати місцеві мовні та інші комунікативні потреби й, відповідним чином, надавати інформацію з національного джерела на місцевому рівні;
• надійною дискусією між медичними спеціалістами, хворими на ТБ (або особами з ризиком інфікування ТБ), та особами, що за ними доглядають, щодо тестів, лікування, відстеження контактів і заходів інфекційного контролю, що має забезпечити відсутність непорозумінь;
• хворим на ВІЛ/ТБ необхідно надавати інформацію про лікарів різних спеціальностей, які можуть надати допомогу під час та після лікування ТБ;
• роз’яснювати та проводити відстеження контактів необхідно дотримуватися, щоб уникнути непорозумінь та стигматизації;
• інформацію треба викладати так, щоб не медикалізувати пацієнта;
• протитуберкульозні служби повинні надавати кожному пацієнту, який проходить лікування від ТБ, чітку інформацію за принципом «інформувати та радити».

Перша задача для вдосконалення послуг щодо ТБ у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста[2] полягає у створенні багатомовної і культурно відповідної інформації для громадськості та освітніх матеріалів для використання в національному та місцевому масштабі та у забезпеченні широкої доступності цієї інформації та матеріалів. Інформація про Національну службу знайдена вище у розділі 2.5.

Комунікація і надання інформації є важливим компонентом роботи з успішного припинення зростання захворюваності на ТБ у Англії та Уельсі. Інформаційні ресурси з ТБ спрямовані на досягнення наступних цілей:
• забезпечити більш ранню діагностику завдяки обізнаності широкої громадськості про симптоми;
3. Інший (ІТБ) (вказати) — це хворий на ТБ, який не відповідає критеріям для пацієнтів наведених вище груп.

4.3. Коінфікування ВІЛ

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

Коментар робочої групи:

З огляду на те, що КН «NICE 117» не містить розділів щодо класифікації захворювань на ТБ, їх реєстрації та обліку, члени РГ визнали за доцільне включення у дану адаптовану Настанову діючих в Україні державних та галузевих нормативно-правових актів, які регулюють оцінку ризиків щодо ВІЛ-інфекції, а також рекомендації ВООЗ. Проте, в умовах номінальної динаміки розширення розповсюдження ВІЛ в Україні, під час формування Настанови було зазначено, що Настанова містить рекомендації з громадської освіти в галузевому аспекті, що може призвести до зниження соціальних засобів протидії ВІЛ.


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

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

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

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

1.1. Випадки туберкульозу можуть бути класифіковані за:

1.1.1. Анамнезом попереднього лікування.

1.1.2. Анатомічною локалізацією захворювання.

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

1.1.4. Клінічними та диспансерними категоріями обліку хворого.

1.1.5. ВІЛ-статусом хворого.

1.1.1. Анамнез попереднього лікування

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

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

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

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

Рецидив ТБ реєструють лише при виділені МБТ із зразка мокротиння методом мікроскопії мазка, культуральним або молекулярно-генетичним методом (МБТ+). Якщо у пацієнта з повторним активним туберкульозним процесом не визначають МБТ (МБТ–) вищевказаними методами, то такий випадок ТБ реєструють за 2 кат. як "інший".

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

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

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

4. Інший (ІТБ) — це хворий, який не відповідає критеріям для пацієнтів наведених вище груп.
Визначення випадку ТБ, згідно результатів попереднього лікування

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

Примітки:
* «+» означає позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння, культурального тесту та результату, отриманого з використанням більш сучасного методу виявлення M.tuberculosis;
* «–» означає, що у всіх пробах отримано негативний результат.

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

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

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

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

При формулюванні діагнозу ТБін вказується наявність деструкції:
- (Дестр+) — наявна деструкція;
- (Дестр–) — немає деструкції.
При формулюванні діагнозу ТБ вказується наявність гістологічної верифікації діагнозу:
- (ГІСТ 0) — гістологічне дослідження не проводили;
- (ГІСТ –) — не підтверджений за результатами гістологічного дослідження (шифр А16);
- (ГІСТ +) — підтверджений за результатами гістологічного дослідження (шифр А15).

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

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

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

Згідно з “результатами бактеріологічного дослідження” існують наступні випадки ТБ:
• “хворий на туберкульоз з позитивним результатом мазка мокротиння методом мікроскопії” — хворий на ТБ, в якого визначають позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ) хоча б в одному зразку мокротиння. Хворі з підозрою на ТБЛ повинні мати як мінімум 2 зразки мокротиння.
"хворий на туберкульоз з негативним результатом мазка мокротиння методом мікроскопії": хворий на ТБЛ, який не підпадає під критерії ТБ з позитивним результатом бактеріоскопії мокротиння (у тому числі з позитивним результатом культурального дослідження).

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

(МБТ +) підтверджений за результатами бактеріологічного дослідження (шифр A15), у такому випадку уточнити:

(M +) позитивний результат дослідження мазка на КСБ;
(K 0) культуральне дослідження не проводили;
(K +) позитивний результат культурального дослідження;
(Резист 0) резистентність МБТ до препаратів I ряду не досліджували;
(Резист +) (абревіатура ПТП I ряду) встановили резистентність МБТ до препаратів I ряду (в дужках навести перелік усіх препаратів I ряду, до яких встановили резистентність).

(МБТ –) не підтверджений за результатами бактеріологічного дослідження (шифр A16), у такому випадку уточнити:

(M 0) мазок не досліджували;
(М –) негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі бактерії (КСБ);
(K 0) культуральне дослідження не проводили;
(K –) негативний результат культурального дослідження.

1.1.4. Клінічна та диспансерна категорія обліку хворого

До 1-ї категорії належать хворі на вперше діагностований ТБ різних локалізацій з бактеріовиділення (ВДТБ МБТ +), а також хворі з іншими (тяжкими) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (ВДТБ МБТ –): міліарним, дисемінованим ТБ, менінгітом, казеозною пневмонією, туберкульозним перикардитом, перитонітом, ТБ кишківника, ТБ хребта з неврологічними ускладненнями, урогенітальним ТБ. ТБ внутрішньогрудних лімфовузлів з ураженням більше ніж 2-х груп з однієї сторони або 2-х і більше груп з обох сторін.

Ускладнений перебіг ТБ у дітей.

У випадку, коли ВДТБ має підтверджений контакт з хворим із встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється до 1 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ (або результатів щодо наявності або відсутності стійкості до Рифампіцину, отриманих за допомогою проведення дослідження на GeneXpert) спостерігається і лікується згідно з 1 кат. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагостовані за допомогою швидких методів проведення ТМЧ МБТ (GeneXpert — до рифампіцину, швидкі молекулярні методи, BACTEC).

До 2-ї категорії відносяться будь-які випадки раніше лікованого легеневого і позалегеневого ТБ, що реєструють для повторного лікування: рецидив ТБ різної локалізації з бактеріовиділенням (РТБ МБТ+); лікування після перерви з бактеріовиділення (ЛПП МБТ+), невдача лікування (НЛТБ), інший (ІТБ).

У випадку, коли раніше лікований хворий має високий рівень ризику МР ТБ, такий випадок реєструється до 2 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ (або результатів щодо наявності або відсутності стійкості до Рифампіцину, отриманих за допомогою проведення дослідження на GeneXpert) спостерігається і лікується згідно з 2 кат. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагостовані за допомогою швидких методів проведення ТМЧ МБТ (GeneXpert — до рифампіцину, швидкі молекулярні методи, BACTEC).

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

У випадку, коли ВДТБ за МБТ має підтверджений контакт з хворим із встановленим діагнозом МР ТБ (високий рівень ризику МР ТБ), такий випадок реєструється до 3 кат., і до моменту отримання ТМЧ МБТ (або результатів щодо наявності або відсутності стійкості до Рифампіцину, отриманих за допомогою проведення дослідження на GeneXpert) спостерігається і лікується відповідно до категорії. Такі випадки ТБ є пріоритетними з точки зору швидкого визначення наявності або відсутності мультирезистентності, тому мають бути в першу чергу продіагостовані за допомогою швидких методів проведення ТМЧ МБТ (GeneXpert — до рифампіцину, швидкі молекулярні методи, BACTEC).

До 4-ї категорії відносяться: випадки мультирезистентного туберкульозу, що підтверджений ТМЧ (МР ТБ); випадки ТБ із розширеною резистентністю МБТ до ПТП за результатами ТМЧ МБТ (РРТБ), випадки ТБ із будь-якою резистентністю до 2-х або більше ПТП за результатами ТМЧ МБТ (полі-резистентний туберкульоз — ПРТБ), випадки ТБ з резистентністю до Рифампіцину (моно-резистентність до Рифампіцину — Моно-R), та випадки з ризиком МР ТБ (РМР ТБ), які з тих чи інших причин були закрити як «невдале лікування» в 1, 2 або 3 кат. та переведені до 4 кат. до отримання підтверджень до допомогою ТМЧ.
Хворі, які спостерігаються у 4 кат. як ХТБ і залишаються бактеріовиділювачами реєструються як МР ТБ (при наявності ТМЧ МБТ до НР) або в РМР ТБ для активного лікування. При відсутності бактеріовиділення, стабільній рентгенкартині (продуктивні вогнища, циротичні зміни, стабільні порожнини розпаду) відносяться до 5 кат. у групу 5.1.

При збереженні чутливості до ПТП хворих реєструють та лікують за стандартною схемою 2 кат. як Інші.

До категорії 5.1 — відносяться контактні особи з такими хворими після вилікування ТБ (ЗЗТБ) різної локалізації.

До категорії 5.2 — відносяться особи з наявністю МР ТБ, в тому числі із хворими на ТБ тваринами.

***Категорія 5, група 5.3. «Дорослі особи з туберкульозними змінами в легенях та інших органах із невизначеною активністю процесу» ліквідується. Цим наказом скасовується розділ 2,3 та додаток 3 наказу МОЗ України від 09.06.2006 року № 385.

Наслідки туберкульозу (В 90):

Залишки зміни після вилікуваного туберкульозу легень: фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульозно-дистрофічні, сановани порожнини, кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цироз, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції) тощо.

Залишки зміни після вилікуваного туберкульозу позалегеневої локалізації: рубцеві зміни в різних органах та їх наслідки, звапнення, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції).

1.1.5. ВІЛ-статус хворого

При реєстрації випадку ТБ у ВІЛ-інфікованої особи до облікової документації заносяться наступні дані: дата тестування на ВІЛ-інфекцію; початок антиретровірусної терапії (АРТ); початок ко-тримоксазол профілактики.

1.2. Послідовність формулювання діагнозу згідно визначення випадків захворювання

1.2.1 Анамнез попереднього лікування (див. п. 1.1.1.):

1. ВДТБ (дата діагностування) — хворий з вперше діагностованим діагнозом ТБ (нові випадки туберкульозу).

2. РТБ, ЛЛП, НЛТБ, ІТБ (дата діагностування) — випадки раніше лікованого ТБ, що мають середній рівень ризику МР ТБ (див.п.1.1.3).

3. РМР ТБ (дата діагностування) — випадки раніше лікованого ТБ (невдача ІІ курсу), що мають високий ризик МР ТБ.

1.2.2 Анатомічна локалізація захворювання (див. п. 1.1.2.)

Клінічні форми туберкульозу

A15 туберкульоз органів дихання, який підтверджено бактеріологічно чи гістологічно, та включає туберкульоз легень, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, горлін, трахеї, бронхів, плеври, носа, порожнини рота, глотки.

A 15.0–3.1 фіброзно-кавернозний туберкульоз легень
A 15.0–3.2 вогнищевий туберкульоз легень
A 15.0–3.3 інфільтративний туберкульоз легень
A 15.0–3.4 туберкульома легень
A 15.0–3.5 циротичний туберкульоз легень
A 15.0–3.6 казеозна пневмонія
A 15.4 туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів
A 15.5. туберкульоз бронхів
A 15.7. Первичний туберкульозний комплекс
A16 туберкульоз органів дихання, який не підтверджено бактеріологічно чи гістологічно, та включає туберкульоз легень, внутрішньо грудних лімфатичних вузлів, горлін, трахеї, бронхів, плеври, носа, порожнини рота, глотки.
А 16.0–2.1 фіброзно-кавернозний туберкульоз легень
А 16.0–2.2 вогнищевий туберкульоз легень
А 16.0–2.3 інфільтративний туберкульоз легень
А 16.0–2.4 туберкульома легень
А 16.0–2.5 циротичний туберкульоз легень
А 16.0–2.6 казеозна пневмонія
А 16.3. туберкульоз внутрішньо грудних лімфатичних вузлів
А 16.4. туберкульоз бронхів
А 16.5 туберкульозний плеврит
А 16.7 Первинний туберкульозний комплекс
А 17 туберкульоз нервової системи:
А 17.0 туберкульозний менінгіт
А 17.1 туберкульоз мозку
А 17.8 туберкульоз нервової системи інших локалізацій, туберкульозна енцефалопатія
А 17.9 туберкульоз нервової системи не уточнений
А 18 Туберкульоз інших органів
А 18.0 туберкульоз кісток та суглобів
А 18.1 туберкульоз сечостатевих органів
А 18.2 туберкульозна периферична лімфаденопатія, туберкульозний аденіт
А 18.3 туберкульоз кишок,очеревини та брижових лімфовузлів
А 18.4 туберкульоз шкіри і підшкірної клітковини
А 18.5 туберкульоз ока
А 18.6 туберкульоз вуха
А 18.7 туберкульоз надниркових залоз
А 18.8 туберкульоз інших уточнених органів і систем
А 18.9 туберкульоз невстановленої локалізації, туберкульозна інтоксикація
А 19 міліарний туберкульоз:
А 19.0–частина I гострий міліарний туберкульоз однієї уточненої локалізації (легень)
А 19.0–частина II це гострий міліарний туберкульоз інших органів
А 19.1 міліарний туберкульоз множиної локалізації (генералізований)
А 19.2 гострий міліарний туберкульоз не уточненої локалізації
А 19.8 дисемінований туберкульоз легень (підострій та хронічний)
А 19.9 дисемінований туберкульоз легень не уточненої локалізації..
J65 туберкульоз легень, поєднаний з професійними пиловими захворюваннями легень (коні-отуберкульоз)
B20.0. Хвороба, зумовлена ВІЛ-інфекцією з проявами мікобактеріальної інфекції (туберкульоз)
В 90.0–В 90.9 Наслідки туберкульозу кодуються рубрикою

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

1.2.3. Результати бактеріологічного дослідження, включаючи ТМЧ МБТ (див. п. 1.1.3.)
1.2.4 Результати морфологічного дослідження (див. п. 1.1.2.)
1.2.5 Клінічна та диспансерна категорія хворого (див. п. 1.1.4)
1.2.6. Когорта
1.2.7. ВІЛ-статус хворого (див. п. 1.1.5).
1.2.8. Ускладнення туберкульозу
Ускладнення туберкульозу легень: кровохаркання, легенева кровотеча, спонтанний пневмоторакс, легенева недостатність, хронічне легеневе серце, ателектаз, амілоїдоз тощо.
Ускладнення позалегеневого туберкульозу: стеноз бронха, емпієма плеври, нориця (бронхіальна, торакальна), ниркова (наднірниковая) недостатність, безпліддя, спайка, анкілоз, амілоїдоз тощо.
1.2.9. Наслідки туберкульозу (B90) (див. п. 1.1.4)
Настанова: діагностика і лікування

5. Діагностика

5.1. Діагностика латентного туберкульозу

5.1.1. Клінічний вступ

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

Донедавна для отримання доказу контакту з джерелом інфекції МБТ була доступна лише проба Манту. Перевага туберкулінового тесту полягала в його дешевизні та відносній простоті проведення, але для нього були характерними низка проблем. Результати тесту необхідно тлумачити у певні строки, і пацієнти, які у визначені терміни не відвідують лікаря, не матимуть результату взагалі або матимуть, можливо, неточний. Хибні позитивні результати можуть мати місце через сенсибілізуючий ефект на імунну систему або вакцинацію БЦЖ, або опортуністичних мікобактерій, які присутні навколишньому середовищі. Також відмінність результату можуть виникати через будь-який чинник, який знижує імунітет, особливо через коінфікування ВІЛ, або прийом припаратів, наприклад, цитотоксичних або імунодепресивних. Тяжкі та поширєні форми ТБ (легеневий або міліарний) також можуть тимчасово знижувати імунітет і призводити до парадоксальної негативності результатів проби Манту. Нещодавно були розроблені вибіркові імунологічні тести (ГІТ), які відсутні у штамах БЦЖ і виявляються тільки у декількох видах мікобактерій середовища. Вони проводяться на клітинах або на клітинних продуктах, отриманих шляхом проведення аналізів цільної крові. Ці тести повинні забезпечувати більшую конкретність шляхом вилучення хибних позитивних результатів, а також кращу кореляцію з латентною інфекцією або сплячими МБТ.

5.1.2. Методологічний вступ

Основними клінічними запитаннями, що розглядалися, були наступні:

1. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у дорослих, молоді та дітей, які нещодавно прибули з країн з високим рівнем захворюваності?
2. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у дітей?
3. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у дорослих, молоді та дітей (діти вважаються окремою групою), які мали близькі контакти з хворими на активну форму ТБ?
4. Яка стратегія діагностики є найточнішою для діагностики латентного ТБ у пацієнтів з ослабленим імунітетом?
5. Яка результативність скринінгу за допомогою ГІТ для медичних працівників?
таких як Центральний Кокріновський реєстр контролюваних випробувань (CENTRAL), база даних UKCRN Portfolio, реєстр поточних контролюваних випробувань, clinicaltrials.gov. Пошук також був проведений на веб-сайтах відповідних організацій, таких як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і TB Alert. Фільтри по пошуку методологій або фільтри по даті публікації не використовувались. Для повного огляду було визначено 5270 досліджень. Після відсіювання за анотаціями було відібрано 467 досліджень (n = 56, 70, 69, 153 та 5 відповідно для запитань 1-5).

Дослідження включалися, якщо вони:
• не порівнювали пробы Манту з ГІТ;
• оцінювали ГІТ на основі сухого туберкуліну, очищеного від білків середовища;
• не зосереджувалися на латентному ТБ;
• зосереджувалися на лікуванні ТБ;
• зосереджувалися на некомерційних або власних ГІТ.

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

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

Дослідження діагностичної точності вважаються високоакціїсними, якщо в них індексний тест (тести) порівнюється з визнаним, перевіреним еталонним стандартом. Тоді при порівнянні з еталонним тестом можна визначити міра точності, такі як чутливість і специфічність. Проби Манту віддають перевагу в клінічній практиці вже декілька років, але не ідеальний еталонний стандарт; наприклад, специфічність проби Манту поірігається вакцинацією БЦЖ. Це означає, що в цій групі можна побачити хибні позитивні результати, тому що проба Манту не здатна розрізнити осіб, які були інфіковані МБТ, та осіб, яким зроблено щеплення БЦЖ. Через такі питання щодо проби Манту як еталонного стандарту застосовуються інші міри точності, такі як дискордантність, конкордантність і співвідношення шансів (далі — СШ). Цими показниками вимірюється зв'язок між результатами тесту (тестів) та ризиком наявності латентного ТБ, але вони не надають жодної інформації про частоту хибних позитивних або хибних негативних результатів.

Вплив тестів було оцінено за величиною КСШ, КОШ та СШ. КСШ — це функція чутливості та специфічності тесту, яка зростає при збільшенні однієї чи обох цих мір. Коли були чітко встановлені значення позитивних результатів тестів учасників дослідження і якщо були відомі ступінь впливу на цих учасників. Головний недолік цього репрезентативного показника полягає в тому, що він не дозволяє визначити, чим саме обумовлена хороша результативність тесту порівняно з іншими тестами — кращою чутливістю, кращою специфічністю або ж обома цими факторами. Тому неможливо визначити відносну кількість хибних позитивних і хибних негативних результатів конкретного тесту.
5.1.3 Частково оновлений вступ щодо економіки медичної допомоги

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

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

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

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

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

Огляд доказової бази

З десяти включених досліджень:
• три були проведено у Німеччині (Diel et al. 2006; Diel et al. 2008; анонім.);
• два — у Нідерландах (Franken et al. 2007; Kik et al. 2009);
• два — у США (Brodie et al. 2008; Porsa et al. 2006);
• одне — в Італії (Carvalho et al. 2007);
• одне — в Норвегії (Winje et al. 2008);
• одне — в Швейцарії (Janssens et al. 2008).

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

Використовувалися наступні основні міри впливу:
• конкордантність і дискордантність між тестами;
• узгодженість між тестами, виміряна значеннями каппа;
• співвідношення шансів (СШ);
• коефіцієнт співвідношення шансів (КСШ). У цій Настанові КСШ математично визначено як (шанси на позитивний ГІТ у районі високого ризику, поділені на шанси на позитивну пробу Манту у районі низького ризику) поділене на (шанси на позитивну пробу Манту у районі високого ризику, поділені на шанси на позитивну пробу Манту у районі низького ризику).
Табл. 5. Діагностика латентної інфекції туберкульозу у людей іноземного походження та у людей, які прибули з країн із високим рівнем поширеності туберкульозу

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Група населення (за поширеністю, місцем народження або расовою групою)</th>
<th>СШ (проба Манту ≥ 5 мм)</th>
<th>СШ (проба Манту ≥ 10 мм)</th>
<th>СШ (проба Манту ≥ 15 мм)</th>
<th>СШ (ГІТ) КСШ</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Опосередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Janssens et al. (2008)</td>
<td>&lt; 50 на 100000</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>Так</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>50–99 на 100000</td>
<td>2,58 (1,26–5,27)</td>
<td>2,22 (1,15–4,27)</td>
<td>—</td>
<td>2,17 (1,13–4,15)</td>
<td>0,98</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>&gt; 100 на 100000</td>
<td>3,67 (1,40–9,60)</td>
<td>3,84 (1,61–9,20)</td>
<td>—</td>
<td>2,62 (1,18–5,82)</td>
<td>0,68</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diel et al. (2008)</td>
<td>Німеччина</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Німеччина (&lt; 6 на 100000)</td>
<td>—</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nienhaus et al. (2008)</td>
<td>Німеччина (&gt; 20 на 100000)</td>
<td>4,6 (3,21–6,53)</td>
<td>—</td>
<td>2,6 (1,71–4,09)</td>
<td>0,565</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diel R et al. (2006)</td>
<td>Німеччина (&lt; 6 на 100000)</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>1</td>
<td>—</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Німеччина (&gt; 20 на 100000)</td>
<td>7,3 (3,7–14,3)</td>
<td>—</td>
<td>4,7 (2,1–10,5)</td>
<td>0,644</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Porsa et al. (2005)</td>
<td>США (&lt; 10 на 100000)</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>—</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>США (25–300 на 100000)</td>
<td>20,20 (4,2–79,02)</td>
<td>—</td>
<td>2,86 (0,67–12,15)</td>
<td>0,141</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kik et al. (2009)</td>
<td>Азія</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Європа, Північна Америка</td>
<td>1,69 (0,44 to 6,45)</td>
<td>QFT = 0,48 (0,17 to 1,36); TSPOT = 0,35 (0,13 to 0,99)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Африка на південь від Сахари</td>
<td>6,00 (1,32 to 27,24)</td>
<td>QFT = 2,97 (1,40 to 6,27); TSPOT = 2,40 (1,13 to 5,10)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Winje et al. (2008)</td>
<td>Азія</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Європа</td>
<td>2,7 (1,5 to 4,9)</td>
<td>1,0 (0,6 to 1,6)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Африка</td>
<td>3,8 (2,4 to 5,8)</td>
<td>3,1 (2,2 to 4,2)</td>
<td>0,82</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Porsa et al. (2006)</td>
<td>Кавказ (білі)</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Африка і Карибський регіон</td>
<td>4,97 (1,58 to 15,68)</td>
<td>5,57 (1,16 to 26,74)</td>
<td>1,12</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

1 Результатами були діагностична корисність і значення порогу для позитивного діагнозу латентного ТБ.
2 СШ для позитивного тесту людей іноземного походження або людей з високонедемічних районів, скориговане на вакцинацію БЦЖ, вік, гендер та час контакту.
Обмеженням була відсутність еталонного тесту, що означало, що міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означає, що у різних дослідженнях застосовувалася різна величина проби Манту. Неточність означала невимірність.
QFT = ГІТ QuantiFERON-TB. TSPOT = ГІТ SPOT.TB.
Таблиця 6. Ступінь конкордантності між пробами Манту та ГІТ і відповідний поріг для проби Манту

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>РАЗОМ</th>
<th>ВАКЦИНОВАНІ БЦЖ</th>
<th>НЕ ВАКЦИНОВАНІ БЦЖ</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Затвердіння</td>
<td>Затвердіння</td>
<td>Затвердіння</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>5 мм</td>
<td>10 мм</td>
<td>15 мм</td>
</tr>
<tr>
<td>Porsa et al. 2006</td>
<td>90% (87–93%)</td>
<td>0,25 (0,1–0,41)</td>
<td>НД</td>
</tr>
<tr>
<td>Franken et al. 2007</td>
<td>НД</td>
<td>НД</td>
<td>82%</td>
</tr>
<tr>
<td>Carvalho et al. 2007</td>
<td>НД</td>
<td>НД</td>
<td>71%</td>
</tr>
<tr>
<td>Brodie et al. 2008</td>
<td>64% (54–74)</td>
<td>0,33 (0,19–0,48)</td>
<td>НД</td>
</tr>
<tr>
<td>Janssens et al. 2008</td>
<td>60,7%</td>
<td>0,24 (0,14–0,33)</td>
<td>63,6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Nienhaus et al. 2008</td>
<td>74,8%</td>
<td>0,26</td>
<td>84,2%</td>
</tr>
<tr>
<td>Diele et al. 2006</td>
<td>НД</td>
<td>НД</td>
<td>НД</td>
</tr>
<tr>
<td>Winje et al. 2008</td>
<td>72%</td>
<td>0,43 (0,37–0,49)</td>
<td>79%</td>
</tr>
<tr>
<td>Diele et al. 2008</td>
<td>69,2%</td>
<td>0,276</td>
<td>НД</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Доказові твердження

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

Доказова база низької якості з трьох досліджень з 2351 учасником показала, що вакцинація БЦЖ зменшувала виразно конкордантність та узгодженість ГІТ та проби Манту.

Доказова база низької якості з одного дослідження з 1636 учасниками показала, що ГІТ виявляє виразно вищу конкордантність між вакцинованими та невакцинованими групами, ніж проба Манту.

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


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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Стратегія</th>
<th>Витрати</th>
<th>Ефект (втрат РЖСЯ)</th>
<th>КЕДВ на 1 отриманий РЖСЯ порівняно з варіантом без тестів</th>
<th>Чиста грошова вигода (20000 ф.ст. на 1 РЖСЯ)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Без тестів</td>
<td>£316</td>
<td>9,98686</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£403</td>
<td>9,99015</td>
<td>£26641</td>
<td>-£22</td>
</tr>
<tr>
<td>ГІТ</td>
<td>£452</td>
<td>9,99156</td>
<td>£29043</td>
<td>-£43</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту</td>
<td>£458</td>
<td>9,99107</td>
<td>Переважання</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Стратегія</th>
<th>Витрати</th>
<th>Ефект (втрат РЖСЯ)</th>
<th>КЕДВ на 1 отриманий РЖСЯ порівняно з варіантом без тестів</th>
<th>Чиста грошова вигода (20000 ф.ст. на 1 РЖСЯ)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Без тестів</td>
<td>£316</td>
<td>9,98686</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£387</td>
<td>9,98925</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>ГІТ</td>
<td>£451</td>
<td>9,98994</td>
<td>£29211,57</td>
<td>-£43</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту</td>
<td>£442</td>
<td>9,99150</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Поширеність</th>
<th>Проба Манту/ГІТ</th>
<th>ГІТ</th>
<th>Проба Манту</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,01</td>
<td>-34</td>
<td>-73</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,05</td>
<td>-32</td>
<td>-69</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,1</td>
<td>-30</td>
<td>-64</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,15</td>
<td>-28</td>
<td>-58</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,2</td>
<td>-26</td>
<td>-53</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,25</td>
<td>-24</td>
<td>-48</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Поширеність
Проба Манту/ГІТ
ГІТ
Проба Манту

Діел і співав.2010

0,01
-34
-74
Переважання

0,05
-33
-69
Переважання

0,1
-31
-64
Переважання

0,15
-30
-60
Переважання

0,2
-27
-53
Переважання

0,25
Поширене переважання
-48
Поширене переважання

0,3
Поширене переважання
-43
Поширене переважання

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний</th>
<th>Проба Манту/ГІТ</th>
<th>ГІТ</th>
<th>Проба Манту</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Рай і співав.2008</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>0,01</td>
<td>-60</td>
<td>-97</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,05</td>
<td>-9</td>
<td>-24</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,1</td>
<td>55</td>
<td>66</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,15</td>
<td>119</td>
<td>157</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,2</td>
<td>183</td>
<td>247</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,25</td>
<td>247</td>
<td>338</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,3</td>
<td>311</td>
<td>428</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Діел і співав.2010

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Поширене переважання</th>
<th>Поширене переважання</th>
<th>Поширене переважання</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,01</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>-97</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,05</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>-15</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,1</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>67</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,15</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>149</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,2</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>231</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,25</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>334</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,3</td>
<td>Поширене переважання</td>
<td>416</td>
<td>Поширене переважання</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

Від доказів до рекомендацій

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

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

Медико-економічний аналіз показав, що пошкодженість результатів не відшокувати з КЕДВ нижче 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ. Проте, ГРН вирішила, що середній коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний недооцінений і що справжнє його значення близьке до 16% за 15 років; докази з роботи Кік і співав. (2010) дали підставу вважати, що еквівалентні коефіцієнти близькі до 3% за 2 роки. За таких високих оцінок найбільш економічно ефективним варіантом є сам лише ГІТ, після чого ГРН вирішила, що точкові оцінки характеризуються високою неви-
5.1.5. Діагностика латентного туберкульозу у дітей

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

Огляд доказової бази

З 11 включених досліджень:
- вік дітей коливався від 0 до 19 років;
- класифікація дії в дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту).

У дослідженнях також розглядалися інші фактори, такі як вакцинація БЦЖ і країна народження. Дія вимірювалася у декілька способів:
- тривалість контакту: годин на день;
- в одному чи іншому будинку;
- в одній чи іншій кімнаті.
- тип контакту: сім'я/близький; не сім'я; невідомий; школа; випадковий.

Використовувалися наступні міри впливу:
- конкордантність між тестами;
- узгодженість між тестами, виміряна значеннями каппа;
- фактори ризику для позитивного результату тесту;
- співвіношення шансів.

Ризик розвитку активного туберкульозу


Було визначено два подовжні дослідження (Higuchi et al. 2007; Higuchi et al. 2009), в яких учасники спостерігалися на предмет вивчення розвитку активного ТБ. У п'яти дослідженнях (Anon ; Brock et al. 2004; Chun et al. 2008; Connell et al. 2006; Okada et al. 2008) розглядалася конкордантність між ГІТ і пробами Манту.

Доказові твердження

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

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

Доказова база середньої якості з двох досліджень показала, що має місце низький або середній рівень конкордантності між ГІТ і пробами Манту, але високий рівень конкордантності між двома комерційними ГІТ. Доказова база низької якості з п'яти досліджень з 461 дитиною віком 0-18 років показала широку варіацію конкордантності між ГІТ та пробами Манту (значення каппа у діапазоні від 0,19 до 0,866). Ці дослідження проводилися у дуже різноманітних групах населення з різними показниками охоплення вакцинацією БЦЖ та широкими віковими діапазонами.

Від доказів до рекомендацій

Через недорозвиненість імунної системи для дітей характерна більша вірогідність розвитку активної та більш важкої форми захворювання, якщо в них є латентна інфекція. Цей ризик вище у дітей віком до 5 років. Це також може бути завданням до інвалідності або смерті залежно від розташування інфекції. ГРН зазначила, що представлена доказова база, де визначена негативна прогностична значущість тести, має дуже низьку якість. Крім того, ГРН зазначила, що поширюваність цих досліджень може бути проблематичною, особливо стосовно програм вакцинації БЦЖ в Японії.

Висновок: ГРН зазначила, що більшість педіатрів вирішать лікувати дитину з групи високого ризику, якщо вона позитивна проба Манту і негативний ГІТ, тому що вони не мають достатньої кількості та необхідно ретельно розглядати малих дітей з груп високого ризику, особливо у дітей до 2 років.

Висновки:

Через недорозвиненість імунної системи для дітей характерна більша вірогідність розвитку активної та більш важкої форми захворювання, якщо в них є латентна інфекція. Цей ризик вище у дітей віком до 5 років. Це також може бути завданням до інвалідності або смерті залежно від розташування інфекції. ГРН зазначила, що представлена доказова база, де визначена негативна прогностична значущість тести, має дуже низьку якість. Крім того, ГРН зазначила, що поширюваність цих досліджень може бути проблематичною, особливо стосовно програм вакцинації БЦЖ в Японії.

Висновок: ГРН зазначила, що більшість педіатрів вирішать лікувати дитину з групи високого ризику, якщо вони позитивна проба Манту і негативний ГІТ, тому що вони не мають достатньої кількості та необхідно ретельно розглядати малих дітей з груп високого ризику, особливо у дітей до 2 років.

Висновки:

Через недорозвиненість імунної системи для дітей характерна більша вірогідність розвитку активної та більш важкої форми захворювання, якщо в них є латентна інфекція. Цей ризик вище у дітей віком до 5 років. Це також може бути завданням до інвалідності або смерті залежно від розташування інфекції. ГРН зазначила, що представлена доказова база, де визначена негативна прогностична значущість тести, має дуже низьку якість.

Висновок: ГРН зазначила, що більшість педіатрів вирішать лікувати дитину з групи високого ризику, якщо вони позитивна проба Манту і негативний ГІТ, тому що вони не мають достатньої кількості та необхідно ретельно розглядати малих дітей з груп високого ризику, особливо у дітей до 2 років.
Табл. 10. Діагностика латентного туберкульозу у дітей

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Результати1 (ГІТ проти проб Манту у дітей віком 0-18 років)</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Опосередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Мета-аналіз (шість досліджень) (Brock et al. 65–9; Chun et al. 389–94; Hansted et al. 41; Okada et al. 1179–87; Higuchi et al. 352–57; Lighter et al. 30–37)</td>
<td>КСШ коливалося від 0,70 до 10,09. Загальне значення КСШ становило 2,86 (ДІ 9%, 1,56-5,23). Значення більше 1 у цьому випадку означає, що ГІТ сильніше асоціюється з дією ТБ, ніж проба Манту.</td>
<td>Так</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

1 Результатами були зв'язки між класифікованою дією та позитивним тестом.
Обмеженням була відсутність еталонного тесту, що означало, що міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означала, що класифікація дії у різних дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту). Неточність означала невимірність.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження або підгрупа</th>
<th>log (СШ)</th>
<th>Експеримент</th>
<th>Контроль</th>
<th>СШ IV, випадкове, ДІ 95%</th>
<th>СШ IV, випадкове, ДІ 95%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Brock et al 2004 (1434)</td>
<td>0,6576</td>
<td>0,7124</td>
<td>85</td>
<td>13,3%</td>
<td>1,93 [0,48, 7,80]</td>
</tr>
<tr>
<td>Chun et al 2008 (276)</td>
<td>0,1137</td>
<td>0,6096</td>
<td>71</td>
<td>16,3%</td>
<td>1,12 [0,34, 3,70]</td>
</tr>
<tr>
<td>Hansted et al 2009 (3427)</td>
<td>0,9398</td>
<td>0,5417</td>
<td>97</td>
<td>18,9%</td>
<td>2,56 [0,89, 7,40]</td>
</tr>
<tr>
<td>Higuchi et al 2009 (164)</td>
<td>1,4986</td>
<td>0,6008</td>
<td>313</td>
<td>16,7%</td>
<td>4,48 [1,38, 14,53]</td>
</tr>
<tr>
<td>Lighter et al 2009 (282)</td>
<td>2,3114</td>
<td>0,6039</td>
<td>174</td>
<td>16,5%</td>
<td>10,09 [3,09, 32,95]</td>
</tr>
<tr>
<td>Okada et al 2008 (393)</td>
<td>0,7371</td>
<td>0,556</td>
<td>195</td>
<td>18,3%</td>
<td>2,09 [0,70, 6,21]</td>
</tr>
<tr>
<td>Усього (ДІ 95%)</td>
<td>0,6576</td>
<td>0,7124</td>
<td>85</td>
<td>13,3%</td>
<td>1,93 [0,48, 7,80]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Різнорідність: Tau²=0,21; Chi²=7,94; df=5 (P=0,16); I²=37%
Тест на загальну дію: Z=3,40 (P=0,0007)

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

СКП = середньоквадратична помилка. Визначення високого і низького ризику наведені у Додатку L.
Табл. 11. Діагностика латентного туберкульозу у дітей (прогнозування розвитку активного туберкульозу)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Результати¹</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Опосередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(ГІТ проти проб Манту у дітей віком 8-16 років)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Два дослідження (Higuchi et al. 88-92; Higuchi et al. 352-7)</td>
<td>281 дитин з негативним ГІТ, але позитивною пробою Манту, спостерігалася протягом 888,5 людино-років. У жодної з них не розвинуся активний ТБ. Середній тривалість спостереження дорівнювала 3 рокам. 99% учасників були щеплені БЦЖ. Негативна прогностична значущість = 100%</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>–</td>
<td>Ні</td>
<td>Середня</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Результати¹</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Опосередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(ГІТ проти проб Манту у дітей віком 0-18 років)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>П’ять досліджень (Connell et al. 616-20; Connell et al. e2624; Brock et al. 65-9; Chun et al. 389-94; Okada et al. 1179-87)</td>
<td>Конкордантність між ГІТ і пробами Манту, виміряна значеннями каппа, знаходилася у діапазоні від 0,19 до 0,866.</td>
<td>Так</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>–</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
</tr>
</tbody>
</table>

¹ Результатом була конкордантність між пробою Манту та ГІТ. Обмеження була відсутність еталонного тесту, отже міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість означала, що класифікація дії у різних дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту). Неточність означала невимірність.
5.1.6 Діагностика латентного туберкульозу у людей, які знаходяться у близькому контакті з хворим на активну форму туберкульозу

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

Огляд доказової бази
У 27 відібраних роботах:
• поріг проби Манту коливався від 5 до 30 мм;
• у двох подовжніх дослідженнях (Diel et al. 2008) проводилось спостереження за учасниками на предмет вивчення розвитку активного ТБ.

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

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

Діти розглядалися як окрема група населення. Результатом був діагноз «латентний ТБ» у осіб, які контактували з особами з активною формою ТБ, на основі мета-аналізу КСШ щодо ГІТ порівняно з пробою Манту.
Обмеження була відсутність еталонного тесту, що означало, що міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодж. означала, що класифікація дії у різних дослідженнях була різною (наприклад, близькість місця сну, тривалість дії, тип контакту). Неточність означала невимірність.
**Рис. 3. Лісовидний графік мета-аналізу результатів ГІТ і туберкулінових шкірних тестів залежно від контактів високого ризику та низького ризику з хворим на активний туберкульозу**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження або підгрупа</th>
<th>log (Щ)</th>
<th>Експеримент</th>
<th>Контроль</th>
<th>СШ IV, випадкове, Ді 95%</th>
<th>СШ IV, випадкове, Ді 95%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>СКП</td>
<td>Усього</td>
<td>Усього</td>
<td>Вага</td>
</tr>
<tr>
<td>Alvarez-Leon et al 2009 (23)</td>
<td>-0,1839</td>
<td>0,6933</td>
<td>134</td>
<td>134</td>
<td>4,6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Brodie et al 2008 (479)</td>
<td>1,6094</td>
<td>0,4612</td>
<td>96</td>
<td>96</td>
<td>7,4%</td>
</tr>
<tr>
<td>Casas et al 2009 (3428)</td>
<td>0,663</td>
<td>0,3696</td>
<td>143</td>
<td>143</td>
<td>9,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Casas et al 2009 (3428)</td>
<td>1,1048</td>
<td>0,3666</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>9,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Diel et al 2008 (455)</td>
<td>0,0768</td>
<td>0,2424</td>
<td>601</td>
<td>601</td>
<td>11,5%</td>
</tr>
<tr>
<td>Girardi et al 2009 (3408)</td>
<td>0,1402</td>
<td>0,4001</td>
<td>115</td>
<td>115</td>
<td>8,4%</td>
</tr>
<tr>
<td>Girardi et al 2009 (3408)</td>
<td>-0,7222</td>
<td>0,417</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>8,1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Kang et al 2005 (1199)</td>
<td>1,4838</td>
<td>0,453</td>
<td>120</td>
<td>120</td>
<td>7,5%</td>
</tr>
<tr>
<td>Khanna et al 2009 (112)</td>
<td>-0,1076</td>
<td>0,9991</td>
<td>147</td>
<td>126</td>
<td>2,6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Kik et al 2009 (60)</td>
<td>0,2819</td>
<td>0,3135</td>
<td>282</td>
<td>282</td>
<td>10,0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Kik et al 2009 (60)</td>
<td>0,2965</td>
<td>0,3122</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
<td>10,1%</td>
</tr>
<tr>
<td>O’Neal et al 2009 (137)</td>
<td>-0,471</td>
<td>1,3176</td>
<td>61</td>
<td>61</td>
<td>1,6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Topic et al 2009 (226)</td>
<td>-0,0976</td>
<td>0,5956</td>
<td>54</td>
<td>54</td>
<td>5,6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Zellweger et al 2005 (1101)</td>
<td>0,9963</td>
<td>0,6917</td>
<td>91</td>
<td>91</td>
<td>4,6%</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Усього (Ді 95%)</strong></td>
<td><strong>1844</strong></td>
<td><strong>1823</strong></td>
<td><strong>100,0%</strong></td>
<td><strong>100,0%</strong></td>
<td><strong>1,54 [1,08, 2,19]</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Різномірність: Tau2=0,22; Chi2=29,36; df=13 (P=0,006); I2=56%
Тест на загальну дію: Z=2,40 (P=0,02)

І СШ, і КСШ у цьому контексті відображають ефективність тестів і надають метод оцінювання тестів за відсутності еталонного тесту.
СШ — функція чутливості та специфічності тесту; вона зростає при збільшенні одної чи обох цих мір. Статистично СШ = чутливість/(1-специфічність))/[(1-чутливість)/специфічність]
СКП = середньоквадратична помилка. Визначення високого і низького ризику наведені у Додатку L.
Рис. 4. Лисовидний графік мета-аналізу результатів ГІТ і туберкулінових шкірних тестів залежно від контактів високого ризику та низького ризику з хворим на активний туберкульоз, стратифікація за показником охоплення БЦЖ

>50% вакциновано БЦЖ

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

Різнорідність: Tau2=0,22; Chi2= 11,86; df=6 (P=0,07); I2=49%

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

<50% вакциновано БЦЖ

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

Різнорідність: Chi2= 13,37; df=6 (P=0,04); I2=55%

СКП = середньоквадратична помилка. Тест на загальну дію: Z=1,53 (P=0,13). Визначення високого і низького ризику наведені у Додатку L.
Таблиця 14. Діагностика латентного ТБ у людей, які знаходяться у близькому контакті з особою, хворою на активну форму ТБ (конкордантність між результатами)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Результати (ПТ проти проб Манту у дітей віком 0-18 років)</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Оперередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Sixteen studies(^1) (Kang et al. 2756–61;Mirtskhulava et al. 513–9;Tripodi et al. 30;Pai et al. 2746–55;Casas et al. 6666;Topic, Dodig, and Zoricic-Letoja 103–8;Vinton et al. 215–21;Alvarez-Leon et al. 876–83;Hesseling et al. 840–6;Adetifa et al. 122;Brodie et al. 869–74;Porsa, Cheng, and Graviss 714–9;Kik et al. 820–8;Zellweger et al. 1242–7;Arend et al. 618–27;Diel et al. 1010–8)</td>
<td>Загальний діапазон узгодження становив 46,6-94%. Значення каппа дрібнювали 0,11-0,85.</td>
<td>Так</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diel et al. (2008)(^2)</td>
<td>У жодного з 25 пацієнтів, які мали позитивний ПТ і почали лікування, не розвинувся активний ТБ. У шести з 41 пацієнтів (14,6%), які мали позитивний ПГТ, але відмовилися від лікування, пізніше розвинувся активний ТБ. У п’яти з 219 пацієнтів (2,3%), які мали позитивну пробу Манту і не лікувалися, пізніше розвинувся активний ТБ. Ці пацієнти спостерігалися протягом 2 років.</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>Низька</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Діти розглядалися як окрема група населення.

\(^1\) Результатами були діагноз «латентний ТБ» у осіб, які контактували з особами з активною формою ТБ, і конкордантність між результатами проби Манту і ПТ.

\(^2\) Результатами були діагноз «туберкульоз» у дітей та прогностична значущість ПГТ у прогнозуванні наступного розвитку можливого активного ТБ.

Неточність означала невимірність. Були визначені наступні обмеження: надто мала кількість учасників і надто короткий період спостереження.

QFT = QuantIFERON-TB .TSPOT = T-SHOT.TB
Доказове твердження

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

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

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

Доказова база низької якості з одного дослідження, в ході якого було проведено відстеження контактів серед 339 іммігрантів у середньому протягом 1,83 року, показала, що ГІТ і проби Манту схожі у виявленні переходу до активної форми ТБ. Позитивна прогностична значущість становила відповідно 14,6% та 2,3%.

Доказова база низької якості з одного дослідження, в ході якого було проведено відстеження контактів серед 339 іммігрантів у середньому протягом 1,83 року, показала, що ГІТ і проби Манту схожі у виявленні переходу до активної форми ТБ. Позитивна прогностична значущість становила відповідно 14,6% та 2,3%.

Доказова база низької якості з одного дослідження, в ході якого було проведено відстеження контактів серед 339 іммігрантів у середньому протягом 1,83 року, показала, що ГІТ і проби Манту схожі у виявленні переходу до активної форми ТБ. Позитивна прогностична значущість становила відповідно 14,6% та 2,3%.

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

Від доказів до рекомендацій

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

Від доказів до рекомендацій — економіка медичної допомоги (контакти)

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

5.1.7. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом

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

Огляд доказової бази з 16 відібраних робіт:
• у п'яти (Balcells et al. 2008; Jones et al. 2007; Luetkemeyer et al. 2007; Mandalakas et al. 2008; Talati et al. 2009) розглядалися особи з ВІЛ. У роботі Mandalakas et al. (2008) також розглядалися дитяча група;
• у семи (Bartalesi et al. 2009; Cobanoglu et al. 2007; Matulis et al. 2008; Ponce de et al. 2008; Shovman et al. 2009; Soborg et al. 2009; Vassilopoulos et al. 2008) розглядалися учасники з ревматоїдним артритом або з ревматизмом чи запальним захворюванням;
• в одному дослідженні (Richeldi et al. 2009) поєднувалися особи з ВІЛ, яким пересаджена печінка і які мають злoякісні гематологічні новоутворення;
• в одній роботі (Manuel et al. 2007) розглядалися учасники з хронічним гепатитом;
• в одної роботі (Piana et al. 2006) досліджувалися пацієнти гематологічного відділення з ослабленим імунітетом;
• одне дослідження (Schoepfer et al. 2008) охоплювало людей з хворобою Крона і виразковим колітом.
### Табл. 15. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Результати</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Опосередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>П’ять досліджень (Balcells et al. 645–52; Luetkemeyer et al. 737–42; Talati et al. 15; Jones et al. 1190–5; Mandalakas et al. 417–23)</td>
<td>Загальна дискордантність 0–29,7%</td>
<td>Так</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>–</td>
<td>Так</td>
<td>Низька</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ПГТ 1,8–28,6%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ПГТ 0–29,7%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгодженість була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі — ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогнозичними, деякі — діагностичними, а деякі — комбінацію цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Дослідження</th>
<th>Результати</th>
<th>Обмеження</th>
<th>Неузгодженість</th>
<th>Опосередкованість</th>
<th>Неточність</th>
<th>Інші фактори</th>
<th>Якість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Одне дослідження Mandalakas et al. 417–23</td>
<td>Загальна дискордантність 0–39,1%</td>
<td>Так</td>
<td>Ні</td>
<td>Ні</td>
<td>–</td>
<td>Так</td>
<td>Низька</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ПГТ 13–25%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ПГТ 0–39,1%</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Табл. 17. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом (невизначені результати)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Дослідження</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>(невизначені результати ГІТ у людей з ВІЛ)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Особи</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Життя</td>
</tr>
<tr>
<td>США для невизначені результатів, скориговане на кількість клітин CD4:</td>
</tr>
<tr>
<td>менше 100 клітин/мм³</td>
</tr>
<tr>
<td>менше 200 клітин/мм³</td>
</tr>
<tr>
<td>Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгоджуваність була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі — ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі — діагностичними, а деякі — комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Табл. 18. Діагностика латентного ТБ у людей з ревматоїдним артритом і ослабленим імунітетом</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Дослідження</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>(дискордантність між ГІТ та пробою Манту у 1121 особи)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Особи</strong></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Сім досліджень щодо людей з ревматоїдним</td>
</tr>
<tr>
<td>артритом (Vassilopoulos et al. 1271– 6; Ponce de et al. 776– 81; Bartalesi et al. 586– 93; Cobanoglu et al. 1177– 82; Soborg et al. 1876–84; Matulis et al. 84–0; Shovman et al. 1427–32)</td>
</tr>
<tr>
<td>Дискордантність між позитивною пробою Манту та негативним ГІТ 5,9–47,5%</td>
</tr>
<tr>
<td>Дискордантність між негативною пробою Манту та позитивним ГІТ 1,6–23,7%</td>
</tr>
<tr>
<td>Обмеження: відсутність еталонного тесту означала, що важливі міри впливу на чутливість і специфічність визначити неможливо. Неузгоджуваність була зазначена у структурі досліджень: хоча всі дослідження були експериментальними, деякі були міжгруповими, а деякі — ретроспективними. Деякі дослідження були за структурою прогностичними, деякі — діагностичними, а деякі — комбінацією цих двох. Неточність означала невимірність. Інші фактори: вимірювання діагностичної значущості тестів у цій групі було ускладнено тим, що ефективність тестів залежала від імунної активності учасників.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Таблиця 19. Діагностика латентного ТБ у людей з ослабленим імунітетом (зв’язок між факторами ризику та позитивним результатом тесту)

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

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

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

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

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

Доказова база низької якості з 3 досліджень показала, що відсоток невизначених результатів ГІТ у 837 осіб з ВІЛ коливався від 1,83 до 17,87%. Відсоток невизначених результатів був значно вищим у тих, у кого кількість CD4 нижче 200 клітин на мм³.

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

Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила, що важливо розрізняти групи людей з ослабленим імунітетом. Група погодилася, що ступінь і тип імуносупресії також важливі. Було висловлено загальну думку про те, що якість доказової бази низька.

Від доказів до рекомендацій — економіка медичної допомоги (oslаблення імунітету)

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

5.1.8. Скринінг медичних працівників на латентний туберкульоз

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

Огляд доказової бази

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

Для критичної оцінки були відібрані п’ять досліджень. З них:
• у двох (Alvarez-Leon et al. 2009; Harada et al. 2006) розглядалися існуючі працівники;
• у двох (Cummings et al. 2009; Hotta et al. 2007) розглядалися новоприйняті працівники;
• у двох (Harada et al. 2006; Hotta et al. 2007) більшість учасників були щеплені БЦЖ;

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

Табл. 21. Результативність ГІТ для скринінгу медичних працівників

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

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

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

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

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

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

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

Табл. 22. Економічна ефективність стратегій тестування для контактів

<table>
<thead>
<tr>
<th>Стратегія</th>
<th>Витрати (£)</th>
<th>Ефект (втрата РЖСЯ)</th>
<th>КЕДВ на 1 отриманий РЖСЯ порівняно з варіантом без тестів</th>
<th>Чиста грошова вигода (20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Без тестів</td>
<td>380</td>
<td>9,9393</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>476</td>
<td>9,9473</td>
<td>2037</td>
<td>£64</td>
</tr>
<tr>
<td>ГІТ</td>
<td>531</td>
<td>9,9483</td>
<td>16833</td>
<td>£29</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту</td>
<td>604</td>
<td>9,9484</td>
<td>24637</td>
<td>-£42</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Diel і співав. (2010)

| Без тестів | 380         | 9,9393          | –                                               | –                                               |
| Проба Манту/ГІТ | 445 | 9,9435          | 15174                                           | £21                                             |
| ГІТ       | 515         | 9,9473          | 16244                                           | £25                                             |
| Проба Манту | 567 | 9,9447          | Перевагання                                     | Перевагання                                     |

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

У табл. 23 подано аналіз чутливості щодо поширеності латентного ТБ у цій групі контактів. Коефіцієнт переворення латентного ТБ на активний не виглядав у цій моделі істотно змінною. Результати повідомлені як чиста грошова вигода при порозі 20000 ф.ст. на 1 отриманий РЖСЯ.
Табл. 23. Чиста грошова вигода при 20000 ф.ст. на 1 отриманий рік життя, скоригований на якість, для різних рівнів поширеності та джерел точності тестів при відстеженні контактів

<table>
<thead>
<tr>
<th>Поширеність</th>
<th>Проба Манту/ГІТ</th>
<th>ГІТ</th>
<th>Проба Манту</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,01</td>
<td>-36</td>
<td>-97</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,05</td>
<td>-15</td>
<td>-71</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,1</td>
<td>11</td>
<td>-37</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,15</td>
<td>38</td>
<td>-4</td>
<td>-83</td>
</tr>
<tr>
<td>0,2</td>
<td>64</td>
<td>29</td>
<td>-42</td>
</tr>
<tr>
<td>0,25</td>
<td>90</td>
<td>62</td>
<td>-1</td>
</tr>
<tr>
<td>0,3</td>
<td>116</td>
<td>95</td>
<td>40</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Girardi і співав. (2009)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Поширеність</th>
<th>Проба Манту/ГІТ</th>
<th>ГІТ</th>
<th>Проба Манту</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0,01</td>
<td>-31</td>
<td>-85</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,05</td>
<td>-20</td>
<td>-61</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,1</td>
<td>-7</td>
<td>-33</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,15</td>
<td>7</td>
<td>-3</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,2</td>
<td>21</td>
<td>25</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,25</td>
<td>34</td>
<td>54</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>0,3</td>
<td>48</td>
<td>83</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Diel і співав. (2010)

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний</th>
<th>Проба Манту/ГІТ</th>
<th>ГІТ</th>
<th>Проба Манту</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>18</td>
<td>-23</td>
<td>-96</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>29</td>
<td>-10</td>
<td>-82</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>41</td>
<td>3</td>
<td>-69</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>52</td>
<td>16</td>
<td>-56</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>64</td>
<td>29</td>
<td>-42</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>75</td>
<td>42</td>
<td>-29</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>87</td>
<td>55</td>
<td>-16</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Girardi і співав. (2009)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Коефіцієнт перетворення латентного ТБ на активний</th>
<th>Проба Манту/ГІТ</th>
<th>ГІТ</th>
<th>Проба Манту</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>-3</td>
<td>-20</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>3</td>
<td>-9</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>9</td>
<td>2</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>15</td>
<td>14</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>21</td>
<td>25</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>27</td>
<td>36</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>32</td>
<td>48</td>
<td>Переважання</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Diel і співав. (2010)

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

Ці результати також означають, що ГІТ або проба Манту/ГІТ може бути оптимальним варіантом, але це сильно залежить від поширеності латентного ТБ у даній групі населення.
Від доказів до рекомендацій — економіка медичної допомоги (медичні працівники та скринінг)
Тестування медичних працівників, які мали контакт з особою з активним ТБ, має проводитися згідно з рекомендаціями для всіх людей, які мали контакт з такою особою.
Спеціального медико-економічного моделювання для цієї групи населення не проводилося. Проте, доказова
база з аналізу осіб із країн з високим рівнем поширеності та відстеження контактів показує, що ці стратегії
тестування можуть бути економічно ефективними, тому що результати зараження ТБ медичного працівника
можуть бути більш серйозними, ніж просто дорослої людини. Отже, враховуючи невизначеності моделі та відмінності у місцевих обставинах, слід пропонувати обидва тести.
Від доказів до рекомендацій — висновки
ГІТ продемонстрували незначні докази того, що на них впливає раніше зроблене щеплення БЦЖ, показавши
при цьому сильнішу кореляцію з категоріями дії, ніж проби Манту. Це було видно у групах із високим рівнем поширеності та у групах, які контактували з особою з активним ТБ. Специфічність ГІТ виглядала кращою, а потенціал для хибних позитивних результатів був меншим. Ані для проб Манту, ані для ГІТ визначити відсоток хибних
негативних результатів було неможливо. На думку ГРН, у деяких людей з хибними негативними результатами
розвиватиметься активний ТБ, що зменшить економічну ефективність вакцинації та лікування ЛТІ.
Високоякісні перспективні дослідження осіб з латентним ТБ (діагностованим позитивними ГІТ), виявлених
при відстеженні контактів і скринінгу новоприбулих, ще не проведені, тому неможливо визначити, в якої частки
таких осіб розвинулося клінічне захворювання.
Економічне моделювання проводилося для різних стратегій — від відсутності будь-яких дій до двоетапної
стратегії, яка включала проби Манту з наступними гамма-інтерферон-тестами або послідовні ГІТ. З цих варіантів модель продемонструвала більшу підтримку — виходячи з економічної ефективності — двоетапного підходу, де спочатку проводиться проба Манту, а потім, для підтвердження позитивності, гамма-інтерферон-тест.
Члени ГРН також підтримали цей висновок на підставах клінічної корисності та здійсненності.
В оцінених дослідженнях ГІТ показують сильнішу кореляцію з дією ТБ, ніж проби Манту. Дискордантність
між позитивною пробою Манту і негативним ГІТ більшою частиною можна пояснити раніше проведеною вакцинацією БЦЖ. ГРН погодилася, що за відсутності подовжніх досліджень хорошої якості відносна перевага
ГІТ над пробою Манту у визначенні потреби в лікуванні латентної інфекції не є певною. Проте група надала
рекомендації щодо груп населення, для яких, на її думку, ГІТ мають явну перевагу, особливо у випадках, де ГІТ
зменшуватимуть невизначеність діагнозу за пробами Манту.
Для інших груп, таких як в’язні/персонал тюрем і будинки для людей похилого віку, додаткова доказова база
не оглядалася. Проте, на думку ГРН, ці тести мають бути так само результативними, як і для будь-яких інших
дорослих.

5.1.9. Доказові твердження
Результати тестів і дія туберкульозу
В одному британському дослідженні{17} здорових дорослих пацієнтів у закладі відстеження контактів результати ГІТ (аналіз ESAT-6 за методикою ELISPOT) мали сильний позитивний зв’язок зі збільшенням інтенсивності
контакту (СШ 9,0 на одиницю збільшення інтенсивності, ДІ 95%, 2,6–31,6, p=0,001), тоді як результати проби
Манту мали слабкіший зв’язок з інтенсивністю контакту (СШ 1,9, ДІ 95%, 1,0–3,5, p=0,05). (2)
У дослідженні{11} учнів тієї ж британської школи, що й в індексному випадку, віком 11-15 років шанси на
позитивний результат тесту для кожного збільшення по чотирьох стратифікованих групах дії збільшувалися
у 2,78 рази (ДІ 95%, 2,22–3,48, p<0,0001) для ГІТ (ESAT-6/CFP10 ELISPOT) і у 2,33 рази (ДІ 95%, 1,88–2,88,
p<0,0001) — для проби Манту. ГІТ набагато краще корелював зі збільшенням дії по чотирьох зазначених групах, ніж проба Манту (p=0,03). Шанси на позитивний результат ГІТ зростали у 2,51 рази (ДІ 95%, 1,58–3,99,
p<0,0001) з кожним тижнем безпосередньої дії, що було значно вище (p=0,007), ніж для проби Манту (СШ 1,30,
ДІ 95%, 1,10–1,54, p=0,002). (2)
Серед контактів індексних випадків у Гамбії{13} зі збільшенням дії M. tuberculosis відсоток учасників, які показали позитивну пробу Манту й негативний результат ГІТ (ESAT-6/CFP-10 ELISPOT), збільшився з 11% тих, хто
спить в окремому будинку від індексного випадку, до 32% тих, хто спить в одній кімнаті з індексним випадком
(p<0,001). (3)
Серед контактів індексного випадку в італійському пологовому будинку{19} шанси на позитивний результат
тесту для кожного збільшення по чотирьох стратифікованих групах дії (від відсутності помітного контакту до
контактів удома) зростали у 1,93 рази (ДІ 95%, 1,11–3,35, p=0,020) для ГІТ (аналіз ESAT-6/CFP-10 ELISPOT), але
для проби Манту значної кореляції не спостерігалося. (3)
У Кореї, де вакцинація БЦЖ є обов’язковою, {15} в одному дослідженні було встановлено, що шанси на позитивний результат тесту у розрахунку на одиничне збільшення дії по чотирьох групах зростали у 5,31 рази (ДІ
95%, 3,62-7,79) для ГІТ (QuantiFERON-TB Gold) і у 1,52 рази (ДІ 95%, 1,2–1,91) для проби Манту (p<0,001). (2)
Результати тестів і статус БЦЖ
Здорові дорослі у закладі відстеження контактів у Великій Британії{17} мали результати ГІТ(аналіз ESAT-6 за
методикою ELISPOT), які не корелювали зі статусом вакцинації БЦЖ, тоді як результати проб Манту з набагато
більшою вірогідністю були позитивними у контактів, вакцинованих БЦЖ (СШ 12,1, ДІ 95% 1,3–115,7, p=0,03). (2)
В учнів тієї ж британської школи, що й в індексному випадку{11}, віком 11-15 років результати ГІТ (ESAT-6/
CFP10 ELISPOT) не показали значного зв’язку зі статусом вакцинації БЦЖ, проте діти, щеплені БЦЖ з набагато більшою вірогідністю мали вищі показники проби Гіффа, ніж невакциновані діти (p=0,002). (2)
У британському дослідженні{16} здорових домашніх контактів і здорових контрольних учасників, які не зазнали дії ТБ, клітини, що секретують гамма-інтерферон, специфічні до пептидів (ESAT-6), були виявлені у 85%
55


здорових домашніх контактів, які показали позитивний результат туберкулінового тесту. Жоден з контрольних учасників, які не зазнали дії ТБ, не відразував на цей ГІТ, навіть при тому, що всі контрольні учасники, які не зазнали від ТБ, були вакциновані БЦЖ (3).

Студенти-медики австралійського походження (або народжені в інші країні з низьким рівнем поширеності ТБ) з негативною пробою Манту і без вакцинації БЦЖ та відомого контакту з джерелом ТБ, були вакциновані БЦЖ, але після п’ят’ місяців знов перевірені. Рівні gamma-інтерферону, стимульовані ESAT-6 (за допомогою тесту ESAT-6 QuantiFERON), були дуже низькими або невизначувалими у всіх студентів як до, так і після вакцинації. З цих студентів у 46% реакція Манту становила 0–4 мм, а у 54% — 5 мм та більше. У 13 відсотків результат дорівнював 10 мм та більше. Згідно з чинними в Австралії правилами один студент із результатом 16 мм був визнаний як такий, уякий проба Манту дає підстави вважати наявність інфекції M. tuberculosis (3).

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

В італійському дослідженні (19) контакти індивідуального випадку в пологовому будинку результати ГІТ (ESAT-6/ CFP-10 ELISPOT) виявилися незалежними від статусу вакцинації БЦЖ (3).

В італійському дослідженні ГІТ приписувалися лікарями стационарним або амбулаторним хворим без впли- ву з боку дослідників (12). Після виключення невизначених результатів узгодженість між результатами ГІТ (QuantiFERON-TB Gold) і проб Манту виявилась значно нижчою серед вакцинованих пацієнтів, ніж серед невакцинованих (41,5% проти 80,3%, p<0,0001). В досліджені медицинських працівників, виконаному в Індії (18), (де спостерігається високий рівень поширеності нетуберкульозних мікобактерій), вакцинація БЦЖ не була пов’язана з позитивністю результатів проб Манту або ГІТ (QuantiFERON-TB Gold). (3)

Невизначенні результати тестів

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

5.1.10. Економіка медичної допомоги — 2006 р.

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

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

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

Дана модель є деревом рішень, яке не враховує динаміку передачі захворювання у групі населення. Замість цього для простоти припускалося, що кожний перший випадок активного захворювання пов’язаний з фік- сованою кількістю вторинних випадків. Імовірно, це є доречним припущенням при порівнянні тести із схожою чутливістю, тому що абсолютна різниця у хибних негативних результатах і, отже, у можливостях передачі всіх вторинних випадків. Ймовірно, це є достовірним припущенням при порівнянні тестів із схожою ефективністю відстеження контактів.

У близьких рівнях поширеності (приблизно від 10% до 40%) економічно ефективною є двоетапна стратегія «проба Манту/ГІТ». При поширеності вище 40% найбільш економічно ефективним варіантом є власну ГІТ.
Таблиця 25. Економічна ефективність діагностичних стратегій

<table>
<thead>
<tr>
<th>Поширеність інфекції</th>
<th>Стратегія</th>
<th>Витрати (£)</th>
<th>Ефект (втрата РЖСЯ)</th>
<th>КЕДВ7 (£ на 1 отриманий РЖСЯ)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0</td>
<td>Без тестів</td>
<td>£31</td>
<td>0,00409</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£58</td>
<td>0,00394</td>
<td>£178835</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ГІТ</td>
<td>£102</td>
<td>0,00394</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту</td>
<td>£139</td>
<td>0,00404</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
<tr>
<td>10%</td>
<td>Без тестів</td>
<td>£191</td>
<td>0,02533</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£240</td>
<td>0,02323</td>
<td>£23351</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ГІТ</td>
<td>£282</td>
<td>0,02290</td>
<td>£126813</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту</td>
<td>£314</td>
<td>0,02310</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
<tr>
<td>20%</td>
<td>Без тестів</td>
<td>£351</td>
<td>0,04658</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£423</td>
<td>0,04252</td>
<td>£17575</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ГІТ</td>
<td>£463</td>
<td>0,04185</td>
<td>£60073</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту</td>
<td>£489</td>
<td>0,04217</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
<tr>
<td>30%</td>
<td>Без тестів</td>
<td>£512</td>
<td>0,06782</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£605</td>
<td>0,06182</td>
<td>£15553</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ГІТ</td>
<td>£643</td>
<td>0,06081</td>
<td>£38081</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту</td>
<td>£664</td>
<td>0,06123</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
<tr>
<td>40%</td>
<td>Без тестів</td>
<td>£672</td>
<td>0,08907</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£788</td>
<td>0,08111</td>
<td>£14522</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ГІТ</td>
<td>£824</td>
<td>0,07976</td>
<td>£27132</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту</td>
<td>£838</td>
<td>0,08029</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
<tr>
<td>50%</td>
<td>Без тестів</td>
<td>£832</td>
<td>0,11031</td>
<td>–</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту/ГІТ</td>
<td>£970</td>
<td>0,10040</td>
<td>£13898</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>ГІТ</td>
<td>£1005</td>
<td>0,09872</td>
<td>£20578</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Проба Манту</td>
<td>£1013</td>
<td>0,09936</td>
<td>(Перевагання)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Невизначеність щодо оптимальної стратегії тестування при відстеженні контактів

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

5.1.11. Від доказів до рекомендацій

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

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

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

7 КЕДВ — коефіцієнт ефективності додаткових витрат)
Ці рекомендації оновлюють та замінюють Рекомендацію 1 з Клінічної настанови 33.

Діагностика латентного туберкульозу

Рекомендація 1. Пропонувати пробу Манту згідно з «Зеленою книгою»8 для діагностики латентного ТБ у людей, які:
• мають вік 5 років і старше та перебувають у побутовому контакті з хворими на активну форму ТБ;
• перебувають у непобутовому контакті (в іншому близькому контакті, наприклад, на підприємствах і в школях).

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

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

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

Коментар робочої групи: Члени РГ визнали за доцільне послатися у даному контексті ще на одне джерело, яке підтверджує доцільність наведених вище підходів до проби Манту та ГІТ для діагностики латентної інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб: British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

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

Інтерферонові тести
ВІЛ-інфіковані особи з ЛТІ зі значною ймовірністю схильні до прогресування інфекції в активний туберкульоз, ніж ВІЛ неінфіковані особи. Таким чином, виявлення і лікування ЛТІ є важливим заходом.
На даний час доступними є тести крові, які вимірюють Інтерферон-γ, що вивільнюється їх Т-лімфоцитами після стимуляції високоспецифічними антигенами Mycobacterium tuberculosis (такі як ESAT-6) фільтрат білку культури (CFP-10 ). На даний час доступні комерційні тести, такі як T-spot.TB та QantiFERON. Обидва тести схвалені для діагностики ЛТІ для ВІЛ-негативних осіб. Існує деяка різниця між цими двома тестами, хоча загалом на них не впливає попередня вакцинація БЦЖ і інфікування більшістю інших мікобактерій (важливим для Великобританії є виключення інфікування Micobacterium Cansasi). Ці методи не ліцензовані для діагностики активного ТБ, хоча вони можуть бути позитивними в цих випадках також (тому що вони визначають імунну відповідь хазяїна на мікобактеріальну інфекцію.
Існують обмежені дані щодо їх застосування у ВІЛ інфікованих осіб, проте дослідження стверджують, що інтерферонові проби є більш специфічними, ніж туберкулінодіагностика, особливо у БЦЖ-вакцинованих осіб. В цьому напрямку розпочато дослідження.
Ці тести також показали, що їх чутливість більш надійна при низькій кількості CD4 клітин, у порівнянні з туберкулінодіагностикою, хоча нижня межа досі не встановлена. Їх перевага також включає одноразове дослідження крові, що не потребує повторного візиту пацієнта для зчитування результатів і не потребують зберігання в умовах холодового ланцюга. Однак, зразки крові потребують обробки за визначеним часом і невизначені результати більш характерні для ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж для ВІЛ-негативних. Вони також більш вартісні, ніж туберкулінові тести, хоча можуть зекономити робочий час працівників. T-spot тест може мати переваги над quantiFERON, тому що кількість лімфоцитів, що використовується у тесті, є стандартизованою.

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

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

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

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

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

ВООЗ рекомендує національним програмам розглянути можливість використання цієї проби в перспективі як можливого додаткового методу з метою реалізації програми ПЛІ.

Новоприбулі з країн із високим рівнем захворюваності

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

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

Коментар робочої групи:

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

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

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

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

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

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

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

Коментар робочої групи:

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

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

Коментар робочої групи:

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

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

Коментар робочої групи:

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

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

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

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

Рекомендація 11. Для людей з ВІЛ та кількістю CD4 менше 200 клітин/мм³ пропонувати ГІТ і одночасно пробу Манту. Якщо будь-який з цих тестів позитивний:
• провести клінічну оцінку для виключення активного ТБ та
• розглянути питання про лікування латентного ТБ.

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

Рекомендація 12. Для ВІЛ-інфікованих з кількістю CD4 200–500 клітин/мм³ пропонувати тільки гамма-інтерферон-тест або ГІТ і одночасно пробу Манту. Якщо будь-який з цих тестів позитивний:
• провести клінічну оцінку для виключення активного ТБ та
• розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Рекомендація 13. Для інших людей з ослабленим імунітетом пропонувати тільки гамма-інтерферон-тест або ГІТ і одночасно пробу Манту. Якщо будь-який з цих тестів позитивний:
• провести клінічну оцінку для виключення активного ТБ та
• розглянути питання про лікування латентного ТБ.

Медичні працівники

Рекомендація 14. Пропонувати пробу Манту новим працівникам NHS, які контактуватимуть з пацієнтами або клинічними матеріалами, якщо ці працівники:
• є новоприбулими з країн із високим рівнем захворюваності та
• не вакциновані БЦЖ (наприклад, якщо вони не мають рубця, інших документів або достовірної історії)⁹.

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

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

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

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

Важкодоступні групи

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

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

З огляду на відсутність в Україні перспективи рутинного запровадження ГІТ у найближчі 5 років, а також зв'язок проби Манту із вітчизняними стандартами здравоохоронної діяльності, є необхідним експериментування з тестами на імунокомплекси, які б відповідали б зовнішньовідомому стандарту та могли б бути впроваджені як національна практика.


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

Рекомендація 20. Пропонувати ГІТ новим працівникам NHS, які нещодавно прибули з країн із високим рівнем захворюваності або які мали контакт із пацієнтами в умовах із високим рівнем поширеності ТБ.

Рекомендація 21. Медичних працівників з ослабленим імунітетом слід перевіряти так само, як і інших людей з ослабленим імунітетом.

⁹ Якщо є достовірні докази вакцинації БЦЖ, див. «Зелену книгу».
СФР 10), доцільно рекомендувати застосування аналогічного тесту — внутрішньошкірної пробы з АТР (білки ESAT 6 та CFP 10) для діагностики ЛТІ у осіб всіх вікових категорій. Тест зареєстрований і використовується в Україні. Доведена фармако-економічна ефективність застосування препарату. Виявлення випадків ТБ або ЛТІ із застосуванням внутрішньошкірного тесту коштує значно дешевше, ніж застосування пробы Манту. Значно зменшується кількість пацієнтів, яких скеровують до фтизіатра та кількість осіб з ЛТІ, які потребують профілактичного лікування та відповідного систематичного обстеження, що також скорочує витрати держави на ведення контингентів протитуберкульозних диспансерів.

Примітка: Препарат АТР для внутрішньошкірного введення являє собою поєднання білків ESAT 6 та CFP 10, які є ключовими білоками, які визначають вірулентні властивості МБТ і тільки вони можуть викликати відповідну реакцію у тілах хворих.

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

Незалежно на поступове зниження захворюваності на ТБ, в Україні залишається стан епідемії ТБ, що складає велику кількість хворих із резистентними до лікування формами захворювання та хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ. Велика кількість дорослих осіб, які виділяють МБТ, призводить до інфікування значної кількості дітей (до 7 річного віку инфіковано 52%, у 16–18 років — майже 85% дітей). Контингенти дітей гр.5,4 на кінець року щорічно складають 180 000–200 000.

Профілактична направленість охорони здоров'я України передбачає раннє виявлення туберкульозної інфекції у дітей. Раннє виявлення — це виявлення в ранньому періоді первинної туберкульозної інфекції (в період «віража» туберкульових реакцій), оскільки саме в цей період вірус МБТ має найбільше випаді вирулований на ТБ (NHS, NICE, 2011). Проведення ХП в таких випадках дає змогу виявити лише один компонент імунологічної реакції, а саме у-інтерферон, тоді як у шкіровому тесті в реакції гіперчутливості сповільненого типу беруть участь усі клітини та медіатори імунологічної реакції. Проведені порівняльні дослідження ГІТ та внутрішньошкірного тесту з АТР довели їх діагностичну рівноцінність та навіть деякі переваги останнього.

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

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

Результат реакції оцінюють через 72 години. Оцінка результатів та показань для обстеження та лікування здійснюється іншою формами. Результат реакції оцінюють через 72 години. Оцінка результатів та показань для обстеження та лікування здійснюється іншою формами.
канікул — 608 дітей; при цьому відмітно, що програму профілактики туберкульозу через проби з АТР спроектували в 1992 році, а вже у 1993 році в Україні впроваджено систему профілактики туберкульозу через АТР; при цьому визначено, що програма впровадження проби з АТР не потребує особливих витрат на підготовку та впровадження з метою досягнення її доцільності. За результатами аналізу, щодо доцільності використання проби з АТР для масового скринінгу дітей з метою виявлення туберкульозу неможливо не зазначити, що дане тестування впроваджено в Україні з метою досягнення відносно низької ступень інфікуваності населення, а також що це тестування впроваджено з метою досягнення відносно низької ступень інфікуваності населення. За результатами вивчення наявної доказової бази встановлено:

1. Чи можна вважати АТР аналогом ГІТ (як мінімум, на підставі результатів порівняння АТР та проби Манту, з подальшим висвітленням з аналогічними порівнянними даними між ГІТ та пробою Манту, які наводяться в міжнародній доказовій базі):

2. Наявність та ступінь доказів щодо можливості використання АТР для потреб епідеміології за станом інфікуваності МБ населення (дітей):

3. Оцінка доказів щодо доцільності використання АТР для масового скринінгу дітей з метою виявлення осіб, які знаходяться у ранньому періоді ЛТІ (їхніх родичів, а також самих досліджених) та життєвих показників, що впливають на стан здоров'я населення у загальному та національному плані.

4. Аналіз та оцінка наведених у матеріалах розбіжностей результатів обстеження окремих категорій дітей за метою виявлення відносно низької ступень інфікуваності населення. За результатами вивчення наявної доказової бази встановлено:

• Щодо першого питання: Об'єктивне порівняння між АТР та ГІТ провести неможливо, так як 1) такі дослідження розробниками та виробниками АТР не проводилися, прийнятій критерій доцільності ГІТ використовувалися на підставі результатів порівняння АТР та проби Манту; а) недостатня кількість проведених досліджень щодо результативності скринінгових обстежень окремих категорій дітей; б) отриманий у цих дослідженнях результат для АТР (2,7% позитивних + 5,5% сумнівних проб) відповідати не може, як мінімум, на підставі результатів порівняння АТР та проби Манту; в) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у в його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; г) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; д) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; е) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; ж) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; з) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; и) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення; я) висновок щодо доцільності використання проби з АТР для суцільного скринінгу дітей знайдено лише у його вигляді відносно низької ступень інфікуваності населення.
серед хворих на ТБ, перехворілих, контактних з вогнищ та дітей з "0" групи, в яких була неясною етіологія по-зитивної проби Манту).

• Щодо четвертого питання:

Наведені у матеріалах суттєві розбіжності між даними проби Манту та проби з АТР серед дітей з високим ризиком захворювання на ТБ, які знаходяться на диспансерному обліку у фтизіатра, на думку членів робочої групи, у значній мірі є суб'єктивними та пов'язаними з поширеною у країнах колишнього СНД практикою штучного розширення показань для скерування дітей до фтизіатра та встановлення діагнозу активної ЛТІ, хоча в Інструкції про застосування туберкулінових проб для цього визначені лише 3 критерії.

За результатами вивчених досліджень щодо застосування АТР для цілей, які передбачені офіційною (за-твердженю наказом Мінздоровсоцрозвитку № 855 від 29.10.2009 р.) та дією на момент розробки УКПМД Інструкції щодо його застосування в Росії (для уточнюючої, індивідуальної та диференційної діагностики ТБ та ЛТІ, а також моніторингу лікування у комплексі з іншими методами серед контингентів, які перебувають на обліку у спеціалізованих протитуберкульозних закладах), робоча група вважає за необхідне акцентувати увагу на наступних моментах, які мають практичне значення:

- високий відсоток надмірних сильних реакцій при застосуванні АТР (2-14% серед осіб з позитивною пробою);
- достовірною ознакою активного ТБ чи первинного інфікування (раннього періоду ЛТІ) слід вважати позитивну пробу з АТР з розміром 10 мм та більше;
- запровадження АТР

Після запровадження АТР у практику в Росії (країна-розробник та виробник АТР) з 2009 р. та до моменту виходу чинного УКПМД використання проби Манту по жодній позиції не було обмежено, скорочено чи пере-глянуто. При цьому скринінгова туберкулінодіагностика продовжує здійснюватися виключно з використанням проби Манту.

5.2. Діагностика активного туберкульозу

5.2.1. Клінічний вступ

Ознаки та симптоми туберкульозу органів дихання

Первинний ТБ органів дихання часто не має симптомів, але про те, що інфікування відбулося, свідчить розви-ток позитивного туберкулінового шкірного тесту або ГІТ крові. Найважливіший фактор у постановці діагнозу — відомості про нещодавні контакти з хворим на ТБ. Іноді конверсія туберкульозу супроводжується вузвліта-ємністю або філіктенкулярним кон'юнктивітом. Збільшені лімфатичні вузли средостіння як елемент первинно- го комплексу іноді можуть сдавлювати бронх або проривати у бронх, через що виникає ателектаз периферично- го ділянки легенів або бронхіальне звуження, яке призводить до хрипів або закупорки бронху з дистальним віддихом легень.(22)

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

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Симптом</th>
<th>ТБ (n=47)</th>
<th>Не ТБ (n=516)</th>
<th>Співвідношення шансів (ДІ 95%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Кашель</td>
<td>81%</td>
<td>77%</td>
<td>1,27 (0,58–2,69)</td>
</tr>
<tr>
<td>Лихоманка</td>
<td>70</td>
<td>59</td>
<td>1,64 (0,85-3,15)</td>
</tr>
<tr>
<td>Втрата маси тіла</td>
<td>64</td>
<td>27</td>
<td>4,74 (2,53–8,86)</td>
</tr>
<tr>
<td>Нічна пітливість</td>
<td>55</td>
<td>27</td>
<td>3,29 (1,79–6,04)</td>
</tr>
<tr>
<td>Задишка</td>
<td>47</td>
<td>507</td>
<td>0,88 (0,48–1,60)</td>
</tr>
<tr>
<td>Біль у грудній клітці</td>
<td>27</td>
<td>26</td>
<td>1,08 (0,55–2,11)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

10 значна різниця
Багатофакторний аналіз (25) показав, що наступні ознаки позитивно пов’язані з ТБ, підтвердженням культуральним дослідженням:

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

а наступні ознаки мають негативну кореляцію з ТБ:

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

Ознаки та симптоми позалегеневого туберкульозу

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

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

Ознаки та симптоми туберкульозу лімфатичних вузлів

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

Ознаки та симптоми туберкульозу кісток і суглобів

На ТБ кісток і суглобів припадає приблизно 10–15% усіх випадків ТБ, не пов’язаного з органами дихання; приблизно 50% з них стосується хребта й 50% — інших кісток і суглобів.(28),(29) При ТБ хребта найпоширенішим симптомом є біль, який може супроводжуватися локальною болючістю або незначним кіфозом. Сильніший кіфоз виникає, коли хвороба починає прогресувати. Можуть розвиватися парарефуребальне абсцеси, котрі можуть виглядати як утворення на попереку або як пссас-абсцес, який направленний нижче паху або спричинений поперечним м’язом з інфікцією спереду. Стиснення корінців спинних нервів може імітувати черевну патологію. Екстрадуральний абсцес або спадання хребця і його підвивих можуть викликати симптоми втрати чувливості та моторні симптоми, які звичайно відбуваються через стиснення спинного мозку. Біль у спинні та (або) неврологічні ознаки повинні розглядати у диференційній діагностиці інфекційного процесу, особливо в етнічних меншинах.

Ознаки та симптоми туберкульозу шлунково-кишкового тракту

Ця форма захворювання, як і захворювання майже усіх інших органів, що не відносяться до органів дихання, набагато більше поширені у групах етнічних меншин. Шлунково-кишковий тракт може бути враженим у будь-якому місці, але ТБ не дуже поширений в періанальних і верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (3% усіх випадків ТБ шлунково-кишкового тракту). (30) Дослідження, які розраховуються з (31), так і у розглянутих раніше (32), показують, що приблизно у трьох випадках із зіткнення відбувається утримування виразок захворювання. Екстрадуральний абсцес або спадання хребця і його підвивих можуть викликати симптоми інфекційного процесу, особливо в етнічних меншинах.

БЛТ може вражати суглоби. ТБ слід враховувати у диференційній діагності невичінкових пошкоджень кісток і суглобів, особливо окремо форми окремих пошкоджень або моноартриту, коли мова йде про етнічні меншини.

Ознаки та симптоми туберкульозу шлунково-кишкового тракту

Ця форма захворювання, як і захворювання майже усіх інших органів, що не відносяться до органів дихання, набагато більше поширені у групах етнічних меншин. Шлунково-кишковий тракт може бути враженим у будь-якому місці, але ТБ не дуже поширений в періанальних і верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (3% усіх випадків ТБ шлунково-кишкового тракту). (30) Дослідження, які розраховуються з (31), так і у розглянутих раніше (32), показують, що приблизно у трьох випадках із зіткнення відбувається утримування виразок захворювання. Екстрадуральний абсцес або спадання хребця і його підвивих можуть викликати симптоми інфекційного процесу, особливо в етнічних меншинах.

Щодо випадків із більш поступовою появою симптомів найчастіше описують такі симптоми, як лихоманка і нездужання, черевний біль і втрата маси тіла,(32) які в інших дослідженнях спостерігаються відповідно у 72%, 60% і 58% випадків.(33) Про здуття живота, зазвичай, через асцит, повідомляють у 10% (32) — 65% (34) випадків. Може мати місце болючість у правій здухвинній ямці, що симулює апендикс. Найпоширенішою ділянкою захворювання є здухвинно-сліпокишкова ділянка. Якщо зачеплені кишки, то може мати місце гостра або підгостра випадкова рубозова. У 0–10% випадків зачеплені дистальні відділи товстої кишки (32), що викликає шлунково-кишкову кровотечу.(35)
Ознаки та симптоми туберкульозу сечостатевої системи

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

ТБ нирок часто буває «німіючо» хворобою з непомітним прогресуванням, яке може, однак, призвести до по- вного руйнування однієї нирки. Системні ознаки, такі як втрата маси тіла, лихоманка і нічна пітливість, не по- ширені. Коли хвороба прогресує, можуть спостерігатися утрукування сечовиділення, гематурия, нічна поліурія та біль у попереку або спереду. ТБ нирок може призвести до враження сечоводу, а потім сечового міхура через периферичне розсіювання туберкульозних бактерій. Ураження сечового міхура спочатку викликає симптоми циститу з частим і утрукуванням сечовиділенням, а потім, коли запалення стінок міхура з супутнім фіброзом за- гостряється, місткість міхура зменшується, причому набагато, й, так званий, «наперстковий міхур» призводить до помітного збільшення частоти сечовиділення і ніктуру через дуже маленьку місткість міхура. У сечі при ТБ нирок та утрети, а, особливо, при захворюванні сечового міхура, експрес-проба з імпрегнованим субстратом показує протеїнурую та гематуру, а мікроаспірація — гнійні клітини, тоді як у стандартній культурі сеча стерильна. Якщо у стандартній культурі виділені стерильна піурія, слід у звичайному порядку направити три зразки ранкової сечі на культуральне дослідження на мікобактерії туберкульозу. Може виникнути холодний навколонирковий абсцес, що указує на поперек або схожий на псоас-абсцес у паху. ТБ простати, придатків яєчника та яєчок менш поширені. Іноді може проявлятися у вигляді альвеол, що імітує гнійні клітини. ТБ нирок та утрети, а, особливо, при захворюванні сечового міхура, експрес-проба з імпрегнованим субстратом показує протеїнурую та гематуру, а мікроаспірація — гнійні клітини, тоді як у стандартній культурі сеча стерильна. Якщо у стандартній культурі виділені стерильна піурія, слід у звичайному порядку направити три зразки ранкової сечі на культуральне дослідження на мікобактерії туберкульозу. Може виникнути холодний навколонирковий абсцес, що указує на поперек або схожий на псоас-абсцес у паху. ТБ простати, придатків яєчника та яєчок менш поширені. Іноді може проявлятися у вигляді альвеол, що імітує гнійні клітини.

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

Дисемінований ТБ виникає, коли туберкульозні бактерії розповсюджуються через кровоток. Симптоми спо- чатку розвиваються постуційно — нездужання, лихоманка, анерексія, втрата маси тіла. Крім цього, при дисемі- нованому ТБ може виникати головний біль через супутній туберкульозний менингіт.

Ознаки та симптоми туберкульозу інших ділянок організму

Ураження шкіри може бути спричинено з порогових або безпосередніх ураженням через внутрішньочеревне захворювання. Як і з урологічним ТБ, системні симптоми не поширені, якщо тільки мова не йде про супутній черевний ТБ. Найбільш поширеним проявом трубного та ендометріального ТБ є без- плідність, первинна або вторинна.(37) У більшості випадків супутніх симптомів немає, але у 20–25% випадків повідомляється про посилену менструацію, тоді як частка випадків з аменореєю або постклімактеричною кро- вотечею набагато менше.(37)

Ознаки та симптоми туберкульозу сечостатевої системи

ТБ нирок часто буває «німіючо» хворобою з непомітним прогресуванням, яке може, однак, призвести до по- вного руйнування однієї нирки. Системні ознаки, такі як втрата маси тіла, лихоманка і нічна пітливість, не по- ширені. Коли хвороба прогресує, можуть спостерігатися утрукування сечовиділення, гематурия, нічна поліурія та біль у попереку або спереду. ТБ нирок може призвести до враження сечоводу, а потім сечового міхура через периферичне розсіювання туберкульозних бактерій. Ураження сечового міхура спочатку викликає симптоми циститу з частим і утрукуванням сечовиділенням, а потім, коли запалення стінок міхура з супутнім фіброзом за- гостряється, місткість міхура зменшується, причому набагато, й, так званий, «наперстковий міхур» призводить до помітного збільшення частоти сечовиділення і ніктуру через дуже маленьку місткість міхура. У сечі при ТБ нирок та утрети, а, особливо, при захворюванні сечового міхура, експрес-проба з імпрегнованим субстратом показує протеїнурую та гематуру, а мікроаспірація — гнійні клітини, тоді як у стандартній культурі сеча стерильна. Якщо у стандартній культурі виділені стерильна піурія, слід у звичайному порядку направити три зразки ранкової сечі на культуральне дослідження на мікобактерії туберкульозу. Може виникнути холодний навколонирковий абсцес, що указує на поперек або схожий на псоас-абсцес у паху. ТБ простати, придатків яєчника та яєчок менш поширені. Іноді може проявлятися у вигляді альвеол, що імітує гнійні клітини.
Діагностика активного туберкульозу органів дихання

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

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

Для дітей, в яких часто немає підтвердження культуру, розроблені системи оцінки, покликані допомогти у діагностиці на основі контексту, симптомів, рентгенографічних та інших досліджень. Деякі системи оцінки переіменовані в останні.

Діагностика активного позалегеневого туберкульозу

Більшість форм ТБ, не пов’язаних з органами дихання, мають менше бактеріальне навантаження, ніж при захворюванні легень, — це так звані олігоабактеріальні форми. У відносно малій частці випадків виявляють КСБ при мікросяєї мазка мокротиння, і за низьких рівнів бактеріального навантаження навіть при швидкому культуральному дослідженні (див. розділ 5.4) треба більше часу для отримання позитивних культур. У багатьох випадках локалізації захворювання не в органах дихання результати гістологічного дослідження біопсійних зразків або, у випадку захворювання лімфатичних вузлів, цитологічного дослідження асіпійних біопсійних зразків, доступні задовго до бактеріологічного дослідження. Виявлення при гістології або цитології гранульом, які звурджуються, або гранульом з гігантськими клітинами Лангханса, є дуже сильним доказом наявності ТБ. Проте, ряд інших станів може сприяти утворення гранульом, які не звурджуються. За відсутності звурджування або гранульом з гігантськими клітинами Лангханса для сприяння у встановленні діагнозу можуть знадобитися додаткові тести, такі як туберкульовий шкірний тест або ГІТ. Отримання зразку для культури важливо, тому що це підтверджує діагноз і надає характеристику медикаментозної резистентності організму. Слід пам’ятати, однак, що у дітей молодшіх за 5 років, особливо якщо вони білі, народжені у Великобританії, гранульоматозний лімфаденіт із набагато більшою вагою відрізняється від лікування захворювання, спричиненого M. Avium-комплексом, ніж M. tuberculosis. Щоб підтвердити це, зразки відправляють на культуральні дослідження, тому що інтенсивне відволікання, спричинене M. Avium, у цьому контексті повністю відрізняється від відволікання захворювання, спричиненого M. tuberculosis.(40)

Результат гістологічного/цитологічного дослідження відкриває від розміру зразку тканини, який при аспіраційній цитології набагато менший, ніж при біопсії, а також від рівня імунної реакції, яка формує гістологічні результати. У ВІЛ-позитивних осіб гістологічна реакція залежить від рівня ослаблення імунітету. При рівнях лімфоцитів CD4 вище 200/мл, як правило, гістологія є типово туберкульозною, але в міру зниження гранульоматозний лімфаденіт із набагато більшою вагою відрізняється від лікування захворювання, спричиненого M. Avium-комплексом, ніж M. tuberculosis. Щоб підтвердити це, зразки відправляють на культуральні дослідження, тому що розрахунок культури може знадобитися від.newBuilderу, також вагомі підстави припускати наявність ТБ у представників етнічних меншин або в осіб, які нещодавно контактували з хворими на ТБ. Це: плевральний випіт, який є лімфоцитарним ексудатом, або ізольована середостінна лімфаденопатія, підтверджена позитивним шкірним туберкуліновим тестом (або ПЛР). Ці сценарії слід розглядати як ТБ, поки не буде доведено і належним чином досліджено інше.

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

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

5.2.2. Методологічний вступ

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

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

56
Діагностика активного туберкульозу органів дихання, якщо результати культурального дослідження негативні

У двох дослідженнях[56,57] розглядалося питання про те, які ще результати тестів можуть свідчити про позитивний діагноз у пацієнтів із негативною щодо ТБ культурою. У південноафриканському дослідженні була обстежена група чорнокожих чоловіків-робітників золотих копалень, які мали невеликі ушкодження верхівок легень та позитивний шкірний тест, але негативну культуру мокротиння. [56] Діагноз ТБ ставився, якщо мазок ставав позитивним, якщо культура давала малі невеликі ушкодження верхівок легень, але негативну культуру мокротиння, тому що потрібно знати результати обох тестів для кожного пацієнта.

Діагностика активного туберкульозу: тестування в очікуванні результатів культурального дослідження

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

Було визначено чотири дослідження, в яких розраховувалася чутливість гістології або можна було її розрахувати за поданими результатами. Ці дослідження проводилися в Індії,[58] Малаві,[59] США[60] та Великобританії.[61] У двох дослідженнях були повідомлені результати щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів.[59,60] У двох американських дослідженнях розглядалася діагностична точність рентгенографії грудної клітки у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією/СНІД.

Були визначені чотири дослідження, в яких розглядалася діагностична точність рентгенографії грудної клітки для прогнозування результатів культурального дослідження. В одному датському дослідженні були охоплені усі пацієнти, які пройшли рентгенологічну дослідження. У трьох із цих досліджень повідомлялися результати для ВІЛ-позитивних пацієнтів або хворих на СНІД.

Діагностика активного позалегеневого туберкульозу: тестування в очікуванні результатів культурального дослідження

Тестування мокротиння впевнено дає позитивний результат іноді при позитивній культурі. Але в інших випадках положення може бути не таким.

Через визнання того, що ТБ, не пов'язаний з органами дихання, може мати низькі відсотки позитивної культури, у дослідженнях достовірний діагноз ТБ часто підтверджується гістологією або культурою. Отже, результат гістологічного дослідження не обов'язково вважається неточним у присутності негативної культури. З цієї причини є лише небагато досліджень, в яких чутливість гістологічного дослідження біопсійних зразків порівнюється з культуральним дослідженням як еталонним стандартом. У дослідженнях просто повідомляються позитивні цифри щодо кожного тесту. Це не є корисним для розрахунку чутливості гістології, тому що потрібно знати результати обох тестів для кожного пацієнта.
Ці дослідження не були сліпими, переважно тому, що це був ретроспективний аналіз. Більшість зразків, використованих у цих дослідженнях, були з лімфатичних вузлів, і доступно небагато інформації щодо того, чи може чутливість і (або) специфічність відрізнятися при використанні зразків із інших ділянок.

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

Діагностика активного позалегеневого туберкульозу, якщо результати культурального дослідження негативні

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

Як і при ТБ органів дихання, культура не є досконалим «золотим стандартом» і може бути негативною у пацієнтів через декілька причин. Зокрема, при позалегеневому ТБ розглядалися окремо, в реальності результати тестів не розглядалися у відриві один від одного, а збиралися у загальну доказову базу, на якій ставиться діагноз.

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

Мікроскопія мокротиння

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

Чутливість мазків (усіх мазків, не по пацієнтах) з використанням 5 мл мокротиння або більше у дослідженні, проведеному у США, становила 92%. Це було значно вище, ніж чутливість 72,5% у попередньому періоді, коли оброблялися усі зразки, незалежно від обсягу. В обидва періоди специфічність кислотостійкого мазка щодо M. tuberculosis була порівняно при 98%. (2)

У одномісному дослідженні, проведеному у Датському дослідженні, позитивна прогностична значущість і чутливість щодо ТБ становили відповідно 61% та 67%, де зміни на рентгенограмі вважалися спричиненими ТБ. Ці значення дорівнювали 20% і 19% при рентгенографічних змінах, сумісних з ТБ; 14% і 9% при негативності ТБ раніше та при рентгенографічному діагностичному ТБ; 2% та 3% при негативності ТБ раніше, але без рентгенографічного діагностичного ТБ. (3)

Рентгенографія грудної клітки

Відповідно до результатів рентгенографії, розглянутих у датському дослідженні, позитивна прогностична значущість і чутливість щодо ТБ становили відповідно 61% та 67%, де зміни на рентгенограмі вважалися спричиненими ТБ. Ці значення дорівнювали 20% і 19% при рентгенографічних змінах, сумісних з ТБ; 14% і 9% при негативності ТБ раніше та при рентгенографічному діагностичному ТБ; 2% та 3% при негативності ТБ раніше, але без рентгенографічного діагностичного ТБ; 1% та 2% при рентгенографічних змінах, які вважалися спричиненими іншим захворюванням. У жодного пацієнта з нормальною рентгенограмою грудної клітки не була позитивна культур."
У проведеному в ПАР дослідженні(50) діагностичної точності рентгенографії у дітей результати показали чутливість 38,8% і специфічність 74,4% порівняно з культурою для діагностики легеневого ТБ за допомогою стандартних рентгенограм. (3)

У проведеному в США(51) дослідженні групи дорослих, хворих на СНІД, із позитивною культурою для діагностики легеневого ТБ з використанням стандартних рентгенограм.

У проведеному у США дослідженні(52) серед дорослих із ТБ, підтвердженим позитивною культурою, рентгенограми 78% ВІЛ-негативних пацієнтів відповідали картині вторинного ТБ проти 26% ВІЛ-позитивних пацієнтів (p<0,001). Тільки 11% з 18 ВІЛ-позитивних пацієнтів із позитивною культурою були встановлено, що у 36% пацієнтів була картина, притаманна для первинної форми ТБ, викликаного M. tuberculosis, у 28% — картина вторинної форми ТБ, викликаного M. tuberculosis, у 14% були нормальні рентгенограми, у 13% — атипів інфільтрати, у 5% — мінімальні зміни на рентгенограмі, у 3% — міліарна картина.

У проведеному в Індії дослідженні(53) культура вирощувалась у 16 зразках шлункових змивів, і лише у трьох зразках мазки на КСБ виявилися позитивними, тобто чутливість становила 3/16, або 19% (у більшості дітей брали тільки один зразок).

У проведеному в Гонконгу дослідженні пацієнтів із ТБ, діагностованим за результатами рентгенографії грудної клітки, але з негативними результатами культури, дозволило отримати остаточне підтвердження активної форми захворювання у 99 (57%) з 173 пацієнтів. У 43% діагноз підтверджувався культурою M. tuberculosis з мокротиння, погіршення на рентгенограмі або клінічним погіршенням. У 41% діагноз був підтверджений бактеріологічними методами. (3)

Шлункові змиви

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

У південноафриканському дослідженні(55) серед дітей з підозрою на ТБ було встановлено, що чутливість шлункових виділень порівняно з культурою дорівнює 39%, специфічність — 99%, позитивна прогностична значущість — 88%, а негативна прогностична значущість — 90% (на основі трьох зразків шлункових виділень).

5.2.4. Доказові твердження: діагностика активного туберкульозу органів дихання, якщо результати культурального дослідження негативні

Серед 152 південноафриканських чорношкірих чоловіків-робітників золотих копалень із невеликими вшкідженнями верхівок легень, помітними на рентгенограмі грудної клітки, та позитивними шкірними тестами, але з негативною культурою мокротиння ТБ згодом був діагностований у 88 (58%). Діагноз ТБ ставився, якщо мазок ставав позитивним, якщо культура давала M. tuberculosis, або якщо проводилася гістологічна діагностика. Активний ТБ розвинувся у цих чоловіків через 3-58 місяців після початку проведення дослідження, що у середньому становило 19,8 місяця.(56) (2)

Проведене у Гонконгу дослідження пацієнтів із ТБ, діагностованим за результатами рентгенографії грудної клітки, але з негативними результатами культури, дозволило отримати остаточне підтвердження активної форми захворювання, що потребувало лікування, у 99 (57%) з 173 пацієнтів. У 43% діагноз підтверджувався культурою M. tuberculosis з мокротиння, погіршення на рентгенограмі або клінічним погіршенням. У 41% діагноз був підтверджений бактеріологічними методами. (3)

5.2.5. Доказові твердження: діагностика позалегеневого туберкульозу в очікуванні результатів культурального дослідження

За результатами дослідження, проведеного у Малаві,(59) щодо пацієнтів, у яких спостерігалася лімфаденопатія на одній чи кількох позапахових ділянках і які не реагували на антибіотики загального призначення, можна було розрахувати, що чутливість гістології порівняно з культурою становить 70%, специфічність — 59%, позитивна прогностична значущість — 52%, негативна прогностична значущість — 67%. (2)

В американському дослідженні(60) зразків з лімфатичних вузлів, де цитологічні результати порівнювалися з результатами культурального дослідження, чутливість цитології за розрахунками становила 72%. (2)

Чутливість гістології (з використанням цільного ряду зразків, найчастіше — з лімфовузлів) порівняно з культуральним дослідженням у групі населення Східного Лондона становила 97% при позитивній прогностичній значущості 69%.(61) (2)

Там, де «золотим стандартом» була культура, в індійському дослідженні(58) було розраховано, що у випадках клінічної підозри на туберкульозний лімфаденіт чутливість, специфічність і позитивна прогностична значущість цитології становили відповідно 78,5%, 73% та 76,7%. (1)
ВІЛ-позитивні пацієнти

У дослідженні, проведеному у Малаві(59) серед ВІЛ-негативних пацієнтів з туберкульозним лімфаденітом (діагностування на основі позитивного результату культурального або гістологічного дослідження), у 100% були позитивні результати гістологічного дослідження, а у 83% — культурального дослідження. Для ВІЛ-позитивних пацієнтів ці цифри становили відповідно 78% і 56%. Таким чином, ВІЛ-статус хворих на туберкульозний лімфаденіт означає негативний вплив ВІЛ-інфекції на можливість виявлення ТБ гістологічними та культуральними методами (CШ 0,10, DІ 95%, 0-1,17, p=0,06). (2)

В американському дослідженні(60) зразків з лімфатичних вузлів, де цитологічні результати порівнювалися з культуральними, чутливість цитології у ВІЛ-негативних пацієнтів становила 76%, а ВІЛ-позитивних — 69%. (2)

5.2.6. Від доказів до рекомендацій

План дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста(2) закликає спеціалістів первинної та комунальної медико-санітарної допомоги бути обізнаними щодо «ознак і симптомів захворювання, місцевих туберкульозних служб і місцевих механізмів направлення пацієнта з підозрою на ТБ». Оскільки ця настанова спрямована не тільки на тих, хто регулярно працює з хворими на ТБ, а й також на лікарів загальної практики, рекомендації включають ознаки, симптоми та потенційно корисні методи рентгенографічного дослідження. Настанови НЯЕ, як правило, не містять указок щодо надання послуг (хоча в цій настанові зроблені деякі винятки), тому рекомендації щодо направлення пацієнта на місцевому рівні не надані.

ГРН було відомо про пораду Генеральної медичної ради(62) щодо отримання згоди на тестування на «серйозні інфекційні захворювання», але ця порада була передрукована з попередньої настанови, яка стосувалася ВІЛ, тому ГРН вирішила, що поширення ця порада не підтримує цю настанову щодо ТБ і, крім того, суперечить Закону про громадську охорону здоров'я. (63)

Тестування на активний туберкульоз органів дихання в очікуванні результатів культурального дослідження

Кількість позитивних результатів мікроскопії змака мокротиння збільшується належним обсягом зразка (5 мл і більше), концентрацію мокротиння, зразків, а також використанням в якості інструмента скринінга флуоресценційної мікроскопії. Показники позитивності змака вище для спонтанно отриманого мокротиння, ніж для індукованого мокротиння або зразків бронхоальвеолярного паважу. Позитивна прогностична значущість позитивної мікроскопії мокротиння становить 92% для спонтанно отриманого мокротиння, 71% — для бронхоальвеолярного паважу та індукованого мокротиння. Була виявлена незначна різниця у результататах між ВІЛ-позитивними та ВІЛ-негативними пацієнтами щодо бактеріологічних результатів і позитивності мака мокротиння. Мікроскопія шлункових змивів має певну корисність щодо дітей, але одне нещодавно порівняльне дослідження серед дітей показало, що однакрратне індукування (гіпертонічним розчином) мокротиння дає кращі результати, ніж три шлункові змиви. Шлункові змиви з меншою вірогідністю дають корисний матеріал у дорослих через кислотне інгібування. Зміни на рентгенограмі грудної клітки менш специфічні у дітей та ВІЛ-позитивних осіб, особливо якщо кількість CD4 менше 200 клітин на мкл.

Тестування на активний туберкульоз органів дихання, якщо результати культурального дослідження негативні

У доказовій базі не оцінюється адекватність дихальних зразків, надісланих на культуральні дослідження; негативний результат культури може у даний момент не відображати відсутність патогена. ВІЛ-позитивні пацієнти з підозрою на ТБ зростання може вдосконалити у результатататах між ВІЛ-позитивними та ВІЛ-негативними пацієнтами щодо бактеріологічних результатів і позитивності мака мокротиння. Мікроскопія шлункових змивів має певну корисність щодо дітей, але одне нещодавне порівняльне дослідження серед дітей показало, що однакратне індукування (гіпертонічним розчином) мокротиння дає кращі результати, ніж три шлункові змиви. Шлункові змиви з меншою вірогідністю дають корисний матеріал у дорослих через кислотне інгібування. Зміни на рентгенограмі грудної клітки менш специфічні у дітей та ВІЛ-позитивних осіб, особливо якщо кількість CD4 менше 200 клітин на мкл.

Тестування на позалегеневий туберкульоз в очікуванні результатів культурального дослідження

Планується випробування випробування нових тестів на позалегеневий туберкульоз. В системі звітності та обмеження щодо узгодження між системою посиленого туберкульозно-епідеміологічного дослідження, а у 83% — культурального дослідження. Для ВІЛ-позитивних пацієнтів ці цифри становили відповідно 78% і 56%. Таким чином, ВІЛ-статус хворих на туберкульозний лімфаденіт означає негативний вплив ВІЛ-інфекції на можливість виявлення ТБ гістологічними та культуральними методами (CШ 0,10, DІ 95%, 0-1,17, p=0,06). (2)

В американському дослідженні(60) зразків з лімфатичних вузлів, де цитологічні результати порівнювалися з культуральними, чутливість цитології у ВІЛ-негативних пацієнтів становила 76%, а ВІЛ-позитивних — 69%. (2)
нагляду і системою MycobNet.) Щоб збільшити частку діагностованих випадків ТБ, особливо не органів дихання, необхідно надсилати більше зразків з основних туберкульозних ділянок на бактеріологічне дослідження, що вимагає відповідного навчання тих, хто надсилає зразки, зокрема лікарів загальної практики, отоларингологів, хірургів-ортопедів і рентгенологів, які проводять біопсію.

ГІТ також можуть грати роль у виключенні інфекції M. tuberculosis; ця сфера швидко розвивається і, можливо, у 2008 році її треба буде оновити раніше, ніж решту настанови.

5.2.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р19 Для діагностики активного ТБ органів дихання:
• слід провести задньопередню рентгенографію грудної клітки; рентгенограми грудної клітки, які вказують на ТБ, повинні призвести до подальшого діагностичного дослідження; C(DS)
• декілька зразків мокротиння (мінімум три, з них один отриманий рано-вранці) слід направити на мікроскопію мазка та культуральне дослідження щодо підозри на ТБ органів дихання, перш ніж починати лікування, якщо це можливо; в іншому разі зразки слід направити протягом семи днів з початку лікування; C(DS)
• якщо можливо, слід одержувати спонтанно виділене мокротиння; в іншому разі слід використовувати індукцію мокротиння або бронхоальвеолярний лаваж B(DS); у дітей, які не можуть віддати мокротиння, слід застосувати індукцію мокротиння, якщо це можна зробити безпечно, а третій варіант — шпункові змиви; B(DS)
• якщо є клінічні ознаки та симптоми ТБ, лікування слід розпочати, не очікуючи результатів культурального дослідження (деталі див. у розділі 6.1); D(GPP)
• для пацієнтів, у яких наступні результати культурального дослідження негативні, слід продовжувати стандартну рекомендовану схему лікування; D(GPP)

Коментар робочої групи: якщо не вирішений інший діагноз
• якщо можливий ТБ органів дихання, то на культуральне дослідження слід направляти аутопсійні зразки. D(GPP)

Коментар робочої групи: доповнити обстеження цитологічними та гістологічними дослідженнями легень з бактеріологічним дослідженням отриманого матеріалу

Р20 Для діагностики активного ПЗТБ:
• слід обговорити з пацієнтом переваги та недоліки як біопсії, так і голькової аспірації, щоб отримати належний матеріал для діагностики. B(DS)
• Якщо можливий ПЗТБ, то частину зазначених нижче зразків або всі ці зразки слід помістити у суху банку (а не у формалін) і надіслати на культуральне дослідження щодо ТБ: D(GPP)
- біопсія лімфовузлів;
- гній, який аспірований з лімфовузлів;
- плевральна біопсія;
- хірургічний зразок, надісланий на планове культуральне дослідження;
- матеріал, який узятий під контролем рентгенологічного обстеження, надісланий на планове культуральне дослідження;
- гістологічний зразок;
- аспіраційний зразок.
- аутопсійний зразок.
• працівники, які проводять мікробіологічні дослідження, повинні у звичайному порядку провести культуральне дослідження цих зразків щодо ТБ (навіть якщо цього не вимагається); D(GPP)
• відповідну схему лікування слід почати, не очікуючи результатів культурального дослідження, якщо гістологія та клінічна картина відповідають діагнозові «туберкульоз» (див. глави 6 та 7); C(DS)
• усім пацієнтам з ПЗТБ, слід зробити рентгенографію грудної клітки, щоб виключити або підтвердити наявність супутнього ТБ органів дихання; крім того, слід розглянути питання про проведення тестів, описаних у табл. 27; D(GPP)
• відповідну схему лікування (див. глави 6, 7 і 9) слід продовжувати, навіть якщо наступні результати культурального дослідження негативні. D(GPP)

Коментар робочої групи: якщо не буде вирішений інший діагноз

Також доцільно з метою діагностики та диференційної діагностики як легеневого, так і позалегеневого ТБ, а також для визначення активності туберкульозного запалення та ефективності лікування у дітей та дорослих, застосовувати в комплексному обстеженні внутрішньошкірний тест з АТР (див. розділ 5.2. «Діагностика активного туберкульозу» данных КН)
Табл. 27. Пропоновані дослідження по ділянках при діагностиці та оцінюванні туберкульозу, не пов'язаного з органами дихання

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ділянка</th>
<th>Метод візуалізації</th>
<th>Біопсія</th>
<th>Культура</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Лімфатичний вузол</td>
<td>Oглядова рентгенографія та КТ</td>
<td>Вузол</td>
<td>Вузол або аспірат</td>
</tr>
<tr>
<td>Кістка/сулюб</td>
<td>Магніто-резонансна візуалізація</td>
<td>Вузол</td>
<td>Біопсія або наколо-хребтовий абсцес</td>
</tr>
<tr>
<td>Шлунково-кишковий тракт</td>
<td>УЗД КТ органів черевної порожнини</td>
<td>Уражена ділянка</td>
<td>Біопсія</td>
</tr>
<tr>
<td>Сечостатева система</td>
<td>Внутрішньовенна урографія</td>
<td>Сальник</td>
<td>Ранкова сеча</td>
</tr>
<tr>
<td>Дисемінований</td>
<td>КТ грудної клітки з високою роздільністю</td>
<td>Легеня</td>
<td>Ділянка захворювання</td>
</tr>
<tr>
<td>Центральна нервова система</td>
<td>УЗД мозку</td>
<td>Туберкулема</td>
<td>Ендометріальний зіскоб</td>
</tr>
<tr>
<td>Шкіра</td>
<td>Ехокардіограма</td>
<td>Перикард</td>
<td>Спинномозкова рідина (СМР)</td>
</tr>
<tr>
<td>Перикард</td>
<td></td>
<td>Перикардіальна рідина</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Холодний/печіновий абсцес</td>
<td>УЗД</td>
<td>Ділянка захворювання</td>
<td>Ділянка захворювання</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Перехресні посилання:
Докладно про прискорені діагностичні тести див. у розділах 5.3 та 5.4.
Лікування хворих на активний ТБ описано у главах 6, 7 і 9.
Докладно про відстеження контактів див. у розділі 12.2.
Докладно про повідомлення і посилений нагляд див. у главі 14.

5.3. Прискорені діагностичні тести: молекулярні методи

5.3.1. Клінічний вступ

Молекулярні зонди для діагностики

Розроблено ряд методів, які спрямовані на визначення ділянок мікобактеріальної ДНК та їх ампліфікації, дозволяючи швидко отримати результат. Проте, такі тести можуть давати хибні негативні та хибні позитивні результати. Хибні позитивні результати можуть виникати через забруднення зразка мікобактеріями середовища, що спричиняє неспецифічне зв’язування з зондом. Хибні негативні результати зустрічаються частіше, зокрема через малу кількість мікроорганізмів або, у деяких типах зразків, наприклад, СМР, через присутність інгібіторів. Специфічність і чутливість тестів порівнювалася з результатами щодо захворювання, підтвердженого культурою. Проте, оскільки 20-30% випадків легеневого ТБ і ще більша частка позалегеневого ТБ не підтверджуються культурою, то результативність молекулярних тестів у цих умовах оцінити важко.

Молекулярні зонди для підтвердження видів

Специфічна ідентифікація видів іноді можна проводити безпосередньо зі зразка за допомогою методів, згаданих вище. У більшості випадків це буде можливо тільки для мікrobeорганізмів комплексу M. tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum). Проте, ці методи можуть забезпечити завчасну диференціацію між цими організмами та мікобактеріями оточуючого середовища. Ці тести є найбільш ефективними у застосуванні до зразків, у яких мікобактерії виявлені шляхом мікроскопічного дослідження. Їхне використання наразі рекомендується для підтвердження істинного ТБ (тобто трансмісивного захворювання) перед проведенням широкого комплексу заходів з відстеження контактів, наприклад, у школі або лікарні.(6)

Якщо зразок дає позитивний результат при культуральному дослідженні, то можна швидко ідентифікувати декілька видів, що зазвичай зустрічаються. Це можна зробити, застосувавши розширені діапазон проб на основі ампліфікації ДНК або використавши неампліфіковані гібридизаційні зонди. Обидва ці підходи ефектив-
ні, тому що великих кількість микроорганізмів, присутні у позитивній культурі, дозволяють подолати проблеми, пов’язані з низькою кількістю бактерій та інгібування у первинному зразку.

Референс служба щодо мікобактерій, яка працює у НРА, у робочому порядку підтверджує лікарям,  чи є отримана позитивна культура комплексом M. tuberculosis або ні.

Молекулярні зонди для визначення резистентності до рифампіцину
Поширеність мультрезистентних штамів M. tuberculosis (MP ТБ) у Великій Британії низька (~1%) (див. Додаток G). Проте, у деяких районах країни та у деяких групах населення поширеність набагато вище. Слід за- значити, що монорезистентність до рифампіцину мають приблизно 5% штамів, стійких до цього препарату, але великою мірою резистентність до рифампіцину пов’язана з одночасною резистентністю до ізоніазіду (~95%). Отже, виявлення резистентності до рифампіцину можна використовувати як маркер MP ТБ із високим рівнем точності.

Резистентність до рифампіцину зазвичай обумовлена однією чи кількома з декількох можливих мутацій гену рpoB, і ці мутації можна виявити методом на основі ПЛР. Позитивний результат такого тесту повинен привести до вжиття заходів інфекційного контролю та медикаментозного лікування МР ТБ доти, доки не будуть проведени стандарти тести лікарської чутливості. Фактори ризику щодо МР ТБ, які повинні призвести до таких тестів на резистентність до рифампіцину, наведені у розділі 9.1. Клініцисти мають знати, що при цих тестах зустрічається незначна (<5%) частка хибних негативних результатів, тому що деякі мутації, які викликають резистентність до рифампіцину, наявні не в гені рpoB, на який проводиться тест.{64},{65}

Молекулярне типування ізолятів M. tuberculosis
У минулому типування штамів M. tuberculosis strains проводилося в основному для виявлення попередніх подій. Значною мірою це пояснювалося тим, що наявні методи були відносно повільні (наприклад, поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів). Новіші методи, основані на виявленні змінних кількостей тандемних повторних послідовностей у геномі M. tuberculosis (змінна кількість тандемних повторів (ЗКТП)/типування мікобактеріальних розсіяних повторних одиниць (МРПО), піддаються автоматизації. Завдяки цьому з’явилися швидкісні системи типування з високою пропускною здатністю. Перевагою цих систем також є оцифровані дані, які забезпечують набагато легше комп’ютеризоване зберігання і аналіз, ніж попередні методи типування. Якщо цю оперативність методу скористатися для типування штамів, оскільки вони ізольовані, то можливі зв’язки між пацієнтами можна виявити достатньо рано для того, щоб припинити процес передачі захворювання. Отже, епідеміологічний інструмент може вплинути на діагностику та передачу.

5.3.2. Методологічний вступ
З урахуванням використання молекулярних методів для прискореної діагностики ТБ був прийнятий огляд, що його готує Програма оцінки медичних технологій NHS{66}. Його мета полягає у проведенні системного огляду результативності наявних діагностичних тестів для виявлення мікобактерій. Огляд ще не опублікований.

У проекті огляду тестів, основаних на ампліфікації нуклеїнових кислот (NAAT), були визначені 163 дослідження, в яких NAAT порівнювалися з еталонним стандартом. Було проведено 105 порівнянь у дихальних зразках і 67 — у недихальних. У цих дослідженнях 77 з використаних тестів випускалися серійно (прямий тест ампліфікованої Mycobacterium tuberculosis — AMTD), Amplicor, лігазна ланцюгова реакція та Ampicis Myco B), 86 — самими відповідними організаціями (вбудований елемент IS6110 або інші мішені).

Методологічні питання стосуються складності об’єднання даних діагностичних досліджень, зокрема через варіації в діагностичних порогах. Крім того, у дослідженнях повідомляються пари пов’язаних зведених статистичних даних (чутливість і специфічність), а не один елемент статистики, що вимагає альтернативних статистичних методів для об’єднання результатів. У цьому огляді представлені, на додаток до інформації про чутливість і специфічність, діагностичні СШ. Це — єдиний зведений показник діагностичної результативності, який, хоча й не легко застосовувати у клінічній практиці (він описує відношення шансів на позитивний результат тесту пацієнта з захворюванням порівняно з пацієнтом без захворювання), є зручним для використання при об’єднанні досліджень, тому що він часто є доволі постійним, незалежно від діагностичного порогу. Діагностичні СШ можна розрахувати на основі даних про чутливість і специфічність, а там, де тест не дає діагностичних доказів, діагностичні СШ дорівнюють 1. Зазначалося,{67} що діагностичні СШ на рівні 25 і більше можуть надавати пере- конливі діагностичні докази.

5.3.3. Доказові твердження
Оцінка медичних технологій (ОМТ) прискорених діагностичних тестів {66} ще не опублікована. ГРН розглянула проміжні результати, а саме статистику діагностичних СШ, розраховану шляхом порівняння NAAT з еталонним стандартом. Уся доказова база класифікована на рівні 2.

5.3.4. Від доказів до рекомендацій
Молекулярні зонди для діагностики
ОМТ прискорених теств показала, що їхня чутливість еквівалентна культурі у негативних за мікроскопією легеневих зразках, але у нелегеневих зразках, особливо у плевральній рідині та СМР, є підвищена частка хибних негативних результатів. Значні частки хибних негативних результатів у цих умовах обмежують їхню корисність і можуть призвести до невдачі в діагностиці та лікуванні ТБ.
Молекулярні зонди для підтвердження видів

ГРН не вивчала проміжні результати ОМТ щодо молекулярних зондів, але відзначила їхню роль у прискореному підтвердженні. Вони не вважалися більш достовірними або корисними, ніж культуральне підтвердження, тому їхне використання обмежувалося випадками, коли необхідно швидко прийняти рішення щодо лікування або заходів інфекційного контролю. Крім того, вони запобігали започаткуванню непотрібних масштабних заходів із відстеження контактів.

Молекулярні тести є менш здійсненними на гірших зразках, і у поданих нижче рекомендаціях наводиться посьогодення їх використання на біопсійному матеріалі.

Молекулярні зонди для визначення резистентності до рифампіцину

Знов таки, ГРН визнала переваги швидких результатів для вивчення медикаментозної резистентності, але відзначила, що фактори ризику щодо МР ТБ слід використовувати для визначення заходів із інфекційного контролю за першої можливості.

Молекулярне типування ізолятів M. tuberculosis

Хоча ці методи не піддавалися формальній ОМТ, вони розглядалися HPA, і була погоджена єдина стратегія з використанням системи ЗКТП/МРПО на основі 15 точок. Така стратегія була рекомендована у Плані дій щодо ТБ.[2]
5.4.2. Методологічний вступ
Скорочений час автоматизованої обробки рідинної культури порівняно з твердими середовищами є безспірним фактом. Крім часу виявлення мікобактерій, у дослідженнях, де проводиться порівняння між твердими та рідкими середовищами, також констатується збільшення частки виявлення мікобактерій. Про чутливість та/або специфічність у цих дослідженнях повідомляти неможливо, оскільки немає еталонного стандарту. Автори не визначили досліджень, у яких би безпосередньо розглядалося питання про те, коли (тобто за яких обставин) автоматизовані методи дослідження рідинних культур є найбільш корисними для діагностики ТБ. ОМТ прискорених діагностичних методів ще не опублікована. ГРН розглянула проміжні висновки щодо методів дослідження рідинних культур.

5.4.3. Від доказів до рекомендацій
Ураховуючи доказову базу та самоочевидну швидкість автоматизованих культуральних досліджень на рідких середовищах ГРН рекомендувала їх загальне використання. Методи культуральних досліджень на рідких середовищах потребують обробки партій зразків. Вартість їхнього використання в розрахунку на один тест збільшується, якщо в даний момент часу в лабораторії обробляється менше зразків. Збирання зразків у партії, що надсилаються до регіональних лабораторій, може не відображати майбутню організацію обслуговування, тому що за час існування цієї настанови ця технологія поширюється, проте у рекомендаціях згадується ефект пропускної здатності на результативність, контроль якості та економічну ефективність. Настанова NICE за відсутності клінічних доказів не може рекомендувати конфігурації обслуговування для вирішення цього питання, хоча ГРН розглядала «зіркоподібну» схему організації регіональних лабораторій.

Коментар робочої групи: В Україні проблема потенційного недовантаження апаратів «ВАСТІК» не актуальна з огляду на їх обмежену чисельність (лише в лабораторії III рівня) та високу захворюваність на ТБ, тобто, їх використання є економічно обґрунтованим.

5.4.4. РЕКОМЕНДАЦІЇ
Р27 Клінічні зразки в ідеалі слід надсилати на культуральне дослідження автоматизованими рідинними методами, пам’ятаючи, що лабораторіям потрібний певний рівень пропускної здатності для забезпечення контролю якості. D(GPP)
6. Ведення туберкульозу органів дихання

6.1. Медикаментозне лікування

6.1.1. Клінічний вступ

ТБ органів дихання визначається як активний ТБ, який уражає будь-який з наступних органів:
- легені;
- плевральну порожнину;
- середостінні лімфатичні вузли;
- горло.

Тривалість лікування

Щоденне прийняття рифампіцину та ізоніазіду протягом шести місяців з доданням у перші два місяці піразинаміду та/або етамбутолу, або стрептоміцину (шестимісячний режим із чотирьох препаратів) є доказовим «золотим стандартом» лікування ТБ протягом принаймні 15 останніх років. За більш ніж 30 років не винайдено жодного нового препарату і ряду. Докладаються зусилля для скорочення загального терміну лікування шляхом зменшення тривалості підтримуючої фази. Підставою для таких досліджень є результати лікування шестимісячним коротким курсом із застосуванням чотирьох ПТП протягом інтенсивної фази, які дають рівень вилікування та завершення лікування більше 95%, а частоту рецидивів — 0-3% як у клінічних випробуваннях(69), так і у звичайному клінічному застосуванні.(70),(71) Такі контрольовані дослідження проводилися переважно серед дорослих, які не мають ВІЛ-позитивного статусу, а декілька досліджень було проведено серед ВІЛ-позитивних осіб або серед дітей.

Режим дозування

Проводилися також випробування щодо зменшення частоти лікування з порівнянням щоденного режиму дозування ПТП з режимом, який передбачав прийом ПТП у більших дозах двічі-трічі на тиждень. Цілі цих досліджень полягали у зменшенні загальної кількості прийнятих доз — як для сприяння дотриманню режиму лікування та контролю лікування, так і скорочення витрат на лікування у країнах з обмеженими ресурсами. Переривчасте інтермітуюче лікування можна проводити протягом як усієї інтенсивної фази, так і інтенсивної фази після інтенсивної початкової фази з щоденним прийомом. Певні побічні ефекти препаратів (наприклад, «грипоподібний синдром», тромбоцитопенія, шок і гостра ниркова недостатність) більш поширені при інтермітуючому прийомі рифампіцину, ніж при щоденному прийомі, і є імунологічно обумовленими. Режими з прийомом препаратів двічі-тричі на тиждень більше підходять для ДОТ, тому що потребують менш частого моніторингу лікування, що скорочує витрати на контроль, якщо він проводиться у медичному закладі.

Комбіновані препарати

Дотримання режиму лікування — головний визначальний чинник результату лікування.(72) Щоб сприяти дотриманню режиму, у початковій двомісячній фазі протягом інтенсивної фази лікування можна застосовувати комбіновані таблетки трьох препаратів (рифампіцину, ізоніазіду та піразинаміду), а у чотирьохмісячній підтримуючій фазі протягом — двох препаратів (рифампіцину та ізоніазіду). Проте, дози комбінованих таблеток відповідають тим, що встановлені для щоденного режиму дозування. Інша потенційна перевага комбінованих таблеток полягає в тому, що вони запобігають випадковій або ненавмисній монотерапії, яка протягом декількох тижнів може призвести до набуття медикаментозної резистентності МБТ до того ПТП, який застосовується, через декілька тижнів розвитку активної форми ТБ. Необхідно, однак, з обережністю приписувати та призначати ПТП у Великій Британії, тому що має місце схожість назв декількох із цих препаратів (див. табл. 28).

Табл. 27. Непатентовані та патентовані назви, які зазвичай плутають

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат(и)</th>
<th>Патентована назва</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Рифампіцин (у США — рифампін)</td>
<td>Римактан, рифадин</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифабутин</td>
<td>Мікобутин</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин + ізоніазід</td>
<td>Рифінах, римактазид</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин + ізоніазід + піразинамід</td>
<td>Рифатер</td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазід</td>
<td>Риміфон (у Великобританії не продається)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ібупрофен</td>
<td>Римафен</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Збільшення прикореневих лімфатичних вузлів у дітей

Для дітей зі збільшеннями прикореневими лімфатичними вузлами, які викликають бронхіальні стиснення і колапс із дихальною недостатністю, часто корисною виявляється додаткова терапія глюкокортикіодами, хоча доказова база в цьому відношенні обмежена.(73)
6.1.2. Існуючі служби

Спеціалізовані туберкульозні клініки

В усіх районах країни майже у половині з надавачів послуг щодо ТБ, які брали участь у нашому огляді існуючих служб (див. розділ 2.8), була спеціалізовані туберкульозна клініка. У Лондоні цей показник становив 64%, а в інших районах Англії та Уельсі — 53%. Можливо, існує тенденція щодо розміщення цих надавачів у службах з більш високим навантаженням щодо активного ТБ (що видно з кількістю повідомлень), але це не відображено в навантаженні щодо скринінгу (кількість осіб, які проявили скринінг). Іноді повідомляють, що скринінг проводиться в окремій клініці, але з наших даних не можливо встановити, чи має місце послідовність (або вигода) у наявності комбінованого підходу.

У цій настанові рекомендується надавати пацієнтам практичні та деликатні поради з урахуванням культурних особливостей, заплічани чи у халаті рішень щодо лікування та призначати куратора, з яким вони можуть підтримувати зв’язок. Зведення ТБ служби у спеціалізовану клініку — едний спосіб допомоги колективу виконати цю задачу. Проте, зрозуміло, що це буде виправдано не в усіх населених пунктах.

Клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю

Огляд існуючих служб показав, що поза межами Лондона у 31% надавачів послуг щодо ТБ були клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю. У більшості цих закладів проводився певний контроль у пацієнта вдома. У Лондоні такі клініки були у 55% надавачів послуг щодо ТБ. У жодній з них не забезпечувався контроль пацієнтів у вдома. Можна припустити, що різницю в наданні послуг у більшості клінік можна пояснити навантаженням (кількістю повідомлень), рівнями забезпечення штатами або наявністю спеціалістів. З наших даних не можливо зробити висновок про те, чи спричинена ця різниця місцевими моделями обслуговування, але всі ці фактори, безперечно, слід було враховувати у побудові моделей обслуговування, які виконує цю задачу. Проте, зрозуміло, що це буде виправдано не в усіх населених пунктах.

Спеціалізовані клініки для лікування туберкульозу/ВІЛ-інфекції

Огляд існуючих служб показав, що поза межами Лондона тільки 5 з 60 (5) надавачів послуг, які брали участь в огляді, повідомили про наявність спеціалізованої клініки для одночасного лікування ТБ та ВІЛ-інфекції, хоча у трьох випадках це послуги надавали лікарі-підлітківів або ВІЛ-інфекції за допомогою медсестер, які спеціалізувалися на ТБ. У Лондоні 10 з 33 (30%) надавачів послуг мали спеціалізовану клініку для лікування ТБ/ВІЛ-інфекції, а ще п’ять клінік повідомили про наявність доступу до цих спеціалізованих клінік у інших місцях.

Огляд існуючих служб показав, що поза межами Лондона у 31% надавачів послуг щодо ТБ були клініки на чолі з медсестрами для наступного контролю. У більшості цих закладів проводився певний контроль у пацієнта вдома. У Лондоні такі клініки були у 55% надавачів послуг щодо ТБ. У жодній з них не забезпечувався контроль пацієнтів у вдома. Можна припустити, що різницю в наданні послуг у більшості клінік можна пояснити навантаженням (кількістю повідомлень), рівнями забезпечення штатами або наявністю спеціалістів. З наших даних не можливо зробити висновок про те, чи спричинена ця різниця місцевими моделями обслуговування, але всі ці фактори, безперечно, слід було враховувати у побудові моделей обслуговування, які виконує цю задачу. Проте, зрозуміло, що це буде виправдано не в усіх населених пунктах.

Огляд існуючих служб показав, що поза межами Лондона тільки 5 з 60 (5) надавачів послуг, які брали участь в огляді, повідомили про наявність спеціалізованої клініки для одночасного лікування ТБ та ВІЛ-інфекції, хоча у трьох випадках це послуги надавали лікарі-підлітківів або ВІЛ-інфекції за допомогою медсестер, які спеціалізувалися на ТБ. У Лондоні 10 з 33 (30%) надавачів послуг мали спеціалізовану клініку для лікування ТБ/ВІЛ-інфекції, а ще п’ять клінік повідомили про наявність доступу до цих спеціалізованих клінік у інших місцях.

Існуючі служби

Було виявлено ще одне РКД, де порівнювалися п’ятимісячний та дванадцятимісячний режими. Проте, це дослідження було виключено через методологічні обмеження.

Методологічний вступ

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних (74) дозволив оцінити результати режимів лікування активного ТБ тривалістю менше 6 місяців порівняно з тривалішими режимами лікування (наприклад, у дослідженнях були порівнювані двохмісячний режим з чотирьохмісячним або п’ятимісячним — з восьмимісячним). Було охоплено сім досліджень (три випробування в Індії,(75–77) два у Гонконгу,(78),(79), одне у Сінгапурі(80) та одне у Німеччині(81)), й у п’яти з них порівнювалися двохмісячний режим з чотирьохмісячним або п’ятимісячним — з восьмимісячним).

Можна припустити, що доступ до спеціалізованих педіатричних клінік переважає у районах з більш високим навантаженням поза межами Лондона, але у Лондоні ця відмінність менш очевидна. Можна припустити, що різниця у наданні спеціалізованих послуг не може бути пояснена рівнями забезпечення штатами або наявністю спеціалістів. Ураховуючи особливі фактори, потребні для діагностики та лікування ТБ у дітей, а також надання консультацій пацієнтам, важливо, щоб ТБ служба мала доступ до відповідних спеціалізованих послуг. Іноді повідомляли, що скринінг проводиться в окремій клініці, але з наших даних не можливо встановити, чи має місце послідовність (або вигода) у наявності комбінованого підходу.

Робота з населенням

В огляді також вивчалася робота з пацієнтами вдома та в інших амбулаторних умовах. Цей аспект детально викладається у розділі 8.3.
Досліджень, у яких бі порівнювалися режими лікування тривалістю менше 6 місяців і триваліші режими для ВІЛ-інфікованих дорослих або для дітей.

Головне міркування полягає в наступному: хоча ці дослідження були дуже масштабними (усього було охоплено 4100 пацієнтів), у них не проводився аналіз намірів щодо лікування, тому частота рецидивів основана тільки на тих учасниках досліджень, які повністю дотримувалися протоколу лікування (пройшовши мінімум 75-90% призначеного лікування).

Режим дозування

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних (83) дозволив порівняти результативність режимів лікування на основі короткого курсу, побудованого на прийомі рифампіцину двічі-тричі на тиждень, з аналогічними режимами з щоденним прийомом препаратів, для дорослих пацієнтів з ТБЛ. В огляд було включено лише одне РКД, проведене у Гонконгу.(84) Огляд (83) був методологічно грунтовним; проте, оскільки він включає тільки одне дослідження, воно розглядалося окремо. Це РКД (84) було виключено через обмеження у методології.

Огляд за Кокранівською базою включав дослідження, в яких переривчаста частина лікування передбачала будь-який режим з кількома препаратами, один з яких — рифампіцин, тривалістю максимум дев’ять місяців та прийом до трьох різів на тиждень, а початкова фаза з щоденним дозуванням не могла перевищувати одного місяця (її назвали "повністю переривчасто"). Були визначені це три РКД (85–87) та когортне дослідження (88) за аналогічними критеріями включення, за винятком початкової фази щоденного дозування, яка була поширена на дослідження, де вона могла становити два місяці, відповідно до звичайної початкової фази інтенсивного лікування. В інтенсивній фазі дослідження також могли бути переривчастими. Когортне дослідження (88) і одне РКД (87) були виключені через методологічні обмеження.

Щодо ВІЛ-інфікованих категорій та дітей було виявлено американське когортне дослідження (89) у ВІЛ-інфікованих групі, але воно було виключено через обмеження в методології, як і РКД, в якому порівнювалися два режими ХТ дітей з ТБ органів дихання — двічі на тиждень і щодня.(90) Інших досліджень у будь-якій з цих груп знайдено не було.

Жодне з цих досліджень не було сліпим. Безумовно, це мету було проблематично досягти щодо учасників досліджень, але для того, хто оцінював результати, можливо, призначення лікування було сліпим.

Лише у небагатьох дослідженнях порівнювалися переривчаста та щоденна режими. Там, де дослідження проводилися, крім питань методології, є ряд інших факторів, які слід ураховувати при спробах порівняти дослідження і встановити, чи мають переривчаста та щоденна режими еквівалентну результативність. Зокрема: у якій фазі проводилось переривчасте лікування — інтенсивній, підтримуючій або в обох? Які застосовувалися препарати та режими дозування? Як проводилося лікування — під безпосереднім спостереження або самостійно? Якою була частота прийому препаратів у переривчастому режимі (один, два чи три рази на тиждень)?

У цій сфері високоякісна доказова база невелика, і не було виявлено жодного дослідження, проведеного у Великобританії. Зокрема, немає чіткіх доказів щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів або дітей.

Комбіновані препарати

У шести РКД порівнювалися комбінації фіксованих доз у таблетках з режимами з однією лікарською формою.(91–96) У всіх дослідженнях, крім одного, застосовувалася комбінована таблетка з фіксованими дозами ізоніазіду, рифампіцину та піразинаміду. Винятком було дослідження (96) де проводилося порівняння чотирьохпрепаратного режиму з фіксованими дозами ізоніазіду, рифампіцину та піразинаміду. Винятком було дослідження, проведене в Індонезії,(96) де проводилося порівняння чотирьохпрепаратного режиму з фіксованими дозами ізоніазіду, рифампіцину, піразинаміду та режиму з однією лікарською формою.

Чотири з цих досліджень були виключені через методологічні обмеження,(91),(92),(94),(95) де здійснювалося спостереження за пацієнтами протягом двох років для оцінки рецидивів. У обох цих досліджень лікування проводилося під безпосереднім спостереженням щодо всіх пацієнтів, що не є стандартною моделлю обслуговування у Великобританії.
мокротиння відразу після завершення лікування) не дуже варіювалася по варіантах лікування, що не дозволило отримати прогностичну значущість для частоти рецидивів. (74) (1+)

Режим дозування

У РКД, проведеному в Африці та Азії, (86) у значно більшій частці пацієнтів, яким у двомісячній інтенсивній фазі призначався щодennyй режим під безпосереднім спостереженням, а не режим з прийомом препаратів трічі на тиждень теж під безпосереднім спостереженням, кутура була негативною через два місяці (85% проти 77%, p=0,001). (1++)

У бразильському РКД (85) не відзначалось істотної різниці між шестимісячними режимами з самостійним прийомом препаратів, де у фазі продовження лікування передбачало щодennyй прийом протягом перших двох місяців, а потім — щодennyй або двічі на тиждень, за кількістю бактеріальних невдач або смертельних випадків під час лікування. (1+)

У цьому ж дослідженні (85) було встановлено відсутність значної різниці між режимами з щоденным прийомом препаратів і прийомом двічі на тиждень у підтримуючій фазі лікування з точки зору дотримання режиму (виміряного кількістю таблеток), частотою рецидивів при контролі через 12 місяців або небажаних явищ. (1+)

Комбіновані препарати

В індонезійському дослідженні (96) комбінація фіксованих доз чотирьох препаратів (ізоніазіду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу) порівнювалася з цими ж препаратами в окремій формі; було встановлено відсутність значних відмінностей за конверсією мокротиння через два місяці, як і за показниками ефективного лікування, невдачі лікування або порушення режиму лікування. Різниця у частоті скарг в інтенсивній фазі між групою, яка приймала препарати окремо, та групою, яка приймала комбіновані препарати, була значною за скаргами щодо ШКТ (56% проти 41%, p=0,01) та м’язів і суглобів (46% проти 32%, p=0,01). (1+)

У дослідженні, проведеному у Китаї (93) щодо шестимісячного режиму лікування комбінацією фіксованих доз трьох препаратів (ізоніазіду, рифампіцину, піразинаміду) порівнювалося з режимом, де ці самі препарати приймалися окремо, бактеріологічний статус цих двох груп через два та шість місяців лікування не дуже відрізнявся, що підтверджувалося аналізом як мазка мокротиння, так і культури. Бактеріальний рецидив у пацієнтів з обох груп, які завершили лікування, через два роки не дуже відрізнявся. У 11,8% пацієнтів з групи, яка приймала комбіновані препарати, та 15,5% пацієнтів з групи, яка приймала препарати окремо, спостерігалися небажані реакції, які в більшості своїй були незначними та тимчасовими. Пацієнти у групи, яка приймала комбіновані препарати, фактично прийняли 99,9% доз, тоді як у групі, яка приймала окремі препарати, було прийнято 97% доз. (1++)

6.1.5. Від доказів до рекомендацій

Спеціалізований клінічний персонал — головний фактор належного ведення ТБ, як показали результати аудиту. (97),(98) Огляд за Кокранівською базою даних у цій сфері включає дослідження серед дорослих, про ВІЛ-позитивність яких не відомо. Щодо ВІЛ-позитивних дорослих та ВІЛ-позитивних дітей даних дуже мало, але висновки за результатами огляду за Кокранівською базою повинні бути застосовані.

Зростання рівнів резистентності до ізоніазіду, що спостерігається в епідеміології в Англії та Уельсі (див. Додаток G), спонукало ГРН рекомендувати стандартний шестимісячний початковий режим лікування чотирьох препаратів. У двох дослідженнях розглядався ефект цього режиму в клінічних установах Великобританії, і він виявився дієвим і безпечним щодо чутливих та резистентних до ізоніазіду штамів. (99) У жодному дослідженні не порівнювалося режим з прийомом препаратів трічі на тиждень і щоденної дозуванню. У дослідженні, проведеному у Китаї (93) щодо шестимісячного режиму лікування комбінацією фіксованих доз трьох препаратів (ізоніазіду, рифампіцину, піразинаміду) порівнювалося з режимом, де ці самі препарати приймалися окремо, бактеріологічний статус цих двох груп через два та шість місяців лікування не дуже відрізнявся, що підтверджувалося аналізом як мазка мокротиння, так і культури. Бактеріальний рецидив у пацієнтів з обох груп, які завершили лікування, через два роки не дуже відрізнявся. У 11,8% пацієнтів з групи, яка приймала комбіновані препарати, та 15,5% пацієнтів з групи, яка приймала препарати окремо, спостерігалися небажані реакції, які в більшості своїй були незначними та тимчасовими. Пацієнти у групи, яка приймала комбіновані препарати, фактично прийняли 99,9% доз, тоді як у групі, яка приймала окремі препарати, було прийнято 97% доз. (1++)

У бразильському РКД (85) не відзначалось істотної різниці між режимом із прийомом препаратів трічі на тиждень теж під безпосереднім спостереженням, культура була негативною через два місяці та ефективним в лікуванні ТБ. Неконтрольований режим з прийомом двічі на тиждень, в якому для ВІЛ-позитивних пацієнтів з активним ТБ у США застосовувався рифабутин (дослідження № 23 Консорціуму з досліджень у галузі ТБ Центрів з контролю та профілактики захворювань), був припинений через розвиток набутої резистентності до рифаміцину. (100) На додаток до цієї проблеми слід зазначити, що режим з прийомом двічі на тиждень є абсолютно мінімальною стратегією дозування, а наступний аудиту. (100) На додаток до цієї проблеми слід зазначити, що режим з прийомом двічі на тиждень є абсолютно мінімальною стратегією дозування, а наступний
Рекомендації

Після встановлення діагнозу активний ТБ лікар-клініцист, який відповідає за надання медичної допомоги, повинен направити даного пацієнта до фтизіатра. Туберкульозна служба повинна включати медсестер з відповідною спеціалізацією та патронажних працівників. Ведення ТБ у дітей має здійснювати або фтизіопедіатр, або педіатр загальної практики з залученням для консультацій відповідного вузького спеціаліста. Якщо ці умови виконати неможливо, слід звертатися за консультаціями протягом усього періоду лікування до колег із більш вузькою спеціалізацією.

Коментар робочої групи:
З урахуванням існуючих рівнів надання протитуберкульозної допомоги в Україні хворі з клінічною підозрою на ТБ (у разі неефективності неспецифічного лікування) та у разі виявлення КСБ(+) у ТБ-лабораторіях І рівня загальної лікувальної мережі, тобто, з «0» рівня протитуберкульозної допомоги, направляються для уточнення діагноза до дільничних фтизіатрів (1 рівень протитуберкульозної допомоги), а далі, при необхідності та за схваленням дільничних фтизіатрів — на 2-й (консультативні прийоми та тубстаціонарні міськ(рай)тубдиспансери) та 3-й (обласні протитуберкульозні заклади) рівні.

Шестимісячний початковий режим з застосуванням чотирьох препаратів (ізоніазіду та рифампіцину протягом шести місяців з доданням у перші два місяці піразинаміду та етамбутолу) слід застосовувати для лікування активного ТБ органів дихання у:
• дорослих, у котрих ВІЛ-статус невідомий
• дорослих з ВІЛ-позитивним статусом;
• дітей.

У цій настанові даний режим називається «standardnіm рекомендованим режимом».

Таблетовані комбінації фіксованих доз слід застосовувати у будь-якому режимі лікування ТБ.

Режим дозування з прийомом двічі на тиждень не слід застосовувати для лікування активного ТБ.

Перехресні посилання:
Докладно про ДОТ див. у розділі 8.2.
Докладно про методи покращення дотримання режиму лікування див. у розділі 8.3.

Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed

Основні протитуберкульозні препарати І ряду та рекомендовані дози

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препараты</th>
<th>Рекомендовані дози в мг/кг</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Щоденно</td>
</tr>
<tr>
<td>Дози та рекомендовані межі (мг/кг)</td>
<td>Максимум (мг)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазід (H)</td>
<td>5 (4 – 6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин (R)</td>
<td>10 (8–12)</td>
</tr>
<tr>
<td>Піразинамід (Z)</td>
<td>25 (20–30)</td>
</tr>
<tr>
<td>Стрептоміцин (S)</td>
<td>15 (12–18)</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол (E)</td>
<td>15 (15–20)</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Рекомендовані дози протитуберкульозних препаратів для застосування у дітей

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Середня добова доза, мг/кг</th>
<th>Максимальна добова доза,мг</th>
<th>Частота прийому</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ізоніазид</td>
<td>4 — 6 (макс. до 10*)</td>
<td>300</td>
<td>1 раз на день</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин</td>
<td>8-12 (макс. до 20*)</td>
<td>600</td>
<td>1 раз на день</td>
</tr>
<tr>
<td>Піразинамід</td>
<td>20-30 (при МРТБ 35*)</td>
<td>1500</td>
<td>1 раз на день</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол</td>
<td>15-25 (при МРТБ 25*)</td>
<td>1200</td>
<td>1 раз на день</td>
</tr>
<tr>
<td>Стрептоміцин</td>
<td>12-18 (при МРТБ 30*)</td>
<td>1000</td>
<td>1 раз на день</td>
</tr>
</tbody>
</table>
В останніх порадах ВООЗ від 2011 р. (офіційного статусу офіційні Рекомендації ще не набули) пропонується збільшення добових дозувань у дітей по відношенню до дорослих з огляду на особливості фармакокінетики у дитячому віці.

Розглянувши відповідну доказову базу щодо цього питання (додатки до зазначених «порад» з переликом проведених досліджень), члени робочої групи звертають увагу на наступні моменти:
- у розглянутих матеріалах ВООЗ висвітлені лише дослідження з вивчення безпечності для дітей запропонованих підвищених дозувань ПТП 1 ряду;
- не висвітлено питання, що саме стало приводом для перегляду попередніх традиційних дозувань (Рекомендації ВООЗ по лікуванню ТБ у дітей, 2006 р., перегляд 2008 р.), так як, за національними даними, показник вилікування серед дітей дуже високий і зовні не вимагає таких змін;
Також робоча група вважає недостатньою доказову базу у «порадах» ВООЗ 2011 р. щодо гарантій безпечності такого збільшення дозувань для дітей, особливо для Ізоніазиду (пропонується збільшення з 5 мг/кг до 10-20 мг/кг.), зокрема:
- з 17 наведених досліджень з цього приводу (для дітей, які лікувалися від активного ТБ) лише 1 було рандомізовано, але в ньому спостерігалося лише 180 дітей, які протягом перших 2-х міс. отримували Ізоніазид у дозі 20 мг/кг. Саме за результатами цього дослідження у 16,1% дітей протягом перших 2-х міс. лікування були виявлені ознаки токсичного гепатиту;
- з іншіх наведених досліджень доза 20 мг/кг для дітей вивчалась ще тільки в 1 дослідженні (47 дітей), за результатами якого у 29,2% дітей було зафіксовано суттєве збільшення рівнів АСТ. Серед решти результатів досліджень, які заслуговують на увагу (5 ретроспективних оглядів) та відстежували безпечність дози Ізоніазиду 10 мг/кг, ознаки токсичного впливу на печінку на фоні лікування мали місце в середньому у 8% дітей (від 0,75% до 9,4%). При цьому, критерії реєстрації «печінкових порушень» були або різні, або взагалі не визначені.

З огляду на наведені результати доказової бази ВООЗ, а також з урахуванням національного досвіду застосування підвищених доз ізоніазиду у дітей до 2001 р., робоча група вважає за можливе максимальне збільшення його добових доз максимум до 10 мг/кг.


Наявні протитуберкульозні препарати І ряду та комбінація основних протитуберкульозних препаратів

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Форма</th>
<th>Доза</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Окремі препарати</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазид (H)</td>
<td>Таблетки, ампули, сироп</td>
<td>100 мг, 200 мг, 300 мг, 300 мг, 10%-5,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин (R)</td>
<td>Капсули, амп., флакони</td>
<td>150 мг, 300 мг, 600 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Піразінамід (Z)</td>
<td>Таблетки</td>
<td>500 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол (E)</td>
<td>Таблетки, флакони</td>
<td>400 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Стрептоміцин (S)</td>
<td>Порошок для ін'єкцій у флаконі</td>
<td>1 г</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Комбіновані протитуберкульозні препарати з фіксованими дозами</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ізоніазид + ріфампіцин</td>
</tr>
<tr>
<td>150 мг + 150 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазид + етамбутол</td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазид + рифампіцин + етамбутол</td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазид + рифампіцин + піразінамід</td>
</tr>
<tr>
<td>Ізоніазид + рифампіцин + піразінамід + етамбутол</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Доза комбінованих протитуберкульозних препаратів для дорослих (кількість таблеток)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Вага у кг</th>
<th>30-39</th>
<th>40-54</th>
<th>55-70</th>
<th>&gt;70</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Інтенсивна фаза XT(щоденно)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>(HRZE) (75мг+150мг+400мг+275мг)</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Категорія II додати S (1г) на два міс</td>
<td>0.5</td>
<td>0.75</td>
<td>1</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Підтримуюча фаза XT</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Щоденно (HR) (75мг+150мг)</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Категорія II додати E (400мг)</td>
<td>1.5</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Вага у кг</td>
<td>30-39</td>
<td>40-54</td>
<td>55-70</td>
<td>&gt;70</td>
</tr>
<tr>
<td>----------</td>
<td>-------</td>
<td>-------</td>
<td>-------</td>
<td>-----</td>
</tr>
<tr>
<td>Або три рази на тиждень (HR) (150мг+150мг)</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
<td>5</td>
</tr>
<tr>
<td>Категорія II додати Е 400мг</td>
<td>2</td>
<td>4</td>
<td>6</td>
<td>6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

При розрахунках курсу лікування увезь набір добових доз антимікобактеріальних препаратів, що включні до схеми лікування пацієнта, називається дозою.

### Перехресна резистентність між протитуберкульозними препаратами

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Перехресна резистентність</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ізоніазид</td>
<td>Штами резистентні до ізоніазиду, резистентні до фтивазиду та флуренізиду та навпаки</td>
</tr>
<tr>
<td>Стрептоміцин</td>
<td>Штами резистентні до стрептоміцину чутливі до амікацину і канаміцину</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Медикаментозна взаємодія між протитуберкульозними та іншими препаратами

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Медикаментозна взаємодія</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ізоніазид</td>
<td>При одночасному прийомі з стрептоміцином уповільнюється їх виділення з сечою; при одночасному прийомі з рифампіцином збільшується ризик гепатотоксичності. Антацитдні засоби можуть уповільнювати та зменшувати абсорбцію ізоніазиду з кишківника</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин</td>
<td>Змінює фармакокінетику деяких препаратів (знижує їх концентрацію у крові): • антибактеріальні препарати (деякі АРВ (інгібітори протеаз), мепфенін, аерозольні проти-• грибкові препарати, кларитроміцин, доксициклин, атовакон, хлорамфенікол); • глукокортикіойди та інші гормональні препарати (естиніlestрадіол, норетідрон, тамоксифен); • метадон; • варфарин; • циклоспорин; • антikonвульсивні препарати; • серцево-судинні препарати (дигоксин, дигітоксин, верапаміл, ніфедипін, ділтиазем, прованол, метопролол, еналадріл, лозартан, кіндін, мексилетин, токайнід, пропафенон; • теофілін; • гіпоглікемічні препарати сульфоперіодол); • нортрпілін, галоперидол, кветіапін, бензолдіазепіни (діазепам, тріазолам), золпідем, буспіроп</td>
</tr>
<tr>
<td>Піразинамід</td>
<td>Підсилює бактерициду дію фторхінолонів, кларитроміцину. Знижує концентрацію рифампіцину в плазмі крові</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол</td>
<td>Фармакологічний антагонізм з етіонамідом. Антацитдні засоби можуть уповільнювати та зменшувати абсорбцію етамбутолу</td>
</tr>
<tr>
<td>Аміноглікози</td>
<td>Фізико-хімічна несумісність з бета-лактамними антибіотиками чи гепарином. Посилення токсичного ефекту при одночасному призначені двох аміноглікозидів, чи при їх поєднанні з іншими нефро- чи ототоксичними препаратами (поліміксином, амфотерци-ном, фуросемідом)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed.**

Існують настільні стандартні режими лікування хворих на туберкульоз:
- режими лікування для нових випадків туберкульозу (ВДТБ) (що не мають підтвердженої контакту з хворим на МР ТБ) — застосування ПТП І ряду;
- режими лікування для раніше лікуванних хворих на ТБ (повторне лікування), що мають низький та середній ризик наявності МР ТБ — застосування ПТП І ряду;

**Стандартні режими хіміотерапії**

Лікування здійснюють шляхом проведення стандартизованого контролюваного короткострокового режиму антимікобактеріальної терапії під безпосереднім контролем.
Стандартні схеми лікування хворих на туберкульоз

<table>
<thead>
<tr>
<th>Випадок захворювання</th>
<th>Початкова фаза (щоденно або інтермітуюче)</th>
<th>Фаза продовження (щоденно, або інтермітуюче)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Новий випадока</td>
<td>2 HRZE</td>
<td>4 HR або 4 H,R.E, 4 H,R.E</td>
</tr>
<tr>
<td>Раніше ліковані хворів</td>
<td>випадки, що мають середній ризик наявності МР ТБ (див. п. 1.1.3) (РТБ, ЛПП)</td>
<td>2 HRZE</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Примітки:

а — перед початком основного курсу ХТ у раніше лікованих хворих на ТБ необхідно обов'язково проводити культуральні дослідження (бажано на рідкому середовищі) та ТМЧ МБТ (як мінімум на чутливість до Н та Р, за можливістю молекулярно-генетичними методами)

в — оркім хворих на ТБ нервової системи, кісток та суглобів.

в — інтермітуючий режим ХТ не застосовують у ВІЛ інфікованих пацієнтів

Інтенсивна фаза продовжується не менше 2 місяців, і за цей термін пацієнт повинен прийняти не менше 60 добових доз антимікобактеріальних препаратів. У разі, коли мав місце пропуск деякої кількості доз, лікування в інтенсивній фазі продовжується доти, поки хворий не отримає усі 60 доз у інтенсивній фазі ХТ.

До кінця інтенсивної фази у більшості хворих мазок мокроті стає негативним. У цьому випадку та у хворих без бактеріовиділення від моменту діагностування захворювання приступають до підтримуючої фази лікування.

Якщо у хворого, котрому призначено лікування зі застосуванням Р протягом усього курсу лікування, та при цьому отриманий позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння у кінці інтенсивної фази ХТ, подовжувати інтенсивну фазу не рекомендується.

Коментар робочої групи:

Критерієм для пролонгації ІФ до 90 доз для хворих 1-2 кат. з бактеріовиділенням є продовження бактеріовиділення за мазком після 60 доз при збереженій чутливості до ПТП, а також незалежно від бактеріовиділення — при поширених (добові процес) деструктивних формах (деструкція більше 3-х см або множинні деструкції, більше 3-х). Більше 90 доз ІФ за стандартною схемою не подовжують. При негативних мазках мокротиння пацієнта переводять на ПФ.

У пацієнтів при позитивних мазках мокротиння після 90 доз результат лікування вважають «невдачею». З урахуванням отриманих результатів ТМЧ в діагностичному матеріалу їх:

- переводять (що раз переверсуються) у 2 кат. (при збереженій чутливості до ПТП 1 ряду або моно/полі резистентності, яка не вимагає схемного лікування понад 12 міс., див. Розділ А.3.3.10.), проводять корекцію лікування в межах тієї категорії, де зареєстрований пацієнт або випадок реєструють;
- переідіннуються в 4 кат. (4.1-А-МРТБ, 4.2-А-РРТБ, 4.3-А- моно/полі/резистентний ТБ, який вимагає схемного лікування понад 12 міс.(див. Розділ А.3.3.10) та лікують за відповідними схемами.

Якщо бактеріовиділення продовжується після 3-х місяців при визначенні моно- або полірезистентності, проводять корекцію лікування в межах тієї категорії, де зареєстрований пацієнт або випадок реєструють як НЛТБ і пацієнта переводять в 4 кат. *

Хворим на ТБ з позитивним результатом бактеріоскопії мокроті стає негативним до кінця основного курсу лікування, використовують стандартизоване лікування в умовах стаціонару. В особливих випадках за рішенням ЦЛКК хворий може лікуватися в домашніх умовах з дотриманням вимог інфекційного керівництва.

Якщо за результатами ТМЧ визначають мультирезистентність МБТ, хворий реєструється у своїй категорії як невдача лікування та переводиться в 4 кат.

Для лікування хворих із новими випадками ТБ без бактеріовиділення перед початком лікування, застосовують стандартний режим, тривалисть якого 6 місяців. Якщо мазок та культуральні дослідження негативні як від початку, так і в процесі ХТ, лікування проводиться амбулаторно. Якщо від початку лікування отримують позитивний результат посіву, то проводять дослідження мокротиння методом мазка (2 зразка). У разі негативного результату мазка, продовжують лікування в межах даної категорії до кінця основного курсу ХТ.

Коментар робочої групи:

Для лікування хворих з інфекційними випадками ТБ без бактеріовиділення амбулаторне ДОТ-лікування (мультимодальні форматні форми надання ДОТ-послуг за місцем проживання хворих) використовується від самого початку, якщо це дозволяє клінічний стан хворого.
При розрахунках курсу лікування увесь набір добових доз антимікобактеріальних препаратів, що включені до схеми лікування пацієнта, називається курсовою дозою.

Для здійснення амбулаторного ДОТ-лікування у закладах ПМСД місячні індивідуальні набори ЛТП передаються туди з протитуберкульозного закладу (тубкабінету закладів МСД 2 рівня) за актом прийому-передачі у межах укладених між ними Угод.


Особливості хіміотерапії у ВІЛ-інфікованих
Дві стратегії лікування, які застосовуються для ВІЛ-негативних пацієнтів, неприйняті для ВІЛ-інфікованих пацієнтів і не рекомендовані для застосування в цій популяції через високу частоту рецидивів ТБ і набутої резистентності до рифампіцину:
– один раз на тиждень Ізоніазид + Рифампін в підтримуючій фазі;
– два рази на тиждень Ізоніазид + Рифампін або Ізоніазид + Рифабутин у пацієнтів із рівнем CD4 менше 100 клітин/мл.

Використання рифабутину
Рифабутин успішно застосовують замість рифампіцину при лікуванні ВІЛ-негативних хворих на ТБ. Препарат можна розглядати як альтернативу для ВІЛ-позитивних пацієнтів, особливо для уникнення медикаментозних взаємодій з рифампіцином. Наприклад, з інгібіторами протеаз (див. розділ «Медикаментозні взаємодії»). Рифабутин показав однакову ефективність з рифампіцином в одному сліпому рандомізованому дослідні, яке включало 50 ВІЛ-позитивних пацієнтів і підтвердило, що рифампіцин є препаратом вибору у всіх можливих ситуаціях, за обставин коли рифампіцин не може бути призначений (найбільш часто при прийомі бустованих інгібіторів протеаз коли необхідно лікувати ВІЛ-інфекцію) доцільно застосувати рифабутин.

Використання рифампетину
Рифампетин має тривалий період напіввиведення з крові, що теоретично дозволяє використовувати його один раз на тиждень. Однак, використання цього препарату у початковій фазі лікування ВІЛ-негативних пацієнтів недоцільно через рецидив ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих.

Тривалість і ефективність лікування туберкульозу
Оптимальна тривалість лікування у пацієнтів ко-інфікованих ВІЛ невідома. Деякі дослідження рекомендують терапію коротким курсом, котрий не слід подовжувати у ВІЛ-інфікованих осіб. Огляд шести досліджень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і трьох досліджень у ВІЛ-негативних показав, що за опублікованим дизайном дослідження, критеріями включення, локалізацію хвороби, частотою і методикою досягнення результів лікування, в цих дослідженнях ВІЛ-інфікованих пацієнтів мали інший результати лікування. В цих дослідженнях ВІЛ-інфікованих пацієнтів мали показник вилікування 59–97%, успішне лікування — 34–100% і рецидиви 0–10% у пацієнтів без ВІЛ-інфекції показник вилікування був 62–88%, успішного лікування 91–99% і рецидиви 0–3%. Хоча рецидиви ТБ були частіше у ко-інфікованих пацієнтів інші результати лікування були співставними при шестимісячних режимах лікування.

Дослідження яке проводилося в Бразилії показало, що рецидиви ТБ були частіше у ВІЛ-інфікованих, але якщо перший курс ХТ був завершений і призначена АРТ наступним підвищенням кількості CD-клітин, частота рецидивів ТБ була нижчою.

Може бути, що низька прихильність до лікування стала причиною недостатньої ефективності лікування, а також в цьому дослідженні не розглянути реінфекції від рецидивів.

За результатами недостиглих мета-аналізу пропонують 8-місячний режим ХТ із включенням Рифампіцину. Проте, в дослідженнях були включені пацієнти, які отримували рифампіцені лише 2 місяці і було мало досліджень щодо тривалості лікування довше, ніж 6 місяців і не розглядалися випадки реінфекції.

Для визначення оптимальної тривалості лікування необхідні рандомізовані дослідження з тривалим спостереженням. Ми рекомендуємо, що для лікування чутливого ТБ без ураження ЦНС тривалість режимів ХТ має становити 6 місяців.

### Дії при визначенні бактеріовиділення під час лікування

<table>
<thead>
<tr>
<th>Наступні кроки</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>У кінці 2-го місяця</strong> (60 доз) чи <strong>3-го місяця</strong> (90 доз) пацієнт має бактеріовиділення за мазком</td>
</tr>
<tr>
<td>- З'ясувати, наскільки ретельно пацієнт дотримувався лікування (правильність призначеної схеми, дотримання добових доз на 1 кг ваги, контрольованість лікування)</td>
</tr>
<tr>
<td>- Вважати пацієнта таким, що має високий ризик МР ТБ та повинен бути обстежений дошкідними прискореними методами на чутливість МБТ до ПТП I ряду. За її відсутністю — наявними методами ТМЧ наприкінці IF ХТ.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Подовжити IF ХТ до отримання ТМЧ та подальшим лікуванням за індивідуальними схемами відповідно до результатів ТМЧ МБТ.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Якщо за результатами ТМЧ пацієнт має резистентність до препаратів I ряду, що не вкладається у визначення мультирезистентності, то пацієнту призначають режим лікування в залежності від результату тестів та результату мікроскопії мазка (див пункт 3.1.4). При позитивному мазку наприкінці IF ХТ та наявності моно- або полі- резистентності (крім усіх варіантів резистентності до R або HEZS), пацієнту призначають режим ХТ як вказано у табл. 3.6 без перереєстрації в іншу категорію до отримання результатів мікроскопії через 3 місяці лікування за індивідуальною схемою;</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Після 120 доз пацієнт має бактеріовиділення за мазком</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>- Вважати випадок НЛТБ</td>
</tr>
<tr>
<td>- Провести ТМЧ МБТ до препаратів І, ІІ ряду</td>
</tr>
<tr>
<td>- Перереєструвати випадок ТБ у пацієнта як НЛТБ</td>
</tr>
<tr>
<td>- Розпочати лікування з урахуванням наявних результатів ТМЧ:</td>
</tr>
<tr>
<td>- за індивідуальним режимом при встановленні моно-, полі-, мультирезистентності;</td>
</tr>
<tr>
<td>- за стандартним режимом кат. 2 повторного лікування для хворих із 1 кат. при відсутності лабораторного підтвердження хіміорезистентності</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Коментар робочої групи:

Спід врахувати рекомендації ВООЗ щодо лікування ТБ у дітей (Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. WHO. 2010)

#### Основні рекомендації щодо лікування хворих на туберкульоз дітей, які вивчені з позиції доказової медицини:

**Рекомендація 1**

Враховуючи ризик медикаментозної гепатотоксичності, ВООЗ рекомендує для лікування ТБ у дітей наступні дози ПТП:

- ізоніазид (H) — 10 мг/кг (10–15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/день (потребує уточнення фахівців із дитячої фтизіатрії)
- рифампіцин (R) — 15 мг/кг (10–20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/день
- піразінамід (Z) — 35 мг/кг (30–40 мг/кг)
- етамбутол (E) — 20 мг/кг (15–25 мг/кг)

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

**Примітка**

Експертна група відзначила відсутність високоякісної доказової бази для безпосереднього оцінювання ризику медикаментозної гепатотоксичності при застосуванні нових рекомендованих доз ПТП у лікуванні дітей. Проте, група врахувала:

- тривалий клінічний досвід використання цих препаратів для лікування ТБ у дорослих і дітей;
- відносно велику кількість низькоякісних спостережних досліджень, проведених у широкому спектрі умов і педіатричних груп, які не дають доказів підвищення токсичності при застосуванні доз цих препаратів;
- потенційний ризик недієвості лікування при застосуванні менших доз;
- ризик розвитку резистентності до ізоніазіду при застосуванні менших доз;
- залежність між середньою інгібуючою концентрацією препаратів у дорослих і результатами щодо дієвості;
- особливості обміну речовин — посилення метаболізму у дітей молодших вікових груп;
- високу вірогідність необ'єктивності у звітах, через яку поширеність гепатотоксичності може бути завищена.

**Рекомендація 2**

Для дітей, які живуть в умовах, де має місце висока поширеність ВІЛ-інфекції, або висока резистентність до ізоніазіду або де спостерігаються обидва ці фактори, у разі підозри або підтвердження захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, а також для дітей із розповсюдженою легеневою формою захворювання, які живуть в умовах, де має місце низька поширеність ВІЛ-інфекції або низька резистентність до ізоніазіду, рекомендується режим лікування з чотирьох препаратів (HRZE) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 4 місяців у наступних дозах:

- ізоніазид (H) — 10 мг/кг (10–15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/день

11 Країни, адміністративно-територіальні одиниці або вибрані установи, де поширеність ВІЛ-інфекції дорівнює або перевищує 1% серед дорослих вагітних жінок або 5% серед хворих на туберкульоз.
рифампіцин (R) — 15 мг/кг (10–20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/день
піразинамід (Z) — 35 мг/кг (30–40 мг/кг)
etамбутол (E) — 20 мг/кг (15-25 мг/кг)

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

Рекомендація 3
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, які живуть в умовах, де має місце низька поширеність ВІЛ-інфекції або низька резистентність до ізоніазіду, а також для дітей без ВІЛ-інфекції може рекомендуватися режим лікування з трьох препаратів (HRZ) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 4 місяців у наступних дозах:
ізоніазид (H) — 10 мг/кг (10–15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/день
рифампіцин (R) — 15 мг/кг (10–20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/день
піразинамід (Z) — 35 мг/кг (30–40 мг/кг)

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)

Рекомендація 4
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, які живуть в умовах, де має місце висока поширеність ВІЛ-інфекції (або дітей із підтвердженою ВІЛ-інфекцією), не слід застосовувати лікування із інтермітуючим режимом (тобто з прийомом препаратів двічі або трічі на тиждень).

(Сильна рекомендація, низька або середня якість доказової бази проти застосування переривчастого режиму у лікуванні дітей)

Примітка
Експертна група відзначила, що систематичний огляд, у ході якого інтермітуючий режим дозування препаратів порівнював з режимами щоденного лікування, не включав високоякісні дослідження інтермітуючих режимів (трічі на тиждень) лікування дітей. Є деякі свідчення того, що інтермітуючі режими з прийомом препаратів двічі на тиждень поступають ефективністю щоденним режимам лікування дітей. Метаболізм цих препаратів у дитячому організмі підвищує вероюдність того, що інтермітуючі режими можуть привести до неадекватної дії препаратів, підвищуючи в такий спосіб ризик неефективності. Ці дані підтверджуються результатами досліджень серед дорослих: дорослі пацієнти, яким призначається інтермітуюча терапія, мають більш високий ризик невдалого лікування і розвитку ТБ з медикаментозною мультирезистентністю.

Рекомендація 5
У ПФ лікування для дітей із підтвердженою відсутністю ВІЛ-інфекції, які живуть в умовах із добре налагодженим лікуванням під безпосереднім спостереженням (ДОТ), можна розглядати режими з прийомом препаратів трічі на тиждень.

(Слабка рекомендація, дуже низька якість доказової бази на користь застосування переривчастого режиму у лікуванні дітей в особливих умовах)

Примітка
Експертна група зазначила, що в деяких регіонах і країнах є значні клінічні дані, які свідчать про успіх застосування переривчастих режимів із прийомом препаратів трічі на тиждень. Якщо рекомендувати змінити цю усталену практику, то це може призвести до виключення дітей із ДОТ. Проте, це слід розглядати тільки в умовах із низькою поширеністю ВІЛ-інфекції і усталеною програмою ДОТ.

Рекомендація 6
Новонародженим (віком до 3 місяців), у яких підозрюється або підтверджено захворювання на ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів, слід негайно забезпечити лікування за стандартними режимами, зазначенними вище.

(Сильна рекомендація, низька якість доказової бази)

Примітка
Лікування може потребувати перегляду дози для врахування ефекту віку та можливої токсичності у дітей першого півріччя життя. Рішення про перегляд доз повинно ухвалюватися клініцистом, який має досвід ведення дитячого ТБ.

Експертна група відзначила наявність дуже обмежених системних клінічних даних, що характеризують лікування і результати лікування ТБ в цій віковій групі. Група врахувала:
• важливість лікування ТБ у новонароджених як важкого інфекційного захворювання з високим рівнем захворюваності і смертності у цій віковій групі;
• важливість початку лікування за ефективним режимом одразу після появи підозри на ТБ;
• необхідність спрощення інструкцій з лікування для програм, що спрямовані на цих дітей.

Рекомендація 7
Стрептоміцин не слід застосовувати в режимах лікування першого ряду для дітей із ТБЛ або ТБ периферичних лімфатичних вузлів.

(Сильна рекомендація, середня якість доказової бази)
Примітка
Експертна група відзначила низьку та середню якість доказової бази даних про ефективність застосування стрептоміціну для лікування дітей та врахувала ризик токсичності, пов’язаний із застосуванням цього препарату. Крім того, група врахувала проблеми, характерні для ін’єкційних режимів лікування, і доступність більш безпечних, ефективних пероральних альтернатив. Стрептоміцин слід залишити для лікування туберкульозу з медикаментозною мультирезистентністю у дітей із відомою чутливістю до цього препарату.

Рекомендація 8
Для дітей, у котрих підозрюється або підтверджено захворювання на туберкульозний менінгіт, рекомендується режим лікування з чотирьох препаратів (HRZE) протягом 2 місяців, а потім режим із двох препаратів (HR) протягом 10 місяців, тобто загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Дози, рекомендовані для лікування туберкульозного менінгіту, є такими самими, що й дози, зазначені для ТБЛ.

(Сильна рекомендація, низька якість доказової бази)

Примітка
Експертна група зазначила, що, незважаючи на низьку якість доказової бази, режими, що застосовуються для лікування дітей, зазвичай тривають щонайменше 12 місяців. Як головний результат, дослідження показали відсутність рецидиву, хоча в багатьох випадках даних про тривалість повторного лікування було замало. Група взяла до уваги фармакологічні аргументи на підтримку тривалішого режиму лікування інфекцій кісток і суглобів, а також урахувала відсутність фактів даних, які б демонстрували підвищення ризику токсичності через збільшення тривалості лікування, і складність визначення вилікування пацієнтів, які лікувалися від ТБЛ.

Рекомендація 10
Для лікування дітей, у котрих підтверджено або підозрюється захворювання на ТБЛ або туберкульозний менінгіт, викликаний бактеріями з медикаментозною мультирезистентністю (МР ТБ), може застосовуватися препарат із групи фторхінолонів у рамках налагодженої програми лікування ТБЛ-МР ТБ і згідно з відповідним режимом для ТБЛ-МР ТБ. Рішення про лікування повинно ухвалюватися клініцистом, який має досвід ведення дитячого ТБ, або лікарською комісією.

(Сильна рекомендація, дуже низька якість доказової бази)

Члени експертної групи звертають увагу, що лікування дітей підліткового віку в більшості випадків здійснюється згідно з міжнародними рекомендаціями за стандартами, прийнятыми для дорослих (в міжнародних рекомендаціях окремо виділяють дитячий вік до 15 років). Враховуючи особливості перебування ТБ у підлітків, в окремих випадках слід розглянути можливість індивідуальних схем ХТ.

87
Застосування індивідуальних режимів лікування, в тому числі подовження термінів antimikобактеріальної терапії (до клінічного вилікування), у дітей в показаних випадках повинно бути обґрунтовано лікучим лікарем (лікарською комісією та відображено у відповідній медичній документації. Також у хворих із тяжкими та розпо- всудженими формами слід розглянути можливість застосування парентеральних форм препаратів.
Лікування дітей із хіміорезистентним ТБ здійснюється згідно з міжнародними рекомендаціями.

6.2. Інфекційний контроль

6.2.1. Клінічний вступ
Давно визнано, що пацієнти з позитивною мікроскопією мазка за результатами дослідження спонтанно від- харканого мокротиння — це випадки з найвищою епідеміологічною небезпекою, які становлять ризик для чле- нів сім’ї та інших осіб, з якими вони мають близький контакт, наприклад, на роботі. Через ці причини пацієнтів із захворюваннями легень, в яких підозрюють ТБ, традиційно ізолюють в одному приміщенні. Така ізоляція рекомендується до пересування пацієнта з ізолятора до загальної палати, за умови, що в цей палаті немає ВІЛ-позитивних пацієнтів або інших пацієнтів з серйозною імунодеструкцією.

Чинна клінічна практика основана на настанові Спільного комітету з туберкульозу BTS 2000 року, згідно з якою догляд за дорослими з ПЗТБ здійснюється у загальній палаті. Проте, аерозольні процедури, такі як промивання абсцесів і ран, проводяться в окремому приміщенні.

6.2.2. Методологічний вступ
Серед досліджень був проведений пошук тих, що зосереджені на заходах, спрямованих на пацієнтів з інфек- ційним ТБ з метою запобігання передачі іншому населенню.

Інші міркування полягають у тому, що якість заходів інфекційного контролю змінюється з часом, але не може змінюватися так швидко, щоб бути відчутною.

Було виявлено одне американське дослідження без групи порівняння, в якому розглядалася передача ТБ у лікарні серед пацієнтів після запровадження заходів інфекційного контролю. Це дослідження було виклю- чено через методологічні обмеження.

6.2.3. Від доказів до рекомендацій
ГРН констатувала відсутність надійної підтримки заходів інфекційного контролю з урахуванням даних досліджень. На відміну від зазначеної у виданні BTS, порівняння нормативних документів і рекомендацій не виявило впливу на відносини між дослідженим та регулюваним

Важливо запобігти непотрібній госпіталізації, тому що це — один із основних факторів вартості лікування ТБ. Лікування можна проводити вдома у пацієнта, враховуючи, що за членами сім’ї можна буде спостерігати шляхом відстеження контактів і що інфективність швидко знижується після початку лікування.

Враховуючи дані по термінах інтенсивного впливу захворювання на рівень інфекційного контролю, відносно нечіткість, а також здатність безпосередньо вплинути на рівень інфекційного контролю, було відмовлено в однорідності даних, зокрема, кількість незалежних досліджень, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контроль.

Враховуючи дані, що підтверджують, що інфекційний контроль має вплив на вплив на рівень інфекційного контролю, відносно нечіткість, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, було відмовлено в однорідності даних, зокрема, кількість незалежних досліджень, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, відносно нечіткість, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, було відмовлено в однорідності даних, зокрема, кількість незалежних досліджень, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, відносно нечіткість, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, було відмовлено в однорідності даних, зокрема, кількість незалежних досліджень, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, відносно нечіткість, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, було відмовлено в однорідності даних, зокрема, кількість незалежних досліджень, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, відносно нечіткість, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, було відмовлено в однорідності даних, зокрема, кількість незалежних досліджень, а також відсутність детального вивчення впливу на інфекційний контролю, відносно нечіткіст
інфекційного контролю, але часто їх тривожать маски (респіратори) або халати, особливо якщо ці заходи їм не пояснюють. Єдина мета носіння пацієнтами масок стосувалася перших двох тижнів лікування (коли пацієнт залишається заразним) і випадків їхнього перебування поза межами ізолятора, наприклад, при проходженні рентгенографії (тому що вони можуть контактувати з іншими, чутливими пацієнтами).

Читачам слід знати про відповідні настанови Комітету з питань охорони здоров'я та безпеки.\textsuperscript{104}

6.2.4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Викладені нижче рекомендації стосуються трьох рівнів ізоляції з метою інфекційного контролю в лікарнях:

• палат від'ємного тиску, в яких тиск повітря вимірюється постійно або автоматично, згідно з визначенням Управління майна NHS \textsuperscript{105};
• окремих палат, де немає від'ємного тиску, але вентиляція з яких виходить поза межі будівлі;
• ліжок у палатах, для яких особливі інженерні норми не вимагаються.

Р33 Для всіх пацієнтів з ТБ слід проводити оцінку ризику медикаментозної резистентності (див. розділ 9.1) та ВІЛ-інфекції. Якщо присутні фактори ризику щодо МР ТБ, див. рекомендації з інфекційного контролю в розділі 9.3. \textsuperscript{D(GPP)}

Р34 Якщо очевидної клінічної чи соціально-економічної потреби, такої як безпритульність, немає, то пацієнтов ТБ на будь-якому етапі захворювання не можна поміщати у лікарню для проведення діагностичних тестів або для лікування. \textsuperscript{D(GPP)}

Р35 У разі госпіталізації пацієнтів з підозрою на ТБ органів дихання їх треба госпіталізувати в окремому приміщенні. \textsuperscript{D(GPP)}

Р36 Пациєнтів з ТБ органів дихання слід розміщати окремо від пацієнтів з ослабленим імунітетом — наприклад, шляхом розміщення в окремій палаті або в окремому відділенні чи в палатах від’ємного тиску в цьому ж відділенні. \textsuperscript{D(GPP)}

Р37 Усі відвідувачі дитини з ТБ, яка перебуває у лікарні, слід перевіряти в рамках відстеження контактів та не допускати до інших пацієнтів, поки вони не будуть виключені як джерело інфекції. \textsuperscript{D(GPP)}

Р40 Медичні працівники, які доглядають за пацієнтами з ТБ, не повинні використовувати маски (респірато-ри), халати або захисні екрани, якщо: \textsuperscript{D(GPP)}
• немає підозри на МР ТБ;
• не проводяться аерозольні процедури.

Якщо такі засоби використовуються, особі з ТБ слід пояснити причину їхнього використання. Ці засоби повинні відповідати нормам, встановленим Комітетом з питань охорони здоров’я та безпеки. Докладніше про інфекційний контроль щодо МР ТБ див. у розділі 9.3.

Р41 Пациенті з ТБ, поміщені у заклад, де надається допомога особам з ослабленим імунітетом, у тому числі ВІЛ-позитивним, мають вважатися заразними та знаходитися у палаті від’ємного тиску, якщо при госпіталізації мазок мокротиння в них позитивний, поки:
1. пацієнт не пройде мінімум двотижневе медикаментозне лікування.
2. при переведенні до діагностичних лабораторій — з виключенням можливості подальшої інтерпретації відсутніх чи неспроможних до використання результатів відміченням на відмовлення від експлуатації даної інфекції.

Р42 Стаціонарних пацієнтів з ТБ органів дихання та позитивним мазком мокротиння слід просити надігнати хірургічну маску, коли вони виходять зі своєї палати, поки вони не пройдуть двотижневе лікування. \textsuperscript{D(GPP)}
Рис. 2. Алгоритм прийняття рішень про ізоляцію пацієнтів з підозрою на ТБ органів дихання
7. Ведення позалегеневого туберкульозу

7.1. Туберкульозний менінгіт

7.1.1. Клінічний вступ

Туберкульозний менінгіт виникає, коли має місце розповсюдження туберкульозних бактерій з кров'ю до мозку. У часи, коли лікування ще не було доступне, це зазвичай траплялося протягом 12 місяців з початкової (первинної) інфекції. Іноді цей процес є частиною більш поширеного розповсюдження з кров'ю, причому рентгенограми грудної клітки є типовими для міліарного ТБ. Це може проявлятися системними симптомами, якщо процес спричинений міліарним захворюванням, або більш локальними ознаками у ЦНС, якщо процес обмежений мозком.

На відміну від гострого бактеріального менінгіту, наприклад, з менінгококом, початок туберкульозного менінгіту розвивається поступово, протягом кількох тижнів. У немовлят можуть спостерігатися неспецифічні симптоми, такі як відмова від їжі або затримка у розвитку. Можуть мати місце головний біль і блювота, потім посилення сонливості та локалізовані неврологічні ознаки, такі як параліч черепно-мозкового нерва або геміпарез із поступовим переходом у кому.

Клінічно менінгіт класифікується за наступними етапами:
• етап І: відсутність затьмарення свідомості або вогнищеві неврологічні симптоми;
• етап ІІ: затьмарення свідомості та (або) вогнищеві неврологічні симптоми;
• етап ІІІ: кома.

Цей діагноз підтримує люмбально-поперекова пункція, яка показує зміни у СМР: низький рівень глюкози, підвищений вміст білків та переважно лімфоцитарний характер білих кров'яних тілець. Діагноз підтверджується шляхом демонстрації наявності M. tuberculosis у мікроскопії чи культурі або шляхом демонстрації 

наявності ДНК M. tuberculosis за допомогою тестування ПЛР. Туберкульозний менінгіт може супроводжуватися туберкуліомами, запальними пухлинами у мозку, які можуть бути або виявлені при діагностіці за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) сцинтіграфії мозку, або розвинутися при лікуванні. (109) Хоча щороку в Англії та Уельсі реєструється всього лише близько 100 випадків туберкульозного менінгіту, для цієї форми ТБ характерна висока захворюваність і смертність порівняно майже з усіма іншими формами ТБ, не пов'язаною з органами дихання. (110) Непрацездатність і смерть все одно можуть мати місце, незважаючи на своєчасну діагностику й належне лікування.

7.1.2. Методологічний вступ: тривалість лікування дорослих

Були враховані дослідження, в яких більшість пацієнтів становили дорослі (16 років і старше) і де для лікування туберкульозного менінгіту застосовувався сучасний режим медикаментозного лікування. Отже, лікування повинно було включати як мінімум ізоніазід, рифампіцин та піразинамід.

Були виявлені два когортні дослідження, проведені у Туреччині (111) й Таїланді, (112) в яких порівнювалися різні строки лікування туберкульозного менінгіту. Розглядалися також два дослідження серій випадків, проведені у Таїланді (113) та Еквадорі (114), і група впливу у дослідженні, проведенному в Індії (115). Усі ці дослідження були проведені більш ніж 15 років тому та були виключені через методологічні обмеження.

Доказова база високого рівня у цій сфері відсутня. РКД, в яких би порівнювалися різні строки лікування туберкульозного менінгіту, немає, як немає і когортних досліджень хорошої якості. Існує здебільшого проблема, внаслідок чого дослідження, проведених у країнах, які розвиваються, не можуть бути звільнені від проблем з остаточною діагностикою туберкульозного менінгіту, паралельне застосування глюкокортикоїдної терапії та відсутність статистики висновку. Через низьку якість досліджень у цій сфері сформулювати доказові твердження виявилося неможливим.

7.1.3. Методологічний вступ: тривалість лікування дітей

Був виявлений один систематичний огляд досліджень серії випадків (116). У ньому порівнювалися дослідження шестимісячного лікування туберкульозного менінгіту з дослідженнями лікування тривалістю більше 6 місяців. Це включало 9 досліджень, з яких чотири — у групі з тривалістю більше 6 місяців (113), (114), (117), (118), а п'ять — у групі з тривалістю більше 6 місяців, (111), (119–123). Приблизно 75% охоплених пацієнтів були дітьми. Огляд мав декілька методологічних обмежень, і через ці питання дослідження, включені в цей огляд і проведені серед дітей, оцінювалися окремо. Два дослідження були проведени в Індії, (120), (122) і одне — у Таїланді (117) одне — у Південній Африці (118) проте, всі ці дослідження були виключені через методологічні обмеження.

Щодо питання тривалості лікування туберкульозного менінгіту у дітей (як і у дорослих), то доказові бази високого рівня немає. Дослідження викликали методологічні обмежень, схожі з характерними для досліджень щодо доступних. Крім того, питання можливості узагальнення результатів було для Великобританії ще більш помітним, тому що в одномісничні дослідження не відображалися. Через низьку якість досліджень у цій сфері сформулювати доказові твердження виявилося неможливим.
7.1.4. Методологічний вступ: глукокортикоїди як доповнення до протитуберкульозних препаратів

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних(124) дозволив порівняти ефекти глукокортикоїдів у поєднанні з протитуберкульозним лікуванням та самого лише протитуберкульозного лікування для хворих на туберкульозний менінгіт. Огляд складався з шести РКД(125–130) і був методологічно обґрунтованим, отже, технічно йому можна було надати рейтинг 1++/1+. Проте, методологічні обмеження окремих досліджень, включених в огляд, означали недостатність достовірних даних, з яких можна було б вивести доказові твердження. Автори огляду зробили висновок про те, що «додаткові стероїди могли б бути корисними для хворих на туберкульозний менінгіт. Проте, існуючих досліджень мало, і позитивні результати, виявлені в цьому огляді, можуть пояснюватися поганим приховуванням порядку віднесення до груп та систематичною помилкою даної публікації».

У даному досліджені стероїди асоціювалися з меншою кількістю смертельних випадків (ВР 0,79, ДІ 95%, 0,65-0,97) та зниженням смертності й важкої залишкової непрацездатності (ВР 0,58, ДІ 95%, 0,38-0,88). Аналіз даних у підгрупах продемонстрував вплив на смертність серед дітей (ВР 0,77, ДІ 95%, 0,62-0,96), але результати щодо меншої кількості дорослих були непереконливі (ВР 0,96, ДІ 95%, 0,50-1,84).

Була проведена оцінка ще одного систематичного огляду;(131) проте, він був виключений через методологічні обмеження.

Було виявлено ще одне РКД.(132) Це було дослідження дуже високої якості, проведене у В'єтнамі серед дорослих, що охоплювало ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Дослідження виключилися, якщо глукокортикоїди вводилися інтратекально, тому що це відбувається нечасто через необхідність поперекової пункції. Саме цей підхід був застосований у систематичному огляді за Кокранівською базою даних.(124) Через методологічні проблеми, пов’язані з дослідженнями, охопленими оглядаом за Кокранівською базою,(124) немає обґрунтованої доказової бази щодо застосування кортикостероїдів у дітей з туберкульозним менінгітом.

7.1.5. Доказові твердження

Смертність і важка залишкова непрацездатність

У РКД, проведеному у В’єтнамі(132) серед пацієнтів з туберкульозним менінгітом старше 14 років, додаткове лікування декаметазоном було пов’язано зі зниженням ризику смерті (ВР 0,69, ДІ 95%, 0,52-0,92, p=0,01). Проте, воно не було пов’язано зі значним зменшенням частки пацієнтів з серйозною непрацездатністю або частки пацієнтів, які через дев’ять місяців або померли, або набули серйозної непрацездатності.(132) (1++)

Важкість захворювання і ВІЛ-статус

Лікувальний ефект додаткової терапії декаметазоном був схожим у підгрупах, які визначалися:
• ступенем важкості захворювання (розділеній ВР смерті 0,68, ДІ 95%, 0,52-0,91, p=0,007);(132)
• ВІЛ-статусом, хоча зниження ризику смерті було незначним (кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів була надто мала для того, щоб з упевненістю підтвердити або заперечити ефект лікування).(132) (1++)

Небажані явища

У групі, яка приймала декаметазон, спостерігалося значно менше серйозних небажаних явищ, ніж у контрольній групі плацебо (26 з 274 пацієнтів проти 45 з 271 пацієнтів, p=0,02). Зокрема, у групі плацебо сталося вісім важких випадків гепатиту (один смертельний), а у групі, яка приймала декаметазон — жодного (p=0,004).{(132) (1++)

7.1.6. Від доказів до рекомендацій

Доказовій базі в цій сфері заважає складність набору пацієнтів для участі у дослідженнях. Проведені дослідження переважно охоплювали людей, яким був поставлений попередній діагноз з небагатьма позитивними результатами культуральних досліджень.

Для обґрунтування тривалості лікування менше 12 місяців доказової бази немає, проте всі докази база щодо тривалості має певні методологічні обмеження. Ураховуючи серйозний ризик непрацездатності та смертності, доречним залишається рекомендація, надана у настанові BTS 1998 р.(68).

Немає також доказової бази для обґрунтування вибору препаратів. Потрібна обережність у призначенні етамбутолу непритомним пацієнтам; застосування стрептоміцину слід уникати при вагітності, якщо це можливо (через імовірне пошкодження 8-го нерву у плоду); при застосуванні етіонаміду та протіоаміду існує можливість тератогенності.(133)

Важливим фактором при виборі препаратів було проникнення у СМР. Найкраще проникнення забезпечують етіонамід, ізоніазід, протіонамід та піразинамід. Рифампіцин менш ефективний у цьому відношенні, а етамбутол і стрептоміцин проникають у СМР тільки у разі запалення оболонок головного мозку.

Ураховуючи потенційно важкі наслідки неврологічного пошкодження через туберкульозний менінгіт і вагомі докази на підтримку застосування глукокортикоїдів, отримані у дослідження, проведеному серед дорослих у В’єтнамі,(132) у даній настанові рекомендується застосування цих препаратів. Причини для призначення великих доз глукокортикоїдів більшості пацієнтів немає, і ГРН досить згладди щодо вивчення реакції на лікування через 2-4 тижні, щоб почати скасовувати глукокортикоїд, як тільки це можна буде безпечно зробити.
7.1.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р43 Пацієнтам з активним туберкульозним менингітом слід пропонувати:

• режим лікування, який спочатку триває 12 місяців і складається у перші 2 місяці з ізоніазіду, піразинаміду, рифампіцину та четвертого препарatu (наприклад, етамбутолу), після чого на решту періоду лікування залишаються ізоніазід та рифампіцин; D(GPP)

• глюкокортикоїд у нормальному діапазоні доз:
  - дорослі — еквівалент 20-40 мг преднізолону, якщо пацієнт приймає рифампіцин, в іншому разі 10-20 мг; A
  - діти — еквівалент 1-2 мг/кг преднізолону, максимум 40 мг; D(GPP)

• з урахуванням поступового скасування глюкокортикоїду через 2-3 тижні з початку його прийому. D(GPP)

Лікарі-клініцисти, які приписують лікування при активному туберкульозному менингіті, мають розгляда-ти як оптимальний варіант:

• щоденний режим дозування; B
• застосування комбінованих таблетованих препаратів. D

Перехресні посилання:
Докладно про стандартне медикаментозне лікування див. у розділі 6.1.
Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

7.2. Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів

7.2.1. Клінічний вступ

ТБ лімфатичних вузлів — важлива форма ТБ, не пов’язаного з органами дихання, на яку припадає майже половина всіх уражених ділянок організму поза органами дихання{26},{27} (див. епідеміологію у Додатку G). Оскільки захворювання, не пов’язане з органами дихання, зустрічається серед білого населення, народженого у Великобританії, менше, ніж в інших групах населення, на які наразі припадає майже 70% всіх випадків захворювання, у країні, то кількість зареєстрованих випадків ТБ лімфовузлів зростає.

Усі дослідження, проведені BTS і його попередниками щодо режимів лікування тривалістю 18 місяців, тривалістю 9 місяців і тривалістю 6 місяців, продемонстрували значну частку випадків (до 40%), в яких залишкові вузли спостерігалися наприкінці лікування; при наступному контролі через 30 місяців таких випадків було до 10%. Іноді під час лікування та (або) при наступному контролі розвиваються нові вузли, подекуди — свищі. Вважають, що майже всі ці явища є імунологічно обумовленими реакціями на залишкові туберкульозні білки, а не відсутністю реакції на лікування чи рецидивами. При культуральному дослідженні докази бактеріологічної активності виявлені не було, тому в доказову базу було включено тільки одне дослідження.{136},{137}

7.2.2. Методологічний вступ

У мета-аналізі досліджень різних схем порівнювалися шестимісячні режими лікування з дев’ятимісячними для пацієнтів з ТБ периферичних лімфовузлів. Проте, цей аналіз був виключений через методологічні обмеження.

Два РКД, виявлені у цьому мета-аналізі, оцінювалися окремо.{137} Щодо одного британського дослідження, де порівнювалися шестимісячні та дев’ятимісячні режими лікування, спочатку було повідомлено у двох матеріалах попередні результати, а потім, через 30 місяців — результати контролю.{137} У другому з зазначених досліджень, проведеного у Гонконгу, порівнювалося шестимісячне та дев’ятимісячне лікування з прийомом препаратів тричі на тиждень, але це дослідження було виключено через недоліки у методології.

Порівняльних досліджень високої якості у цій сфері виявлено не було, тому в доказову базу було включене тільки одне дослідження.{136},{137}

7.2.3. Доказові твердження

У проведеному у Великобританії РКД пацієнтів із ТБ периферичних лімфовузлів порівнювалися два режими медикаментозного лікування тривалістю 9 місяців (2HRE/7HR та 2HRZ/7HR) і один режим тривалістю 6 місяців (2HRZ/4HR). Серед пацієнтів, якіх спостерігали через 30 місяців (85%), не було статистично значущої різниці між цими групами. Аспірація після початку лікування була проведена восьми пацієнтам: семи, які проходили лікування за схемою 2HRE/7HR, і одному, який проходив лікування за схемою 2HRZ/4HR (2HRE/7HR проти всіх HRZ, p=0,005). (1+}

7.2.4. Від доказів до рекомендацій

Докази, які б дозволили ГРН прийняти рішення з більш практичних питань, було мало, але група вирішила, щоб лікування слід припиняти після закінчення режиму, незалежно від появи нових вузлів, наявності залишкових вузлів або функціонуючих свищів.
Одне дослідження{136},{137} з порівняння шести- та дев’ятимісячного режимів лікування демонструє еквівалентність для повністю чутливих організмів. Проте, у цьому дослідженні використовувалась трьохпрепаратна початкова фаза (2RHZ), що може бути недостатньо, враховуючи існуючі рівні медикаментозної резистентності (140) та рівні резистентності до ізоніазиду — 12% — у цьому дослідженні.(136),(137) Тому рекомендується стандартний шестимісячний режим з 4 препаратами. Медикаментозне лікування все одно потрібне, навіть якщо залозу видалино хірургічним шляхом, через можливу наявність залишкових локальних і периферичних вогнищ. При хірургічному втручанні рекомендується проводити біопсію для гістологічних і культуральних досліджень, якщо гній неможливо відкачати з залози. Тонко-голкова аспіраційна пункция не дозволяє одержати належні зразки для культурального дослідження на ТБ.

7.2.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р45 Для пацієнтів з активним ТБ периферичних лімфовузлів оптимальним варіантом лікування є:
- стандартний рекомендований режим (докладно див. в розділі 6.1); В
- застосування щоденного режиму дозування; В
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

Р46 Пацієнтів з активним ТБ периферичних лімфовузлів, у яких уражена залоза була видалена хірургічним шляхом, усе одно слід лікувати за стандартним рекомендованим режимом. D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про стандартне медикаментозне лікування див. у розділі 6.1.
Докладно про ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

7.3. Туберкульоз кісток і суглобів: медикаментозне лікування

7.3.1. Клінічний вступ
На ТБ хребта припадає приблизно половина всіх випадків ТБ кісток і суглобів, зареєстрованих в Англії та Уельсі.(22),(26),(27) Як такий, він є значною підмножиною нереспіраторного захворювання й іноді може спричиняти значну захворюваність через стиснення спинного мозку в результаті екстрадурального абсцесу та/або хребетного колапсу. Через ці причини ГРН розглядала доказову базу медичного ведення ТБ хребта як представницьку щодо ведення багатьох можливих випадків ТБ суглобів, де не проводилися окремі випробування препаратів.

7.3.2. Методологічний вступ
Було виявлено три РКД, в яких порівнювалися різні режими лікування пацієнтів з ТБ хребта. У дослідженні, проведеному в Гонконгу, {141} де за пацієнтами спостерігали протягом 14 років, порівнювалися режими лікування тривалістю 6, 9 і 18 місяців для пацієнтів, які перенесли радикальну передню резекцію з кістковою пластикою. Результати цього дослідження (без 18-місячного компонента) були також повідомлені за п’ять років у доповіді, де були представлені результати ще двох досліджень за п’ятирічний період у Мадрасі та Кореї,(142) як порівнювалися шести- та дев’ятимісячний режими лікування пацієнтів, які не піддавалися хірургічному втручанню. Результати мадраського дослідження також були викладені щодо наступного контролю через 10 років. (143) Корейське дослідження було виключено через ряд методологічних обмежень.
Усі ці дослідження були розпочаті ще у 1960-70-х роках Радою з медичних досліджень Великобританії (MRC) і, хоча вони відповідали методологічним стандартам того часу, вони не включали всіх пацієнтів в аналіз груп, до яких вони були віднесені (тобто аналіз наміру лікуватися). Згідно з настановою NICE, в обставинах, де аналіз наміру лікуватися не застосовувався і доказова база мала, ці дослідження оцінювалися так, немовби вони були нерандомізованими когортними дослідженнями.

7.3.3. Доказові твердження
У гонконгському дослідженні(142) проведенному з контролем за п’ять років, у всіх проаналізованих пацієнтів, яким було зроблено радикальну передню резекцію з кістковою пластикою та проведено шесті- або дев’ятимісячне лікування ізоніазідом, рифампіцином і стрептоміцином (за винятком одного пацієнта в кожній групі), через п’ять років стан був сприятливим, а у більшості він був сприятливим через три роки. (Сприятливий статус визначався як повна фізична активність з рентгенографічно безсимптомним захворюванням, без норичь і клінічно очевидних абсцесів, без мієлопатії з функціональним погіршенням і без змінення призначеного режиму). (2+)
У гонконгському дослідженні,(141) проведеному з контролем за 14 років, у групах, які проходили лікування за режимами тривалістю 6, 9 і 18 місяців, клінічні результати були схожими. Один пацієнт у шестимісячній групі мав незначні рухові дефекти, а у 18-місячній групі в одного пацієнта спостерігалася частково односторонні сенсорні дефекти. При остаточному контролі в жодного пацієнта не було розладів сечового міхура або кишечнику;
7.3.4. Вид доказов до рекомендацій

У проведеному в Мадрасі дослідженні[142] пацієнтів, які проходили лікування (ізоніазідом і рифампіцином) без хірургічного втручання протягом 6 або 9 місяців, 91% шестимісячної групи та 98% дев’ятирічної мали сприятливиший через трьо місяці, проте, якщо після трьо місяців лікування, втрати мали мали чотири рази більше. (2+)

У проведеному в Мадрасі дослідженні[142] пацієнтів, які проходили лікування (ізоніазідом і рифампіцином) без хірургічного втручання протягом 6 або 9 місяців, 91% шестимісячної групи та 98% дев’ятирічної мали сприятливиший через трьо місяці, проте, якщо після трьо місяців лікування, втрати мали мали чотири рази більше. (2+)

У проведеному в Мадрасі дослідженні[142] пацієнтів, які проходили лікування (ізоніазідом і рифампіцином) без хірургічного втручання протягом 6 або 9 місяців, 91% шестимісячної групи та 98% дев’ятирічної мали сприятливиший через трьо місяці, проте, якщо після трьо місяців лікування, втрати мали мали чотири рази більше. (2+)

7.3.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р48 Стандартний рекомендований режим (див. деталі у розділі 6.1) слід планувати та починати у пацієнтів:
• з активним ТБ хребта; В
• активним ТБ інших кісток і суглобів. С


Р49 Лікарям-клініцистам, які приписують лікування активного ТБ кісток і суглобів, слід розглядати як оптимальний варіант:
• щоденний режим дозування; В
• прийом комбінованих таблетованих препаратів. Д

Деталі див. у розділі 6.1.

P50 КТ або МРТ слід проводити пацієнтам з активним ТБ хребта, в яких є неврологічні ознаки чи симптоми. Якщо існує можливість безпосереднього ураження спинного мозку (наприклад, туберкульоз спинного мозку), то ведення слід здійснювати так, як для туберкульозного менінгіту (див. розділ 7.1). D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

7.4. Туберкульоз кісток і суглобів: стандартне лікувальне хірургічне втручання

7.4.1. Клінічний вступ

До настання епого протитуберкульозного лікування вважалося, що важливими засобами були іммобілізація та постільний режим. Цей погляд зберігся й після розроблення ПТП аж до часу, коли з’явилася можливість менш тривалого лікування новітніми препаратами. Ряд досліджень, проведених MRC починаючи з 1965 року, показав відповідні ролі протитуберкульозного лікування та інших стандартних заходів із ведення ТБ хребта. Дослідження, проведені у Кореї, виявили відсутність користі від постільного режиму[144], або постільного корсету в процесі лікування, а у Родезії — відсутність користі від стандартної первинної хірургічної обробки пошкоджень. До запровадження рифампіцину випробування радикального переднього артродезу показали неоднозначні результати. Появляться рифампіцину призвела до подальших досліджень щодо відомого визначення переднього артродезу хребта у поєднанні з короткостроковими режимами лікування.

7.4.2. Методологічний вступ

Були виведені дві РКД, де порівнювалися хірургічне втручання і медикаментозне лікування пацієнтів, травмування з ТБ хребта з одним із медикаментозними лікуваннями.

У дослідженні, проведеному в Родезії, порівнювалися хірургічна обробка і медикаментозне лікування з одним із медикаментозними лікуваннями, але це дослідження було виключено через методологічні проблеми.
У дослідженні, яке проводилося в Мадrasі з повідомленням результатів через п’ять (142) і десять років (143), радикальна резекція з кістковою пластикою з шестимісячним лікуванням ізоніазідом і рифампіцином порівнювалась з шести- або дев’ятимісячним лікуванням ізоніазідом і рифампіцином.

Мадраське випробування, хоча й відповідало методологічним стандартам на той час, коли його було розпочато, не включало всіх пацієнтів, охоплених аналізом, до групи, до якої вони були спочатку віднесені (тобто аналіз намиру лікуватися). Згідно з настановою NICE, в обставинах, де аналіз намиру лікуватися не застосовувався і доказова база мала, ці дослідження оцінювалися так, немовби вони були нерандомізованими когортними дослідженнями. Крім того, слід зазначити, що двохпрепаратний режим зараз не використовувався б у Великобританії як стандартна терапія.

7.4.3. Доказові твердження

Через п’ять років (142) у пацієнтів, яким була зроблена радикальна резекція та проведено шестимісячне лікування (ізоніазідом і рифампіцином), не спостерігалося покращення стану (сприятливий статус визначався як відсутність свищів або клінічно очевидних абсцесів, відсутність мієлопатії, відсутність змін у призначеному режимі лікування, відсутність обмежень фізичної активності через пошкодження хребта та захворювання без рентгенографічних ознак) порівняно з пацієнтами, які пройшли тільки шести- або дев’ятимісячний курс лікування препаратами. (2++)

Через десять років (143) комбінація хірургічного втручання і шестимісячного медикаментозного лікування виявилася менш ефективною з точки зору сприятливого статусу, ніж сам лише дев’ятимісячний режим лікування (p=0,03), причому ця різниця була обумовлена хірургічними ускладненнями. Проте, у пацієнтів з групи, які було проведено хірургічне втручання і протитуберкульозне медикаментозне лікування, спостерігалася швидше розмоктування свищів та/або клінічно очевидних абсцесів (p<0,001 через два місяці) та нижча захворюваність (p=0,03), ніж у групах, які проходили тільки медикаментозне лікування. З точки зору повного остеосинтезу або куту кіфозу значних відмінностей між цими групами виявлено не було. Мали місце чотири смертельні випадки, пов’язані з ТБ хребта (усі протягом перших шести місяців, усі — у групі, де проводилося хірургічне втручання і протитуберкульозне медикаментозне лікування). Три особи померли у післяоператорний період, а в інших були ускладнення у формі післяопераційної паралії. (2++)

7.4.4. Від доказів до рекомендацій

Хоча ГРН дійшла висновку, що доказова база не демонструє додаткових переваг планового проведення переднього спондилодезу над стандартною ХТ, рекомендації щодо хірургічного втручання на хребті неможна екстраполювати на ТБ інших кісток і суглобів.

Для діагностики ТБ може знадобитися аспірація навколохребтових абсцесів і (або) біопсія ділянок хребта, що відрізняється від планового переднього спондилодезу. Такі форми хірургічного втручання, як аспірація або артроскопія суглобів, можуть знадобитися для отримання матеріалу для гістологічних і культуральних досліджень, на основі яких проводиться діагностика ТБ в інших кістках і суглобах, ніж хребет.

7.4.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р51 У пацієнтів з ТБ хребта передній спондилодез не слід проводити планово.

Р52 У пацієнтів з ТБ хребта слід розглядати проведення переднього спондилодезу, якщо має місце хребтово-нерестабільний стан або є довідки на відсутність стреса, який впливає на будову хребта.

7.5. Туберкульоз перикарду

7.5.1. Клінічний вступ

На туберкульозний перикардит припадає менше 4% випадків ТБ, не пов’язаного з органами дихання, в Англії та Уельсі (140), але він є потенційно важливим через можливості тампонади серця і констріктивного перикардиту, смертність і захворюваність через які вища, ніж через інші форми ПЗТБ.

Наявність перикардіального випоту може потребувати для діагностики проведення аспірації за допомогою пункції перикарду, яку треба повторювати під час лікування. Аналогічним чином значне потовщення перикарду — з утворенням або без утворення рідини — може потребувати хірургічних заходів у формі перикардектомії або перикардіального вікна, що є масштабним інвазивним втручанням. У Великобританії були рекомендовані додаткові глюкокортикоїди з розрахунку еквіваленту преднізолону в дозі 60 мг/день (68), виходячи з результатів досліджень, проведених у Транскеї (ПАР), де ця форма активного ТБ була особливо поширеною (152), (153), які продемонстрували зниження рівнів захворюваності і смертності.

7.5.2. Методологічний вступ

У систематичному огляді за Кокранівською базою даних (154) була зроблена спроба порівняти шестимісячні режими лікування хворих на туберкульозний перикардит ПТП та режими їх лікування тривалістю 9 місяців. Пошук у базі даних не виявив жодного РКД, де б порівнювалися режими лікування ПТП такої тривалості.
Дослідження, де б шестимісячний режим лікування порівнювався з тривалішим режимом, виявлено не було, тому неможливо було сформулювати доказові твердження на основі тривалості лікування туберкульозного перикардиту.

Були виявлені два систематичні огляди, в яких розглядалися результатьивність глюкокортикоїдів як доповнення до медикаментозного лікування хворих на туберкульозний перикардит. У систематичному огляді за Кокранівською базою даних це питання розглядалося на додаток до ряду інших питань лікування туберкульозного перикардиту (таких як тривалість лікування, перикардіальне дренування і перикардектомія), тоді як в огляді, проведеному цими ж авторами та опублікованому в інших місцях, розглядалося лише питання застосування глюкокортикоїдів як доповнення у лікуванні туберкульозного перикардиту. В обидва огляди були включені ці самі чотири дослідження і представлені результати й рік публікації були такими ж самими.

Два РКД, що їх включив у ці огляди Strang, були згадані через десять років. Тому результати, викладені у цьому новому звіті, який включає аналіз наміру лікуватися, поряд з двома іншими РКД, виявлені у систематичних оглядах, розглядалися окремо. Одне з цих досліджень було виключено через методологічні причини. Інше дослідження охоплювало тільки ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Туберкульозний перикардит — відносно рідке захворювання, тому важко знайти достатньо пацієнтів для дослідження; крім того, його також важко діагностувати. Наприклад, дослідження ВІЛ-позитивних пацієнтів мали невеликий обсяг (N=58), і діагноз ТБ був підтверджений культурою тільки у 38% учасників.

7.5.3. Доказові твердження

Результати РКД, проведених у Транскеї (ПАР), де порівнювалося застосування преднизолону та плацебо у пацієнтів з перикардіальним випітом і перикардіальним стисненням з дренування та без дренування, представлені нижче у таблиці. Табл. 29 містить також результати РКД, де порівнювалося застосування преднизолону та плацебо у ВІЛ-пацієнтів з перикардіальним випітом.

Табл. 29. Зведенна доказова база перикардіального ТБ

<table>
<thead>
<tr>
<th>Туберкульозно-перикардіальний випіт без відкритого дренування</th>
<th>Докази:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Преднизолон зменшив потребу в повторній пункції перикарду, яка була необхідною для 10% пацієнтів, які приймали преднизолон, і на 23% у пацієнтів, які приймали плацебо (p=0,025).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Негативні наслідки будь-якої форми набагато рідше виникали у групи, яка приймала преднизолон, ніж у групи, яка приймала плацебо — відповідно 19% та 40% (p=0,003).</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Туберкульозно-перикардіальний випіт з відкритим дренуванням / без нього</th>
<th>Докази</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Негативні наслідки виникали у 52% випадках ані без відкритого дренування, ані без преднизолону, тоді як при дренуванні та преднизолоні показник становив 14%, при дренуванні та плацебо — 11%, при преднизолоні без дренування — 19% (p=0,08 для взаємодії).</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Туберкульозно-перикардіальний випіт у ВІЛ-позитивних пацієнтів</th>
<th>Докази</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Частота виживання значно підвищилася у групи, яка приймала преднизолон, порівняно з групою плацебо, коли за пацієнтами спостерігали протягом 18 місяців (p=0,004). Проте, хоча стероїди асоціювалися з меншою кількістю смертельних випадків, це зменшення не було статистично значущим, якщо не враховувалися строки смерті (ВР 0,5, ДІ95%, 0,19-1,28).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Покращення фізичної активності (p=0,02) та зменшення підвищеного яремного венозного тиску (p=0,017), гепатомегалія (p=0,007) і асцит (p=0,051) виникали швидше у пацієнтів, яким давали преднизолон, ніж у пацієнтів, яким давали плацебо.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Між двома групами не було різниці у швидкості регресії рентгенографічних і ехокардіографічних ознак перикардіального випоту, ризику констріктивного перикардиту або частоті пов’язаних із стероїдами ускладнень.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Туберкульозно-перикардіальне стиснення</th>
<th>Докази</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Між двома групами не було значних відмінностей у негативних наслідках або смертності від перикардиту.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Будь-який перикардит</th>
<th>Докази</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• У багатофакторному аналізі виживаності (зі стратифікацією за типом перикардиту) преднизолон зменшив загальний рівень смертності після коригування на вік і стать (p=0,044) та істотно зменшив ризик смертності від перикардиту (p=0,004).</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
7.5.4. Від доказів до рекомендацій

Групі не були відомі інші докази щодо режиму лікування, тож вона вирішила, що лікування першого ряду — це стандартний шестимісячний чотирьохпрепаратний режим.

Порівнянням досліджень, на яких можна було б основувати рекомендації щодо тривалості лікування, немає. Оскільки це — олігобацилярна форма позалегеневого захворювання, то на підставі екстраполяції з інших форм позалегеневого захворювання, для яких є більше доказів, очікується, що ефективним буде шестимісячна тривалість лікування.

ГРН погодилася, що доказова база РКД[157],[158] вагомо підтримує застосування глюкокортикоїдів у дорослих з активним перикардіальним туберкульозом і що ці препарати, імовірно, також будуть ефективними для дітей.

7.5.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

**P53** Для пацієнтів з активним туберкульозом перикардиту оптимальним варіантом лікування повинен бути:
- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); В
- застосування щоденної нагрузки; В
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

**P54** На додаток до протитуберкульозного лікування пацієнтам з активним туберкульозом перикардиту слід пропонувати:
- дорослим — глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 60 мг/день; A
- дітям — глюкокортикоїд, еквівалентний преднізолону, в дозі 1 мг/кг/день (максимум 40 мг/день) з поступовою відміною відповідного глюкокортикоїда через 2-3 тижні з початку лікування. D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про ведення медикаментозно- резистентного ТБ див. у главі 9.

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

7.6.1. Клінічний вступ

У настанові 1997 р. про повідомлення було запропоновано називати осіб з неспецифічними симптомами, які розпочали лікування від ТБ, такими, що мають «приховане захворювання», а термін «приховане міліарне захворювання» залишити для тих пацієнтів, у яких мікроорганізм виділенний з крові, кісткового мозку чи багатьох систем органів. У клінічних текстах зазвичай відрізняють «класичне міліарне захворювання» з рентгенограмою грудної клітки, на якої присутні дифузні однорідні мікровузли розміром 1-2 мм у результаті гострого гематогенного поширення, яке може також охоплювати інші органи, у т.ч. ЦНС, та «приховане міліарне захворювання», коли у пацієнта може бути лихоманка, але небагато локалізуючих ознак. У формі збірання даних для посиленого туберкульозного нагляду зазначені можливі форми ТБ, у тому числі міліарний та прихований дисемінований. Прихований дисемінований підозрюється як «системне захворювання без локалізуючих особливостей».

Ці різні назви форм того, що по суті є поширенням ТБ з кров'ю, можуть спричинити плутанину. Поширення з кров'ю фактично може супроводжуватись або не супроводжуватися змінами на рентгенограмі грудної клітки або КТ високої роздільної здатності. Таке поширення з кров'ю також часто викликає значне порушення функції печінки через її дифузне ураження. Це — важна форма ТБ із значними рівнями захворюваності та смертності, тому ризики лікування цієї форми без локалізуючих ознак. У формі збірання даних для посиленого туберкульозного нагляду зазначені можливі форми ТБ, у тому числі міліарний та прихований дисемінований.

7.6.2. Методологічний вступ

Було виявлено одне ретроспективне дослідження,[159] де пацієнти з дисемінованим ТБ проходили лікування за трьома варіантами тривалості, але це дослідження було виключено через малій обсяг вибірки (N=6). Інших порівняльних досліджень виявлено не було, тому сформулювати доказові твердження було неможливо.

7.6.3. Від доказів до рекомендацій

Жодних даних для обґрунтування рекомендацій знайдено не було. Слід зазначити, що всі ділянки поза ЦНС, для яких існують дані, демонструють належну реакцію на шестимісячний режим початкового лікування 4 препаратами, але не доведено, що шестимісячні режими адекватні для пацієнтів з ураженням ЦНС (див. розділ 7.1).

Важливо включити захворювання ЦНС — за допомогою КТ, МРТ або люмбальної пункції — щоб установити правильну тривалість лікування.

Порушення функції печінки не повинно заважати початку лікування ТБ або затримувати його, тому що це лікування зазвичай викликає покращення функції печінки, порушенна внаслідок самого захворювання.
7.6.4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Р55** Для пацієнтів з дисемінованим (у т.ч. міліарним) ТБ оптимальним варіантом лікування повинен бути:
- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); В
- застосування щоденної схеми дозування; В
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

**Р56** Лікування дисемінованого (у т.ч. міліарного) ТБ слід починати, навіть якщо початкові тести функції печінки дають аномальні результати. Якщо у пацієнта функція печінки значно погіршується при медикаментозному лікуванні, то слід звернутися за консультацією щодо варіантів лікування до клініцистів, які мають спеціальний досвід дій у таких обставинах. D(GPP)

**Р57** Пацієнтів з дисемінованим (у т.ч. міліарним) ТБ слід перевіряти на ураження ЦНС за допомогою:
- сканування мозку (КТ або МРТ) та (або) люмбальної пункції у пацієнтів з ознаками чи симптомами у ЦНС;
- люмбальної пункції у пацієнтів без ознак і симптомів у ЦНС.

**Коментар робочої групи:** вилючити туберкульоз кісток і суглобів.

Якщо виявлено докази ураження ЦНС, то лікування повинно бути таким самим, що й у випадку туберкульозного менінгіту (див. розділ 7.1). D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

7.7. Інші вогнища інфекції

7.7.1. Від доказів до рекомендацій

Доказової бази, яка б дозволила сформулювати рекомендації щодо інших вогнищ інфекції, немає. Проте, оскільки патоген і його лікарська чутливість такі самі, то лікування, як правило, здійснюється за тим самим режимом, що при ТБ органів дихання. Клінічний досвід ГРН підтвердив це, тому наведена нижче рекомендація екстрапольована з доказової бази щодо ТБ органів дихання та інших органів.

**Р58** У пацієнтів з:
- активним ТБ сечостатевої системи або
- активним ТБ будь-якого іншого органу, ніж:
  - система дихання;
  - ЦНС (зазвичай оболонки головного мозку);
  - периферичні лімфатичні вузли;
  - кістки та суглоби;
  - перикард;
  - дисеміноване (у т.ч. міліарне) захворювання
оптимальним варіантом лікування повинен бути:
- стандартний рекомендований режим (докладно див. у розділі 6.1); В
- застосування щоденної схеми дозування; В
- прийом комбінованих таблетованих препаратів. D

Перехресні посилання:
Докладно про ведення медикаментозно-резистентного ТБ див. у главі 9.

**Коментар робочої групи:** доцільно вставити фрагмент із наступного документу «British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011»

Використання кортикостероїдів у ВІЛ-інфікованих

У ВІЛ-інфікованих дорослих з ТБЛ або ТБ плеври кортикостероїди не підвищують виживаність і не зменшують кількість рецидивів і зазвичай не рекомендуються.

В загальній популяції NICE рекомендує стероїди у випадках активного туберкульозного менінгіту та ТБ хребта. На даний час недостатньо доказів щодо їх застосування у ВІЛ-інфікованих осіб. В РКД у В’єтнамі не виявлено різниці у смертності або випадках смерті та інвалідності у ВІЛ-інфікованих осіб з клінічним діагнозом туберкульозного менінгіту, незалежно від того чи пацієнти отримували декаметазон або плацебо на фоні стандартного протитуберкульозного лікування. Однак, було небагато ВІЛ-інфікованих пацієнтів в цьому дослідженні і діагноз ТБ був підтверджений відомістю мікробіологічно менше ніж у 15% випадків.

До того як буде доступно більше даних, ми рекомендуємо, що у ВІЛ-інфікованих дорослих з туберкульозним менінгітом або ТБ хребта слід використовувати кортикостероїди.
NICE рекомендує стероїди для активного ТБ перикарду, проте існують обмежені дані щодо їх застосування у ВІЛ-інфікованих осіб. В невеликому РКД у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з не підтвердженим ТБ перикарду, при лікуванні стандартним режимом ХТ виявили, що преднизолон призводить до кращих результатів ніж плацебо.

Було виявлено більш швидкого розсмоктування рідини на рентгенограмі або ехограмі, оскільки тільки 38 пацієнтів мали позитивну культуру та деякі із суб'єктів могли не мати ТБ перикарду. Ці результати слід інтерпретувати з обережністю.

До тих пір, поки не будуть отримані більше даних у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ми рекомендуємо дорослим з ТБ перикарду застосовувати кортикостероїди.

Використання стероїдів показано в інших ситуаціях, включаючи їх призначення для попередження стенозу сечовидільників при ТБ нирок або збільшених лімфатичних вузлів середостіння, які спричиняють ателектаз легень, і введення ТБ пов'язаного з СіР.

Оптимальна доза кортикостероїдів в якості патогенетичної терапії невідома. Рифампіцин посилює метаболізм кортикостероїдів в печінці і таким чином знижує його плазменний кліренс.

У дорослих при туберкульозному менінгіті, найбільш часто використовують наступні кортикостероїди і дози: дексаметазон 12–16 мг в день внутрішньовенно до тих пір, поки пацієнт почне приймати препарати всередину, далі можна використовувати таблетки. Преднизолон 60 мг на день протягом трьох тижнів із зниженням дози в наступні три тижні.

В британському керівництві товариства інфекціоністів при лікуванні туберкульозного менінгіті у дорослих, рекомендують починати лікування дексаметазоном в дозі 0,4 мг/кг/добу зі зниженням дози протягом 6–8 тижнів. Більш високі дози дексаметазону не показали вищого ефекту в більшості випадків серед пацієнтів Великої Британії.

Дослідження показують, що кортикостероїди мають ризик артеріального тиску і підвищення рівня глюкози крові, що може призвести до затримки рідини в організмі. Не було відмічене підвищення рівня глюкози, але частка виникнення саркоми Капоші.

**Коментар робочої групи:** Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed.

**Протитуберкульозні препарати для застосування в особливих випадках**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ситуація</th>
<th>Рекомендації по лікуванню</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Вагітність і годування грудним молоком</td>
<td>До початку лікування жінок необхідно задавати питання, чи вони не вагітні. Крім S, ПТП І ряду (R, H, Z, E) безпечні для вживання. Лікування жінок, що хворіють на ТБ та годують немовлят груддю, здійснюється за стандартною схемою. За відсутністю бактеріовиділення такі жінки можуть продовжувати годувати груддю, мати та дитина можуть знаходитись разом.</td>
</tr>
<tr>
<td>Ураження печінки</td>
<td>Всі найбільш ефективні препарати І ряду можуть пошкодити печінку або викликати погіршення стану вже існуючих уражень. Якщо рівні АЛТ перед початком лікування більше ніж у 3 рази, треба зменшити можливість альтернативних режимів ХТ. Чим більш нестабільний та важкий стан захворювання печінки, тим менше у режимі ХТ потрібно включати гепатотоксичних препаратів (у стандартному режимі їх 3 — НРZ). Можна застосовувати наступні режими ХТ:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- у режимі мають місце 2 ПТП, що мають гепатотоксичну дію:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>9HRE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2HRES 6HR</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>6-9HRE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- у режимі має місце1 ПТП, що має гепатотоксичну дію:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2HES 10HE</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- без застосування ПТП, що мають гепатотоксичну дію:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>18-24ESO</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Ниркова недостатність | E та метаболіти Z у значній мірі виводяться нирками, тому дозу цих препаратів повинні коректуватися: рекомендований прийом 3 рази на тиждень: Z — 25 мг/кг; E — 15 мг/кг. Для пацієнтів з нирковою недостатністю у нормальних дозах S не призначається. Рекомендована доза S (за умови показань до його призначення) — 15 мг/кг 2-3 рази на тиждень під контролем медикаментозного навантаження. Необхідно зазначити, що в тій же середині жодного моменту неможливо застосовувати препарати наступного режиму ХТ: 6HRE/Z.
8. Моніторинг, дотримання режиму та завершення лікування

**Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed.**

**МОНІТОРИНГ ЗА СТАНОМ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ**

Дослідження мокротиння

<table>
<thead>
<tr>
<th>Терміни проведення дослідження*</th>
<th>Режими лікування</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>6-місячні</td>
</tr>
<tr>
<td>У кінці інтенсивної фази</td>
<td>Кінець 2 міс</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Кінець 3 міс, якщо в кінці 2 міс мазок позитивний**</td>
</tr>
<tr>
<td>Протягом підтримуючої фази</td>
<td>Кінець 5 міс**</td>
</tr>
<tr>
<td>Наприкінці лікування</td>
<td>Кінець 6 міс**</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* — виконують дві проби мазка та 1 культуральне дослідження;
** — якщо у хворого отриманий позитивний результат мікроскопії мазка, необхідно провести культуральне дослідження та ТМЧ МБТ.

**Графік моніторингу лікування хворих 1, 2, 3 категорії**

| Календар моніторингу лікування у пацієнтів з підтвердженням діагнозом туберкульозу |
|---------------------------------|------------------|
| Дози                             | До початку лікування або 0 доз | 60 доз | 90 доз | 120 доз | 180 доз | 210 доз | 240 доз |
| Хворі з новими та повторними випадками туберкульозу легень |                                |
| Бактеріоско-пія/plugins дослідження та ТМЧ МБТ | X (2 мазки) | X (2 мазки) | X (2 мазки) | X (2 мазки) | X (2 мазки) | При потребі | При потребі |
| Культуральне дослідження та ТМЧ МБТ | X (1 зразок) | X (1 зразок, якщо мазок позитивний) | X (1 зразок, якщо мазок позитивний) | X (1 зразок, якщо мазок позитивний) | X (1 зразок, якщо мазок позитивний) | При потребі | При потребі |

**Коментар робочої групи: доцільно вставити фрагмент із наступного документу: British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011**

**Моніторинг лікування у ВІЛ-інфікованих.**

Дослідження на початку лікування:
1. Кількість CD4 клітин і відсоток;
2. Аспартат- і аланін-амінотрансферази крові, білірубін, алкалінфосфатаза;
3. Креатинін крові і клубочкова фільтрація;
4. Тромбоцити;
5. Маркери крові вірусних гепатитів В і C;
6. Перед призначення етамбутолу тестування гостроти зору та кольорового зору.

ВІЛ-інфіковані пацієнти мають більше побічних реакцій на препарати, особливо ті, у яких низький рівень CD4 клітин. В подальшому при призначені АРТ та іншого лікування кожна з терапій може спричиняти гепатотоксичність.

Ми рекомендуємо повторювати визначення функції печінки через один-два тижні навіть у випадках відсутності клінічних симптомів. Пацієнти із супутніми захворюваннями печінки потребують більш ретельного моніторингу, наприклад кожні 2 тижні на початку перших двох місяців.

Більшість лікарів спостерігають пацієнтів протягом двох тижнів після початку протитуберкульозної терапії і далі щомісячно до стабілізації і 1-2 місяців після завершення лікування. Роль медичної сестри і мультидисциплінарної команди є основною в менеджменті ко-інфікованих пацієнтів.

Пацієнтам з ТБЛ, які мають продуктивний кашель після двох місяців лікування, слід повторити дослідження мокротиння методом мікроскопії і культурального дослідження на рідкому середовищі. Інтенсивна фаза має бути продовжена до отримання результатів досліджень.
Оцінка результатів стандартного лікування хворих на туберкульоз

Оцінка результатів стандартного лікування хворих на туберкульоз

Когорта — це група хворих, яким був поставлений діагноз ТБ і проведена реєстрація протягом певного періоду часу (як правило, протягом одного кварталу). Оцінка результатів лікування хворих із новими випадками ТБЛ з позитивним результатом мікроскопії мазка мокротиння служить важливим показником ефективності програми боротьби з ТБ.

Результати лікування інших груп хворих (повторне лікування, хворі із новими випадками ТБЛ з негативними результатами мікроскопії мокротиння, хворі з ПЗТБ) оцінюються за окремими когортами (рекомендації з проведення когортного аналізу результатів лікування хворих на МР ТБ див. в відповідному розділі).

Когортний аналіз — основний інструмент, який використовується для оцінки ефективності національної програми боротьби з ТБ і в яких робота НПТ проводиться ефективно, що дає можливість аналізувати накопичених досвід і приміняти його в подальшій діяльності НПТ.

Спеціаліст по ТБ на місцевому/районному рівні повинен проводити когортний аналіз результатів лікування щоквартально і в кінці кожного року. Типова когорта включає всіх хворих на ТБ, зареєстрованих протягом кварталу. Групи вперше виявлених хворих і раніше лікованих (рецидиви, після перерваного лікування, після невдалих результатів мікроскопії мокротиння) повинні аналізуватися окремо, оскільки їх характеристики і очікувані результати лікування розрізняються. Оцінка результатів лікування повинна бути проведена відразу ж після того, як останній хворий з когорти завершить призначений курс лікування.

### Результат лікування

<table>
<thead>
<tr>
<th>Результат лікування</th>
<th>Визначення</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Вилікуваний</td>
<td>Хворий, який отримав весь призначений курс лікування, з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння або культуральних тестів на початку лікування і негативними — на останньому місяці лікування та, принаймні, одному попередньому дослідженні.</td>
</tr>
<tr>
<td>Лікування завершено</td>
<td>Хворий, який отримав весь призначений курс лікування, але у якого відсутній позитивний результат мікроскопії або культурального дослідження в останній місяць лікування та, принаймні, одному попередньому дослідженні.</td>
</tr>
<tr>
<td>Невдача лікування</td>
<td>Хворий з позитивним результатом мікроскопії або культурального дослідження після прийому 120 доз лікування подовженої інтенсивної фази ХТ. Дане визначення також включає хворих з позитивним мазком на 3 місяці лікування за індивідуальною схемою полірезистентного ТБ, а також у яких виявлено штам МР ТБ в будь-який момент протягом лікування, незалежно від наявності позитивних або негативних результатів мікроскопії.</td>
</tr>
<tr>
<td>Помер</td>
<td>Хворий, який помер під час лікування, незалежно від причин смерті</td>
</tr>
<tr>
<td>Лікування перерване</td>
<td>Хворий, у якого лікування було перерване на 2 місяці підряд або більше</td>
</tr>
<tr>
<td>Вибув</td>
<td>Хворий переведений у другий регіон та результати його лікування невідомі</td>
</tr>
<tr>
<td>Успішне лікування</td>
<td>Успішне лікування визначається як загальна кількість пацієнтів з завершеними курсами лікування («вилікуваний» та «лікування завершено»)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

1 Ці визначення стосуються хворих на ТБЛ з позитивними та негативними результатами мікроскопії мокротиння, а також хворих на ПЗТБ. Результати лікування цих груп пацієнтів оцінюються окремо
2 Дослідження мокротиння не проведено або результати його невідомі
3 Тільки стосовно хворих з негативними результатами мікроскопії та позитивними культуральними дослідженнями

Дані про результати аналізу представляються у формі квартальних звітів. По завершенні розгляду звітів на районному рівні вони цоквартально подаються в органи охорони здоров'я рівнів уряду. Регіональний співробітник програми боротьби з ТБ, будучи посередником, перевіряє правильність, повноту і відповідність представленних у звітах даних, після чого складає звіт за результатами когортного аналізу хворих з позитивними результатами мікроскопії мазка мокротиння в регіоні і представляє цей звіт в центральний підрозділ НПТ. У свою чергу, центральний офіс НПТ зводить дані когортних звітів про хворих з позитивною мікроскопією, проводить відповідний аналіз цих даних та інформує персонал НПТ про результати.

Дії при перериванні лікування туберкульозу

Якщо хворий не прийшов у призначений день для прийому препаратів, працівники НПТ повинні вийти на контакт з цим хворим протягом доби при лікуванні хворого в інтенсивній фазі і протягом тижня, якщо хворий проходить лікування на підтримуючій фазі ХТ. Для того щоб вийти на контакт з хворим, можна скористатися заготовленою заздалегідь інформацією про його місцезнаходження. Важливо також встановити причину недотримання хворим запропонованого режиму лікування і вжити у зв'язку з цим необхідні заходи, щоб лікування було продовжено.
При веденні хворих, що допускають перерви в лікуванні, слід враховувати кілька факторів, кожен з яких може вимагати певних запобіжних заходів і, можливо, призначення додаткового лікування:

• у хворого після перерви виявлені позитивні результаті мікроскопії мокротиння або культурального до-слідження;
• хворий мав перерву в інтенсивній фазі, а не на підтримуючій фазі ХТ;
• хворий мав перерву на початку підтримуючої фази, а не в кінці лікування;
• хворий мав тривалу за часом перерву в лікуванні;
• у хворого встановлено ослаблений імунітет (ВІЛ-інфекція та інші причини);
• у хворого до перерви було встановлено низьку прихильність до лікування;
• у хворого виявлено МР ТБ або підозра на наявність медикаментозної резистентності.

Слід проводити культуральні дослідження і ТМЧ після повернення до лікування тих хворих, які відповідають визначенню, «лікування перервано» (перерва більше 2 місяців підряд). Якщо можливості лабораторної служби дозволяють, слід проводити культуральні дослідження і ТМЧ МБТ і в інших хворих після перерви в лікуванні.

Ведення хворих, які перервали лікування

<table>
<thead>
<tr>
<th>Тривалість лікування</th>
<th>Тривалість перерви</th>
<th>Брати мазок</th>
<th>Результат аналізу</th>
<th>Зареєструвати знову як</th>
<th>Лікування</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Менше 1 місяця</td>
<td>Менше 2 тижнів</td>
<td>Hi</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2–8 тижнів</td>
<td>Hi</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
</tr>
<tr>
<td>Більше 8 тижнів</td>
<td>Так</td>
<td>Позит.</td>
<td>випадок, відповідно до попередньої реєстрації</td>
<td>Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Негат.</td>
<td>випадок, відповідно до попередньої реєстрації</td>
<td>Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1–2 місяці</td>
<td>Менше 2 тижнів</td>
<td>Hi</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2–8 тижнів</td>
<td>Так</td>
<td>Позит.</td>
<td>1 додат. місяць Ф за категорією, в якій хворий знаходився</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Негат.</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Більше 8 тижнів</td>
<td>Так</td>
<td>Позит.</td>
<td>ЛПП</td>
<td>Почати лікування за 2 кат. для хворих 1 і 3 кат. Хворих 2 кат. переглянути та зробити ТМЧ</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Негат.</td>
<td>Рішення приймає лікарd</td>
<td>Клінічне рішення на індивідуальній основіc</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Більше 2-х місяців</td>
<td>Менше 2 тижнів</td>
<td>Hi</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2–8 тижнів</td>
<td>Так</td>
<td>Позит.</td>
<td>–</td>
<td>Почати знову лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Негат.</td>
<td>–</td>
<td>–</td>
<td>Продовжувати лікування за категорією, в якій хворий знаходився</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Більше 8 тижнів</td>
<td>Так</td>
<td>Позит.</td>
<td>ЛПП</td>
<td>Почати лікування за 2 кат. для хворих 1 і 3 кат. Хворих 2 кат. переглянути та обстежити у ТМЧ</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Негат.</td>
<td>Рішення приймає лікарd</td>
<td>Клінічне рішення на індивідуальній основіc</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

a Хворий повинен отримати всі 60 доз ПТП в інтенсивній фазі лікування. Наприклад, хворий повинен продовжити курс лікування, протягом якого до перерви він приймав ліки 1 місяць (30 доз). Значить, після поновлення лікування він повинен прийняти ще 30 доз протягом 1 місяця Ф, а потім перейти до підтримуючої фази лікування.
b Хворий, який повинен «почати знову» лікування, починає курс лікування з самого початку.
c Клінічне рішення на індивідуальній основі — перереєстрація, продовження лікування або відмова від подальшого лікування.
d Перереєстрація залежить від вибраної лікувальної тактики.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарати</th>
<th>Побічні реакції</th>
<th>Методи реєстрації побічних ефектів</th>
<th>Методи корекції</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Часті</td>
<td>Рідкі</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>H</td>
<td>Запаморочення, головний біль, ейфорія, порушення сну, парестезії, периферичні неврити, психози, серцебіття, порушення функції печінки, гепатит, алергічні реакції (єозинофілія, дерматит)</td>
<td>Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, огляд невропатолога</td>
<td>При вираженій реакції відміна препарату або заміна на фітивазид або флуренізид. Призначення дезінтоксикаційної терапії, вітамінотерапії (перш за все вітаміну B6), гепатопротекторів, зменшення дози ізоніазиду, перехід на інтермітуючий прийом</td>
</tr>
<tr>
<td>R</td>
<td>Диспепсичні явища (біль в животі, нудота, блювота, втрапа апетиту), гепатотоксичні реакції (у тому числі медикаментозна лихоманка), гостра ниркова недостатність, міалгії, артралгії, гематологічні порушення, анафілактичні реакції</td>
<td>Огляд і опитування хворого, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові</td>
<td>Припинити прийом у разі анафілактичного шоку, гострої ниркової недостатності. Тимчасово припинити прийом гепатотоксичних реакціях. Гепатопротоптерапія при гепатотоксичних реакціях, гепатиті. Антигістамінна терапія при алергічних реакціях</td>
</tr>
<tr>
<td>Z</td>
<td>Диспепсичні явища (нудота, анорексія, блювота), почервоніння шкіри</td>
<td>Гепатит, артралгія, алергічні реакції (дерматит, єозинофілія)</td>
<td>Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові</td>
</tr>
<tr>
<td>E</td>
<td>Ретробульбарний неврит, погіршення гостроти зору, крововилив у сітківку, запаморочення, головний біль, парестезії, диспепсичні явища, утруження виділення харкотиння, підвищення його в'язкості</td>
<td>Ретробульбарний неврит, погіршення гостроти зору, крововилив у сітківку, запаморочення, головний біль, парестезії, диспепсичні явища, утруження виділення харкотиння, підвищення його в'язкості</td>
<td>Огляд і опитування хворого. Огляд окуліста, невропатолога</td>
</tr>
<tr>
<td>S</td>
<td>Шум та давін у вухах, похіпеншення слуху</td>
<td>Нефрозитичність, хідка хода, запаморочення, ністагм, нерезистентність у позі Ромберга, підвищення артеріального тиску</td>
<td>Огляд і опитування хворого, аудіометричний контроль та контроль функції вестибулярного апарата, аналіз сечі</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Коментар робочої групи: Treatment of tuberculosis: guidelines — 4th ed.**

**Симптомний підхід до побічних ефектів протитуберкульозних препаратів**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Побічний ефект</th>
<th>Ліки, що викликають цю реакцію</th>
<th>Лікування</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Легкий</td>
<td>Продовжувати прийом ТБ препаратів, можна зменшувати дозу ПАСК, протіонаміду, циклосерину</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Анорексія, блювота, болі у животі</td>
<td>Z, R, H</td>
<td>Препарати приймаються з невеликою кількістю їжі чи перед сном. Симптоматичне лікування. При збереженні або підсиленні симптомів — віднести до тяжких та відправити пацієнта до вузького спеціаліста</td>
</tr>
<tr>
<td>Біль у суглобах</td>
<td>Z</td>
<td>Аспірин, не стероїдний противізапальний препарат, парацетамол</td>
</tr>
<tr>
<td>Периферична нейроропатія (відчуття сонімінії у стопах, поколювання у руках та ногах)</td>
<td>H</td>
<td>Піридоксин (В6) 50-100 мг/день</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Ведення пацієнтів зі шкірними побічними реакціями
Якщо у пацієнта з'являється свербіж шкіри і для цього не існує іншої причини, спробуйте застосувати симптоматичне лікування антигістамінними препаратами та продовжуйте лікування. Однак якщо з'являється висипка на шкірі, необхідно припинити вживання ПТП. Після того, як зникнуть побічні реакції, ПТП поступово вводять знову, починаючи з тих, які найменш вірогідно викликали таку реакцію (наприклад, ізоніазид). Розпочніть з невисокої дози і поступово збільшуйте протягом 3-х днів. Ця процедура повторюється з додаванням щоразу одного препарату.

Ведення гепатиту, викликаного прийомом протитуберкульозних препаратів
Якщо у пацієнта під час лікування розвивається гепатит, його причиною може бути як протитуберкульозне лікування, так і щось інше. Важливо виключити інші можливі причини до того, як буде встановлено, що це гепатит, викликаний ПТП. Після того, як зникне гепатит, ПТП поступово вводять знову, по одному кожного разу. Вибір альтернативних режимів ХТ залежить від того, який саме препарат став причиною гепатиту. Якщо в результаті гепатиту з'являється клінічна жовтяниця, рекомендується не вживати піразинамід. Запропонований режим складається з інтенсивної фази — 2 місяці SHE щодня і 10 місяців підтримуючої фази NE (2 SHE/10 HE).

Якщо не можна застосовувати ізоніазид, потрібно розглянути можливість призначення 6-9 місячного курсу лікування зі зміною режиму ХТ.

Профілактика побічних реакцій на протитуберкульозні препарати
Можна запобігти виникненню деяких побічних ефектів, наприклад, периферичної невропатії, що виникає в результаті прийому ізоніазиду. Ця реакція може бути присутньою у вагітних жінок та у ВІЛ-інфікованих пацієнтів,
у зловживаючих алкоголем, а також тих, хто погано харчується, хворих на діабет та хронічні ураження печінки. Ці пацієнти повинні одержати профілактичне лікування пирідоксином, 20-40 мг на день, разом з прийомом ПТП.


Медикаментозні взаємодії

Переважна більшість взаємодій між ВААРТ та протитуберкульозною терапіями відбувається через індукцію чи інгібування метаболічних ферментів (ензимів) в печінці та кишечнику. Найбільш важлива ферментна система — це система цитохрому Р-450 (CYP450). Ізоморфформа CYP3A4 метаболізує багато лікарських препаратів, включаючи інгібітори протеаз (PIs) та ненуклеоїдні інгібітори зворотної трансферації (NNRTIs). Рифаміцин є потужним (сильнодіючим) індуktorом CYP3A4 і відповідно має важливу клінічну взаємодію з інгібіторами протеаз та ненуклеоїдними інгібіторами зворотної трансферації. Серед усіх препаратів Рифаміцин є найбільш потужним індуktorом CYP3A4. Рифампентін є найменш потужним індуktorом, а Рифабутін в набага-то меншій мірі ніж Рифампіцин. В меншій ступені, Рифампіцин також індукує активність СУР2C19 та СУР2D. Рифампіцин також підвищує активність кишкового лікарського транспортеру P-протеїну (PgP), який сприяє абсорбції (всмоктуванню), розподілу та елімінації інгібіторів протеаз (PIs).

Ефект індукції ферментів завжди має мінімум 2 тижні з моменту призначення Рифампіцину, становлячись максимальним та триваючи, як мінімум 2 тижні після відмивання Рифампіцину. Якщо відбувається початок чи зміна АРТ, триваючий ефект індукції ферменту бути взяті до уваги.

Рифабутін ізменшує потужність індуktorу CYP3A4, ніж Рифампіцин. На противагу Рифампіцину, він також є субстратом ферментів. Як наслідок будь-які інгібітори CYP3A4 будуть підвищувати концентрацію Рифабутіну, проте вони не мають ніякого ефекту на метаболізм Рифампіцину. Більшість інгібіторів протеаз (PIs) є інгібіто-рами CYP3A4 і, при використанні Рифабутіну, сироваткова концентрація рифабутіну його метаболітів може підвищитися, викликаючи токсичність.

Ненуклеоїдні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs), головним чином, відомі як те, що позбавлені до-створівчих клінічних взаємодій з Рифампіцином. Теоретично, для них не характерно суттєвих взаємодій з ПТП і ряду. Декілька даних досліджень, які доступні для нещодавно відкритих антиретровірусних препаратів. Інгібітор CCR5 марафірок, взаємодіє з Рифампіцином, як і інгібітори інтеграції ралтегравір та елвітегравір.

Складність медикаментозних взаємодій вимагає високої компетенції при використанні АРВ та протитуберкульо-льоної терапії. Варто відмітити одну специфічну взаємодію: метаболізм глукокортикостероїдів прискорюється (такого як преднизолон) рифампіцином, що вимагає збільшення їх дози. Доза глукокортикостероїдів має бути підвищена приблизно на 50% при використанні Рифампіцину і на 33% при використанні Рифабутіну.

Рифампіцин та ненуклеоїдні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs)

Рифампіцин та ефавіренц

Декілька досліджень показали зниження рівня ефавіренцу на 20–30% при його застосуванні з рифампіци-ном. Існує недостатньо однозначних даних відносно адекватних доз ефавіренцу з рифампіцином, в значній мірі тому, що деякі результати клінічних досліджень є суперечливими. Жодне РКД не виявило корелляції з вагою пацієнта, фармакокінетики та ефективності лікування.

Ми вважаємо, що первинно важливо досягти адекватного рівня ефавіренцу для уникнення розвитку медика-ментозної резистентності. Використання підвищеного рівня ефавіренцу має низький ефект для відповідних доз ефавіренцу. Ефект індукції ферментів займає як мінімум 2 тиждень після призначення Рифампіцину, становлячись максимальним та триваючи, як мінімум 2 тижні після відмивання Рифампіцину. Якщо відбувається початок чи зміна АРТ, триваючий ефект індукції ферменту бути взяті до уваги.

Рифабутін ізменшує потужність індуktorу CYP3A4, ніж Рифампіцин. На противагу Рифампіцину, він також є субстратом ферментів. Як наслідок будь-які інгібітори CYP3A4 будуть підвищувати концентрацію Рифабутіну, проте вони не мають ніякого ефекту на метаболізм Рифампіцину. Більшість інгібіторів протеаз (PIs) є інгібіто-рами CYP3A4 і, при використанні Рифабутіну, сироваткова концентрація рифабутіну його метаболітів може підвищитися, викликаючи токсичність.

Ненуклеоїдні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTIs), головним чином, відомі як те, що позбавлені до-створівчих клінічних взаємодій з Рифампіцином. Теоретично, для них не характерно суттєвих взаємодій з ПТП і ряду. Декілька даних досліджень, які доступні для нещодавно відкритих антиретровірусних препаратів. Інгібітор CCR5 марафірок, взаємодіє з Рифампіцином, як і інгібітори інтеграції ралтегравір та елвітегравір.

Складність медикаментозних взаємодій вимагає високої компетенції при використанні АРВ та протитуберкульоної терапії. Варто відмітити одну специфічну взаємодію: метаболізм глукокортикостероїдів прискорюється (такого як преднизолон) рифампіцином, що вимагає збільшення їх дози. Доза глукокортикостероїдів має бути підвищена приблизно на 50% при використанні Рифампіцину і на 33% при використанні Рифабутіну.
Необхідно ясно дати зрозуміти пацієнтам, що можливо їм знадобиться додаткові 200 мг ефавіренцу в доповнення до Атріпли.

Рифампіцин та невірапін

Рифампіцин та невірапін широко використовуються в країнах з обмеженими ресурсами, тому що вони дешеві та легко/абсолютно доступні. Деякі дані показують, що рифампіцин знижує рівні невірапіну на 20–55%.

ВООЗ пропонує, що для невірапіну не потрібно ніякого «вступного періоду», якщо пацієнт вже отримує рифампіцин — але вони не дають рекомендацій щодо оцінки цієї стратегії.

Для подолання проблеми низького рівня невірапіну при застосуванні рифампіцину, одне дослідження застосовує 400 мг невірапіну як початкову дозу, підвищуючи до 600 мг. Фармакокінетика була задовільна, але був високий рівень гіперчувствів до невірапіну у період підвищення його дози.

Два когортні дослідження показали високі рівні вірусної супресії ВІЛ стандартними дозами невірапіну та рифампіцину. Проте, в нещодавньому дослідженні 1283 пацієнтів, які розпочали ВААРТ на фоні рифампіцину, 209 осіб невірапіном та 1074 ефавіренцом, рівень вірусної невдачі був вищий з СШ 2,9 (ДІ 95%) в групі з невірапіном проти групи ефавіренцу або без протитуберкульозного лікування.

Ми рекомендуємо, що якщо існують альтернативи, рифампіцин не повинен бути в комбінації з невірапіном. Якщо немає альтернатив для використання рифампіцину з невірапіном, то повинні використовуватися звичайні дози і проведений терапевтичний лікарський моніторинг (TDM).

Рифампіцин та етравірин

Не має жодних даних та не проведено жодних досліджень. Існує думка що вони не повинні сумісно призначатися.

Рифампіцин та рилпівірин

Рифампіцин знижує до 90% рівень рилпівірину в плазмі крові, таким чином дані препарати не повинні призначатися сумісно.

Рифабутін та ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NNRTIs)

Рифабутін та ефавіренц

Якщо рифабутін призначається сумісно з ефавіренцем, доза рифабутіну повинна бути підвищена до 450 мг/добу, через індукуючий ефект ефавіренцу, який знижує площу під кривою рифабутіну на 38% за даними одного невеликого дослідження.

Рифабутін та невірапін

Сумісне введення з невірапіном призводить до підвищення площі під кривою рифабутіну (17%) та мінімальної концентрації (Cmin) (28%) та без змін в максимальній концентрації (Cmax). Вплив на фармакокінетику невірапіну не суттєвий. Через високу міжсуб'єктну варіабельність, деякі пацієнти можуть бути в групі ризику відносно до рівнів токсичності рифабутіну. Вірогідно, рифабутін та невірапін може призначатися сумісно без регулювання доз кожного препарату, але необхідно більше доказів перед тим як ця стратегія може бути рекомендована.

Рифабутін та нові ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NNRTIs)

Рифабутін може бути призначений з етравірином без корекції доз.

Рифабутін знижує рівень рилпівірину в плазмі крові на 50%, тому якщо обидва препарати призначаються, доза рилпівірину повинна бути подвоєна.

Рифампіцин та ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NNRTIs)

Рифампіцин спричиняє зниження на 75–95% плазмового рівня інгібіторів протеаз окрім ритонавіру. Таке зниження призводить до втрати антивірусної активності режимів, які включають інгібітори протеаз, і як результат появляється антиретровірусна резистентність.

Оскільки ритонавір сам є інгібітором CYP3A4, він може використовуватися в комбінації з рифампіцином, коли призначений в повній дозі — 600 мг двічі на добу. Однак, така висока доза ритонавіру погано переноситься та рідко використовується.

Бустерні інгібітори протеаз

Більшість пацієнтів отримують інгібітори протеаз з низькими дозами ритонавіру (100 чи 200 мг/добу), користуючись їх самостійним ферментним-інгібуванням. Ритонавір підвищує концентрацію інших інгібіторів протеаз, дозволяючи застосовувати більш переносимі дози.

Саквінавір/ритонавір

Доза 400 мг двічі на день ритонавіру з 400 мг саквінавіром використовувалася з рифампіцином з допустимою фармакокінетичною інгібіторів протеаз. При дослідженні ВІЛ-позитивних пацієнтів, які отримували протитуберкульозну терапію із включенням рифампіцину та отримували саквінавір 1600 мг з ритонавіром 200 мг на добу, рівні саквінавіру були недекватні.

Проведене вивчення фармакокінетики у здорових волонтерів, які отримували саквінавір/ритонавір та рифампіцин, показало тяжку гепатотоксичність. Підвищення рівнів трансаміназ спостерігалося більше, ніж в 20 раз вище норми.

Таким чином, саквінавір/ритонавір не рекомендується застосовувати з рифампіцином.
Лопінавір/ритонавір

Дані відносять взаємодії рифампіцину зі стандартними дозами лопінавіру/ритонавіру пропонують, що низькі дози ритонавіру не компенсують індукуючий ефект рифампіцину на метаболізм лопінавіру.

Розповсюджена стратегія в країнах, що розвиваються, для пацієнтів з невдачою застосування ненуклуозидних інгібіторів зворотньої транскриптази, у яких виник ТБ, — це призначення лопінавір/ритонавір з підвищеннями дозами ритонавіру. Як тільки доза ритонавіру була підвищена до 400 мг/добу на день, концентрація лопінавіру ставала адекватною у 9 із 10 пацієнтів, але спостерігалася висока частота підвищення трансаміназ, ліпідів та шлунково-кишкової токсичності.

Вивчення фармакокінетики на здорових волонтерах нагадувало вивчення саквинавіру та було рано обмежено через високу частоту трансаміназ.

Атазанавір/ритонавір

Нещодавно дані досліджень запропонували, що атазанавір з чи без посилення ритонавіром мав неблагоприємну фармакокінетику при призначенні сумісно з рифампіцином, внаслідок зниження концентрації атазанавіру на > 80%.

Тіпранавір/ритонавір

Рифампіцин знижує концентрацію триптонавіру на 80%.

Дуранавір/ритонавір

Взаємодія між дуранавіром та рифампіцином ще не досліджена. Відповідно до інших інгібіторів протеаз, на теперішній час не рекомендується сумісно застосовувати рифампіцин з дуранавіром.

Рифабутін та інгібітори протеаз

Небустерні інгібітори протеаз

Рифабутін може бути призначенний з небустерними інгібіторами протеаз за винятком саквинавіру, хоча вони рідко використовуються на практиці. Співвідношення між індукцією рифабутіну та інгібуванням інгібіторів протеаз на CYP3A4 говорить про те, що доза рифабутіну повинна бути знижена з 300 до 150 мг/добу для уникнення гепатотоксичності.

Бустерні інгібітори протеаз

Якщо інгібітори протеаз використовуються з низькими дозами бустерного ритонавіру віру, доза рифабутіну повинна бути знижена до 150 мг на 150 мг/добу для уникнення гепатотоксичності. Якщо інгібітори протеаз використовуються з низькими дозами бустерного ритонавіру віру, доза рифабутіну повинна бути знижена до 150 мг на 150 мг/добу для уникнення гепатотоксичності.

Рифампіцин інгібітори протеаз

Ми не рекомендуємо застосовувати комбінації інгібіторів протеаз/ритонавіру з рифампіцином. Якщо можливо, ВААРТ слід скоригувати, щоб уникнути призначення інгібіторів протеаз. Якщо у ВААРТ є вкрай необхідним застосування інгібіторів протеаз, то повинен призначенняться рифабутін замість рифампіцину.

Рифампіцини з інтегрази

Ралтегравір метаболізується ферментом UGT1A1 в процесах глюкоронідації. Рифампіцин є індуктором UGT1A1 і таким чином знижує рівень ралтегравіру приблизно на 60%. Оскільки антивірусна активність ралтегравіру проявляється при застосуванні ралтегравіру в дозі 200 мг двічі на добу і вона подібна до рекомендованої дози (400 мг двічі на добу), більш ранні рекомендації застосовували стандартні дози ралтегравіру в комбінації з рифампіцином. Існує принаймні одне повідомлення про невдачу ралтегравіру при застосуванні в такому режимі.

Подальше вивчення фармакокінетики показало, навіть при подвоєнні дози ралтегравіру до 800 мг двічі на добу, мінімальна концентрація (С trough) ралтегравіру знаходиться на нижньому кінці діапазону мінімальної концентрації, що показали клінічні випробування ралтегравіру без рифампіцину. З цього слідує, що для ралтегравіру більш важливий показник «площа під кривою» 24 години, ніж мінімальна концентрація препарату у дослідженні фармакокінетики та фармакодинаміки препарату, і таким чином доза 800 мг двічі на добу може бути адекватною.

Так як існує невеликий клінічний досвід комбінації таких доз, таку комбінацію варто уникати при наявності альтернатив.

Елвітегравір метаболізується ферментом CYP3A4 і не повинен призначенняться з рифампіцином.

Дослідження щодо застосування комбінацій з елвітегравіром пропонують призначення стандартних доз ралтегравіру та рифабутіну.

108
Рифаміцини та антагоністи CCR5
Маравірок метаболізується CYP3A4 і рифампіцин знижує його рівень. Використання маравірку з рифампіцином не рекомендується, особливо з іншим ферментним індуктором еfavіренцом. Якщо ж все таки вони призначаються, вони мають використовуватися з обережністю і доза маравірку повинна бути подвоєна до 600 мг двічі на добу. Немає даних відносно взаємодій з рифабутіном, але припускають, що концентрація маравірку буде адекватною і таким чином маравірок може використовуватися в стандартних дозах з рифабутіном.

Рифаміцин та енфувіртід
Не виявлено суттєвих взаємодій між рифаміцинами та енфувіртідом.

Ізоніазид
Фармакокінетика чи клінічна взаємодія між ізоніазидом та АРВ препаратами не були широко дослідженні. Дослідження in vitro показали, що ізоніазид є слабким інгібітором CYP3A4. При використанні ізоніазиду сумісно з рифаміцином (індуктором), інгібуючий ефект ізоніазиду нівелюється.

Режими, які позбавлені рифаміцину
Ко-інфекція ТБ/ВІЛ може лікуватися режимами, які виключають наявність рифаміцину, але вони малоефективні та супроводжуються високою частотою рецидивів. Вони мають бути розглянуті у пацієнтів з тяжкими токсичними реакціями від рифаміцину, де десенсібілізація та повторне введення останнього супроводжувалося невдачею, або у тих пацієнтів, МБТ яких має резистентність до рифаміцину. Існує огляд літератури щодо міжмедикаментозних взаємодій між протитуберкульозними режимами ХТ, які позбавлені рифаміцину, та АРВ препаратами.

Поєднання токсичних ефектів антиретровірусної та протитуберкульозної терапії
Побічні реакції широко розповсюджені серед пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, особливо якщо вони паралельно знаходяться на ВААРТ. Висип, лихоманка, гепатити — поширені побічні ефекти ПТП, особливо для рифампіцину, ізоніазиду та піразінаміду. Ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази та ко-тримоксазол викликають аналогічні побічні реакції. Сумісне призначення цих препаратів призводить до труднощів клінічного прийняття рішення щодо їх введення, особливо якщо побічні реакції від ВААРТ чи протитуберкульозної терапії розвинулися одночасно. У дослідженні, проведенному у південно-східній Англії, було зафіксовано всього 167 епізодів побічних ефектів у 99 (54%) з 183 пацієнтів, для яких дані терапії були доступні. Побічні реакції призводили до припинення чи перерв у від 2/3 випадків. При порівнянні з ВІЛ-негативними пацієнтами з ТБ, більш високий рівень серйозної токсичності (ІІІ/IV рівень) був виявлений у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, але не виявлено різниці в групах щодо перерв в лікуванні ТБ.

Коментар робочої групи: Забезпечення антиретровірусної терапії хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (згідно з рекомендаціями ВООЗ)

1. АРТ необхідно призначати всім хворим на ТБ, що живуть з ВІЛ, незалежно від числа клітин CD4 (нагальна рекомендація, низька якість наукових даних).
2. Протитуберкульозне лікування необхідно починати першим, а потім якомога швидше починати АРТ (протягом 8 перших тижнів лікування) (нагальна рекомендація, середня якість наукових даних).
3. Ефавіренц повинен використовуватися в якості пріоритетного ненуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази у пацієнтів, які розпочали АРТ в період лікування ТБ (нагальна рекомендація, висока якість наукових даних).

Коментар робочої групи: British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011
Гепатотоксичність
Гепатотоксичність найбільш розповсюджена та потенційно небезпечна побічна реакція. Вона визначається якщо:
• рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) чи аланінамінотрансферази (АЛТ) > 3 від верхньої межі норми при наявності симптомів, чи
• рівень АСТ чи АЛТ > 5 від верхньої межі норми при відсутності симптомів.

Інші випадки гепатитів, такі як поєднання медикаментозного та вірусних гепатитів, повинні бути дослідженні.
Гепатотоксичность может быть спровоцирована большим количеством лекарственных препаратов при лечении ТБ у ВИЛ-положительных пациентов, таких как, например, ацетониды, макролиды, а также не всегда гепатотоксичность зависит от типа и дозы используемых препаратов. Високая частота побочных реакций зависит от типа и дозы используемых препаратов.

Гепатотоксичность вызванная изониазидом у общей популяции и возрастает с возрастом, в 0,3% у пациентов младше 35 лет и в 2,3% у пациентов старше 50 лет. Она более распространена для лиц, злоупотребляющих алкоголем, и при инфекции вирусом гепатита С, а также у лиц, принимавших стрептомицин. Высокая частота побочных реакций вызвана изониазидом у ВИЛ-положительных пациентов, в отличие от ВИЛ-негативных групп, из-за которых ожидало схоже результаты.

Итак, доследование показало, что гепатотоксичность у ВИЛ-положительных лиц, характеризуется повышенной частотой побочных реакций, чем у ВИЛ-негативных.

Рекомендации по ведению пациентов:
I. Необходимо прекращать все потенциально гепатотоксичные препараты, включая изониазид, рифампицин, пиразинамид, ARV препараты и ко-тримоксазол.
II. Обследовать пациента на маркеры крови вирусных гепатитов A, B и C.
III. Исключить другие причины гепатотоксичности, включая алкоголь.
IV. Учитывая, что лекарственное лечение гепатитов может требовать длительного времени, необходимо идентифицировать и корректировать терапию, которая была включена в ВИЛ-положительные пациенты, которые, возможно, имели некоторые из вышеуказанных факторов риска.
V. Частота побочных реакций в одноковой группе ВИЛ-положительных пациентов составила 26%, в отличие от 3% в ВИЛ-негативных группах.
VI. Если препараты не могут быть восстановлены или заведомо опасны для жизни, следует использовать альтернативные режимы.

Сопутствующие заболевания печени
Все пациенты должны быть обследованы на активные вирусные гепатиты B и C. Наиболее высокий риск для гепатотоксичности у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени, как изониазид, рифампицин.

Изогенезид и рифампицин не являются безопасными препаратами в короткосрочных режимах противотуберкулезной терапии и могут вызывать гепатотоксичные реакции, включая ухудшение функции печени в клинических исследованиях. Несмотря на доследование, врач должен быть осторожным при назначении препаратов, которые могут вызывать гепатотоксичность.

При развитии гепатотоксичности может быть введено изониазид или рифампицин. Однако, это должно быть подтверждено результатами исследований.

Шлунково-кишечные расстройства
Епигастральный биб, нудота, блювання особенно в персонах, у которых не проводятся соответствующие исследования. Язвы и геморрагия, которые могут возникнуть в результате использования препаратов, могут быть устранены путем изменения режима приема пищи, включая:
• приматы препараты перед едой (за исключением доз рифампицина ниже 600 мг/добу); еда нарушает или снижает всасывание изониазида и рифампицина, но эффект снижается с малым клинически значимым
• зменим час дозирования; включать в режим препараты, которые не являются комбинированный режим терапии, таких как рифабутин, этиамбутол, пиразинамид и фторхинолоны. Пациенты с риском развития гепатотоксичности или побочных реакций должны быть обследованы на наличие других факторов риска, таких как злоупотребление алкоголем, гепатит С, стрептомицин.

110
Периферична нейропатія

Нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (NRTIs) диданозин (ddI) та d4T викликають периферичну нейропатію, а також виникає додаткова токсичність ізоніазиду, якщо він використовується з d4T. У пацієнтів, які вже отримують цей АРВ препарат, якщо можливо, повинна бути знайдена альтернатива ізоніазиду.

Всім пацієнтам, які отримують ізоніазид, повинен бути призначений ізоніазид в добовій дозі 10 мг. При виникненні периферичної нейропатії доза піридоксину має бути підвищена до 50 мг тричі на добу.

Рекомендації

d4T не повинен використовуватись як складова ВААРТ режиму, якщо відбувається одночасне призначення ізоніазиду. У пацієнтів при ВААРТ із країн з обмежені ресурсами, де d4T широко використовується на початку терапії, повинні бути проведені альтернативні ізоніазид.

Висип

Висип, як правило, помірний або середнього ступеня тяжкості і виникає переважно в перші 2 місяці лікування. Його треба усувати подібним шляхом, як і усунення висипу у реакціях гіперчутливості від невірапіну. Висип середнього ступеня тяжкості без ураження слизових оболонок може лікуватись симптоматично. Більш розповсюджений та прогресуючий висип, який супроводжується системними симптомами, вимагає відміни всіх препаратів та після одуження обережного повторного введення препаратів відповідно до протоколу.

Абсорбція препаратів

У ВІЛ-інфікованих повідомлялося про мальабсорбцію всіх ПТП І ряду, а також етіонаміду та циклосерину. Також, всмоктування препаратів може знижуватися у пацієнтів з низьким рівнем CD4-клітин через ентеропатію, зумовлену ВІЛ та ВІЛ-асоційованими захворюваннями стравоходу. Субтерапевтична плазменна концентрація може призвести до вірусові та нерозуміння релевантності. Хоча деякі дослідження показують низькі рівні пікова концентрації рифампіцину і етамбутолу, рівно як і низького «площі під кривою» в порівнянні з контрольними, інші дослідження показують, що рифампіцин добре всмоктується у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, включаючи хворих на СНІД, чи у яких розвинулася діарея. Декілька досліджень демонструють кореляцію між невдачею лікування і низькою абсорбцією.

Терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) протитуберкульозних препаратів

Терапевтичний лікарський моніторинг (TDM) протитуберкульозних препаратів може бути доречним для інгібіторів протеаз (PIs) та ненуклео-зидних інгібіторів зворотньої транскриптази (NNRTIs), особливо коли режими комлексні, коли відсутня доступна інформація щодо фармакокінетики та коли виникає вірусологічна невдача.

Коли розпочинати ВААРТ

Оптимальний час для початку VAARPT у ко-інфікованих ТБ/ВІЛ-інфекцією пацієнтів стає більш очевидним. Дані проспективних досліджень в країнах, що розвиваються, допомагають відповісти на це запитання. Наданши важливе значення цій області, ми намагалися забезпечити деяку прагматичну настанову.

Лікарі мають знати, що ВААРТ, яка включає токсичність, побічні ефекти, СІР, хворобу та взаємодію, включає необхідність моніторингу плазменних концентрацій препаратів та кількість СD4 клітин. ВААРТ може бути доступним у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та у пацієнтів з інфікуваннями, але необхідно враховувати, що це може призвести до розвитку резистентності до різних препаратів. Необхідно також враховувати, що вірусологічна невдача може призвести до підвищення рівня вірусів та розвитку резистентності.

ВІЛ-інфіковані пацієнти з кількістю СD4 клітин > 350 кл/мл мають низький ризик прогресії ВІЛ чи смерті протягом наступних 6 місяців протитуберкульозного лікування, в залежності від віку та вірусного навантаження.
Необхідно постійно здійснювати моніторинг кількості CD4 клітин у таких пацієнтів, і можна утриматися від АРВ терапії протягом короткокрокового курсу протитуберкульозного лікування.

У Великобританії більшість пацієнтів з ТБ мають низький рівень CD4, як правило <100 кл/мл. У таких пацієнтів ВААРТ покращує виживаність, але вона може бути укладена СІР чи медикаментозною токсичністю. Дані дослідження вказують на те, що при рівні CD4 <100 кл/мл існує ризик виникнення, у короткі строки, подальших СНІД-індикаторних захворювань, та високий ризик смертності. В таких випадках ВААРТ повинна бути розпочата, як тільки стане можливою. Деякі лікарі перед призначенням ВААРТ віддають перевагу почекати до 2-х тижнів після початку протитуберкульозного лікування, це дає можливість діагностувати та усунути будь-яку ранню токсичність та проблеми з прихильністю.

• Рандомізоване дослідження (SAPIT study) порівняло дві групи, які розпочали ВААРТ протягом протитуберкульозного лікування (одна група розпочала ВААРТ протягом 4 тижнів з моменту початку протитуберкульозного лікування; інша група — протягом 4 тижнів після завершення інтенсивної фази протитуберкульозного лікування) з контрольною групою, якій не призначали ВААРТ до завершення протитуберкульозного курсу ХТ. Дані показали, що затримка в призначенні ВААРТ до завершення курсу протитуберкульозного лікування асоціюється з достовірним зростанням смертності, навіть якщо рівень CD4 становив >200 кл/мл, але були зафіксовані декілька клінічних випадків. Ми не знаємо, чи шестеро пацієнтів із 86, які померли, мали ТБ та їх рівень CD4>200 кл/мл на момент смерті (в цьому SAPIT study).

• Наступні неопубліковані дослідження важливих даних показали, що пацієнти з рівнем CD4 <50 кл/мл, які розпочали ВААРТ протягом перших 4 тижнів від початку протитуберкульозної терапії, мали на 68% нижчий ризик подальшого розвитку СНІД-асоційованих клінічних станів та смертності в порівнянні з тими, у яких рівень CD4 був <50 кл/мл і які не розпочали ВААРТ.

Нещодавне дослідження із Камбоджі показало, що призначення ВААРТ в перші 2 тижні протитуберкульозного лікування демонструє нижчий ризик смертності, ніж у групі, якій призначення ВААРТ було відкладено на 8 тижнів. Рівень CD4 клітин у більшості цих пацієнтів становив < 100 кл/мл.

STRIDE Study також показало, що призначення ВААРТ в перші 2 тижні протитуберкульозної терапії пов’язаний з нижчим ризиком смерті, ніж у групці, в якій ВААРТ було відкладено на 8–12 тижнів. У цих пацієнтів був зареєстрований рівень CD4 < 50 кл/мл.

В цих дослідженнях недоліком раннього призначення був підвищений ризик розвитку СІР.

Доки ми матимемо дані подальших досліджень, ми вважаємо, що безпечніше та більш практично вважати рівень CD4<100 кл/мл як точку, нижче якої необхідно призначати ВААРТ в перші 2 тижні протитуберкульозної терапії.

Інші багаточисленні дані стверджують, що ранній початок ВААРТ, ймовірно, покращує довготривалий ефект лікування.

Деякі лікарі вважають, що призначення ВААРТ незалежно від кількості CD4, включаючи пацієнтів зі СНІД-інфекцією, є доцільним для пацієнтів з активним ТБ. Хоча дослідження SAPIT дозволяє стверджувати, що призначення ВААРТ протягом курсу протитуберкульозного лікування є корисним навіть тим пацієнтам, у яких рівень CD4>350 кл/мл, всі пацієнти цієї групи мали рівень CD4 нижче даного порогу.

Дослідження ризиків та переваг раннього призначення ВААРТ проти відстроченого у пацієнтів з ВІЛ-асоційованим туберкульозним менінгітом у країнах, що розвиваються, показали відсутність різниці щодо смертності при ранньому призначені ВААРТ. Хоча в значній мірі були підвищені випадки тяжких побічних реакцій у групі з раннім призначенням ВААРТ. Як це пояснити в клінічній практиці Великобританії залишається неясним.

Запропонований вибір часу для призначення ВААРТ у ко-інфікованих ВІЛ/ТБ

Візьміть до уваги, що дані з обмеженою доказовістю також були рекомендовані.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Рівень CD4 клітин (кл/мл)</th>
<th>Коли розпочинати ВААРТ</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt; 100</td>
<td>Якомога раніше</td>
</tr>
<tr>
<td>100–350</td>
<td>Якомога раніше, але можна почати до проходження 2 місяців протитуберкульозного лікування, особливо коли наявні труднощі у вигляді взаємодії ліків, прихильності до лікування чи розвитку токсичності</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 350</td>
<td>На розсуд лікуючого лікаря</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Синдром імунної реконституції (CIP)**

Після початку протитуберкульозної терапії у деяких пацієнтів розвивається загострення симптомів, проявів чи рентгенологічна маніфестація ТБ. Це було добре описано у пацієнтів без ВІЛ-інфекції, але це відбувається набагато частіше у ВІЛ-позитивних пацієнтів. Даний феномен відомий як CIP, чи парадоксальна реакція.

Етіологія цих реакцій невідома, але вважають, що при ВІЛ-інфекції, це приймальні характеристикою відбувається як наслідок ВААРТ-обумовленого відновлення імунітету, що призводить до неїпіопової імунної відповіді до загиблих чи тих, що гинуть, МБТ.
Визначення

СІР не має широко прийнятого визначення, хоча були зроблені інтернаціональні спроби. Визначення було розроблене для країн з обмеженими ресурсами і випадок потребує наявності трьох критеріїв. СІР характеризується погіршенням існуючих чи появою нових симптомів чи проявів хвороби, атиповою рентгенологічною картиною, що виникає після початку ВААРТ, і не є результатом невдачі лікування чи іншого хворобливого процесу. Ось чому цей діагноз є винятком. Він завжди визначається як транзиторний, але може тривати декілька місяців.

Для СІР характерно:

- Очевидне прогресування ТБ;
- Може виникати в цій же локалізації або виникати в нових локалізаціях;
- Може виникати в будь-який час після початку протитуберкульозного лікування;
- Ассоційований з початком чи продовженням ВААРТ;
- Немає ознак рецидиву чи загострення (позитивний мазок харкотиння на КСБ не виключає діагноз СІР);
- Відповідні дослідження виключили інше захворювання, викликане іншими патогенами;
- Була виключена гіперчутливість до ліків;
- Відповідь на глюкокортикостероїди не підтверджує діагноз СІР.

Епідеміологія СІР

В еру ВААРТ про СІР повідомлялося часто, він виникав у 36% (12 з 33) та 32% (6 з 19) пацієнтів у двох дослідженнях. У іншому дослідженні СІР не було виявлено достовірно частіше серед пацієнтів, які отримують ВААРТ (3 з 28 випадків — 11%) в порівнянні з пацієнтами без антиретровірусної терапії (3 з 44 випадків — 7%). Більшість реакцій виникали в перші 60 днів від початку ВААРТ, з медіаною 15 днів. Виникнення СІР не пов’язане з жодною складовою АРТ чи класом лікарських речовин. Більшість пацієнтів, у яких розвинувся СІР, мали пізні стадії ВІЛ-інфекції (в одному дослідженні середня кількість СD4 клітин становила 35 кл/мл, а середнє значення вірусного навантаження становило > 500 000 вірусних копій (ВІЛ-1) РНК/мл). В нещодавньому випробуванні CAMELIA ризик розвитку СІР був підвищений близько в чотири рази, якщо ВААРТ була розпачата в перші 2 тижні в порівнянні з відстроченням ВААРТ до 8 тижнів від початку протитуберкульозного лікування.

З обмеженими даними важко передбачити ризик розвитку СІР, але наступне має до цього відношення:

- Низький рівень СD4 клітин;
- Швидке зниження рівня вірусного навантаження;
- Диссемінація туберкульозного процесу поза легені (може відноситися до високого навантаження організму мікобактеріями);
- Початок ВААРТ в перші 2 місяці протитуберкульозного лікування.

Клінічна характеристика СІР

СІР найчастіше супроводжується лихоманкою та виникненням чи збільшенням лімфаденопатій. Периферичні лімфатичні вузли, як правило, із запаленням, темно червоного кольору, і схильні до спонтанної перфорації. Також було описано виникнення чи прогресування ураження легень, плевральний чи перикардіальний випіт, асцит, абсцеси здухвинно-поперекових м’язів, нові або прогресуючі туберкуломи ЦНС.

Ведення випадку СІР

Необхідно виключити невдачу лікування, гіперчутливість до препаратів та інші опортуністичні інфекції.

Глюкокортикостероїди (ГКС)

Лікування СІР може потребувати застосування ГКС у середніх та високих добових дозах іноді протягом тривалого періоду, для того щоб регулювати симптоми. Застосовувався преднизолон чи метилпреднизолон у дозах 1–1,5 мг/кг, з поступовою відміною протягом 1–2 тижнів. Пацієнти, які отримували рифампіцин протягом 2 і більше тижнів, будуть мати підвищений метаболізм ГКС, таким чином знижуючи ефективність ГКС на 33–50%. Пацієнтам може знадобитися призначення ГКС протягом продовженої періоду часу, а СІР може зазнати загострення, як тільки доза ГКС буде знижена, потребуючи більших доз. Лікарі повинні бути обіцяно про побічні ефекти розладу обміну речовин та потенційний ризик тяжких інфекційних захворювань, наприклад цитомегаловірусний ретиніт при високих дозах ГКС.

Пацієнтам може знадобитися призначення ГКС протягом продовженого періоду часу, а СІР може зазнати загострення, як тільки доза ГКС буде знижена, потребуючи більших доз. Лікарі повинні бути обіцяно про побічні ефекти розладу обміну речовин та потенційний ризик тяжких інфекційних захворювань, наприклад цитомегаловірусний ретиніт при високих дозах ГКС.

В плацебо-контрольованому дослідженні порівняння ефектів ГКС з плацебо при СІР показали переваги стероїдів, але дані повинні бути з обережністю інтерпретовані, так як незалежна плацебо-група лікувалася з обізнання щодо застосування преднізолону.

Інші методи лікування у ВІЛ-інфікованих

Періодична голкова аспірація вмісту лімфатичного вузла чи абсцесу призначається, якщо розвивається його набряк та/або запалення. Це може попередити спонтанну перфорацію, що може призводити до видалення нориць, які довго загоюються та рубцюються.

В інших методах лікування недостатньо доказів для рекомендацій щодо їхнього застосування. Нестероїдні протизапальні засоби, як правило, не приносять полегшення. Були докази на користь тимчасового призупинення АРТ, але це може викликати стрімке падіння кількості СD4. Підвищена активність лейкотрієнів може ускладнювати перебіг СІР, і монтелукаст може бути призначення як альтернатива стероїдам, але може знадобитись довготривале його застосування.

Ефективність інших видів терапії, таких як призначення інтерлейкіну-2, гранулоцит-макрофагального колонієстимулюючого фактору та гідроксихлорквіну ще не виправдали себе. Є одне повідомлення про лікування СІР у ВІЛ-негативного пацієнта з використання інфліксімаба.
8.1. Завершення лікування і подальше спостереження

8.1.1. Клінічний вступ

У Великобританії при призначені рекомендованого режиму пацієнтам з повністю чутливими мікроорганізмами частота рецидивів низька (0-3%) як в умовах дослідження [69], так і в умовах клінічної практики,[160] якщо забезпечено належне дотримання режиму лікування. За цих обставин важливо знати, чи є подальше диспансерне спостереження після завершення лікування економічно ефективним у виявленні рецидивів.

8.1.2. Методологічний вступ

Досліджень, в яких порівнювалася б виявлена частота рецидивів у хворих на ТБ, які раніше проходили лікування та які здійснювали подальше диспансерне спостереження, і частота рецидивів у групі, яка не піддавалася наступному спостереження, виявлено не було.

Проте, було п’ять досліджень серій випадків, в яких відмічалася частина пацієнтів з рецидивом, які були виявлені під час подальшого профілактичного спостереження, та кількість пацієнтів, які самостійно звернулися до лікаря через появу симптомів або які були направлені їхнім лікарем загальної практики чи виявлені під час госпіталізації з іншим початковим діагнозом. Два дослідження були проведени у Великобританії,[161],[162] два у США[163],[164] і одне в Індії.[165]

Багато з виявлених досліджень проводились 20-30 років тому, до розробки сучасних схем лікування. У цих дослідженнях був зроблений загальний висновок про те, що подальше спостереження було непотрібним. Саме цим можна пояснити дефіцит, що спостерігався з того часу, у дослідженнях щодо подальшого спостереження хворих на ТБ, які раніше проходили лікування. Крім того, визначення рецидиву в різних дослідженнях було різним, і в усіх дослідженнях (крім одного, де це неясно[164]) розглядалися тільки пацієнти з ТБЛ.

8.1.3. Доказові твердження

Виявлення шляхом планового контролю


(3)

В одному дослідженні було розраховано, що профілактичний нагляд за 1000 пацієнтів, які завершили лікування, допоможе виявляти приблизно 6 випадків рецидиву за рік,[165] тоді як в іншому дослідженні[164] було визначено, що частка випадків рецидиву, виявлених при подальшому профілактичному спостереженні, становить 0,6%.

(3)

Частота рецидивів

В одному з британських досліджень частота рецидивів через п’ять років після початку лікування становила 3,5%.[162] В іншому дослідженні у 4% пацієнтів з активним ТБ, внесених до реєстру хворих на ТБ, через 7,5 років було діагностовано реактивацію захворювання,[163] а у дослідженні, проведеному в Індії, автори розрахували, що сукупна частота рецидивів у пацієнтів, які завершили лікування, через п’ять років становила 11,6%.

(3)

Фактори ризику рецидиву

З пацієнтів, у яких у британському дослідженні було виявлено рецидив, 82% достроково виписалися з лікарні та/або самостійно припинили лікування.[162] В іншому дослідженні у 4% пацієнтів з активним ТБ, внесених до реєстру хворих на ТБ, через 7,5 років було діагностовано реактивацію захворювання,[163] а у дослідженні, проведеному в Індії, автори розрахували, що сукупна частота рецидивів у пацієнтів, які завершили лікування, через п’ять років становила 11,6%.[165]

(3)

Фактори ризику рецидиву

З пацієнтів, у яких у британському дослідженні було виявлено рецидив, 82% достроково виписалися з лікарні та/або самостійно припинили лікування.[162] В іншому дослідженні у 4% пацієнтів з активним ТБ, внесених до реєстру хворих на ТБ, через 7,5 років було діагностовано реактивацію захворювання,[163] а у дослідженні, проведеному в Індії, автори розрахували, що сукупна частота рецидивів у пацієнтів, які завершили лікування, через п’ять років становила 11,6%.[165]

(3)

У групі пацієнтів з позитивним мазком мокротиння, в яких стався рецидив захворювання, у 57% тривалість лікування була неналежною (менше 18 місяців), а у 23% тривалість була належною, але лікування було нерегулярним.[161] У групі пацієнтів, у яких був виявлений рецидив під час подальшого профілактичного спостереження, у 49% тривалість лікування була неналежною (менше року) при ефективному режимі лікування або переривання лікування було достатньо серйозним для того, щоб унеможливити безперервне лікування протягом принаймні одного року.[164] За цих пацієнтів у 94% були виявлені «ускладнюючі фактори», які включали неналежне лікування, алкоголізм або погане співробітництво.

(3)

В одному дослідженні[162] частота рецидивів у чоловіків була майже вдвічі вищою, ніж у жінок; вона також була вища у пацієнтів віком старше 45 років. Частота рецидивів, як здалося, не була пов’язана із ступенем захворювання. Ще в одному дослідженні у пацієнтів, які завершили лікування, сукупна частота рецидивів до рівнювала 10,85% (p<0,05). (3)
8.1.4. Від доказів до рекомендацій
Після завершення лікування всі пацієнти повинні отримати інформацію за принципом «поінформуй та порадь». Потім вони повинні поінформувати інших медичних працівників, які можуть у майбутньому надавати їм допомогу або організовувати її, про своє захворювання або наявність латентного ТБ.
Подальший профілактичний контроль вважався необхідним при МР ТБ, і його варто розглядати при ТБ, резистентному до ізоніазіду, тому що ці пацієнти проходили нестандартне лікування з потенційно вищою частотою рецидивів.
На думку ГРН, регулярні відвідання медичного закладу для спостереження не є необхідними. Пацієнтам слід радити уважно слідкувати за симптомами та в разі їх виникнення негайно звертатися до туберкульозної служби.

8.1.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р59 Подальше регулярне відвідування медичного закладу після завершення лікування не потрібне. D
Р60 Пацієнтам слід усвідомлювати на необхідність контролю симптомів рецидиву ТБ та інформувати їх, що вони повинні, як можна швидше, зв’язатися з туберкульозною службою через заклад первинної медичної допомоги або туберкульозну клініку. Куратори повинні забезпечити, щоб пацієнти з підвищеним ризиком рецидиву були особливо добре обізнані щодо симптомів. D(GPP)
Р61 Пацієнти, в яких був хіміорезистентний ТБ, мають розглядатися на предмет подальшого спостереження протягом 12 місяців після завершення лікування. Пацієнти, в яких був МР ТБ, мають розглядатися на предмет продовження спостереження. D(GPP)
Перехресні посилання:
Приклади інформації «поінформуй та порадь» наведені у Додатку H

Коментар робочої групи:
В Україні передбачено моніторинг спостереження після встановлення вилікування від ТБ та контактних з хворим на ТБ.
1. Особи із залишковими змінами після вилікування ТБ (ЗЗТБ) різної локалізації
Термін диспансерного спостереження 3 роки. Для дітей з великими залишковими змінами — до 18 років. Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу легень: фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульбо-дистрофічні, сановані порожнини, кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цироз, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції) тощо. Залишкові зміни після вилікуваного туберкульозу позалегеневої локалізації: рубцеві зміни в різних органах та їх наслідки, звапнення, наслідки хірургічного втручання (з зазначенням виду та дати операції).
2. Особи, які мають контакти з хворим на ТБ, що виділяють МБТ, а також із хворим на ТБ тваринами
Особи цієї категорії слід спостерігати протягом усього часу контакту з бактеріовиділювачами чи з хворим на ТБ сільськогосподарськими тваринами. Після припинення контакту (смерті чи вибуття хворого, що виділяє МБТ) спостереження продовжують протягом 1 року.

Графік моніторингу

<table>
<thead>
<tr>
<th>Категорія</th>
<th>Обсяг та частота обстеження</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Особи із ЗЗТБ різної локалізації</td>
<td>1-й рік: рентгенографія не менше 1 разу в 6 місяців, наступні роки — не менше 1 разу в 12 місяців</td>
</tr>
<tr>
<td>Особи, які мають контакти з хворими на ТБ, що виділяють МБТ, а також із хворим на ТБ тваринами</td>
<td>Рентгенографія не менше 1 разу в 6 місяців</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Коментар робочої групи: доцільно вставити фрагмент із наступного документу:
British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011

Протирецидивне лікування
Дослідження в регіонах з високим рівнем захворювання на ТБ показало, що профілактика Ізоніазидом після завершення лікування дозволяє досягти зниження частоти захворювання на ТБ за короткий час. Така стратегія може дійсно попередити реінфекцію, яка є більш розповсюдженою, чим дійсна реактивація ТБ в цих регіонах. Для максимальної переваги Ізоніазид потрібно було бути тримати більш тривалий час, або шонтажем менше до підвищення кількості CD4 при АРТ. Дани щодо підтвердження такого підходу відсутні. Очевидно, що ризик рецидивів нижчий у пацієнтів, які знаходяться на АРТ, що пов’язано як з підвищенням кількості CD4, так і досягненням невизначеного вірусного навантаження.
8.2. Покращення дотримання режиму лікування: лікування під безпосереднім наглядом

8.2.1. Клінічний вступ

Хворі на ТБ можуть проходити лікування або без нагляду (прийом препаратів без контролю лікаря), або під безпосереднім наглядом з боку медичного працівника чи іншої особи, наприклад члена сім’ї, коли здійснюється спостереження за тим, як пацієнт ковтає препарат. Друга методика відома як «лікування під безпосереднім наглядом» (ДОТ). Переривчасті режими дозування (коли препарати приймаються не щоденно) підходять для ДОТ, тому що час та частота прийому препаратів менша. Проте, моніторинг ДОТ є тільки частиною стратегії ВООЗ щодо ДОТ, яка складається з п’яти елементів. Це:

1. Прийом препаратів під наглядом.
2. Доступність препаратів, у тому числі резервних.
3. Засоби для проведення досліджень мокротиння з контролем якості.
4. Системи відстеження пацієнтів.
5. Політична прихильність на урядовому рівні.

ВООЗ підтримує загальне застосування ДОТ як компонента своєї загальної стратегії, мета якої — підвищити показники завершення лікування до 85%, що, особливо у сім’ї, є відповідно доїма 90%, досягнутого переважно завдяки терапії з самостійним прийомом препаратів і лише вибірково — у загальному масштабі — завдяки ДОТ.

Скептики, які охрестили ДОТ «ковтання пігулок під наглядом», кажуть, що успіх програм ДОТ є результатом значних і фінансових інвестицій у протитуберкульозні програми, які представляє стратегія ДОТ, а не саме елемент ДОТ.

ДОТ широко застосовується у Великобританії, як рекомендовано у настановах BTS 1998 р., для пацієнтів, які навряд чи дотримуються режиму лікування, пацієнтів з серйозними психічними розладами, пацієнтів, які проходили ДОТ, і кількістю повідомлень. Можна припустити, що це відмінності у практиці обумовлені різними клінічними звичками. Враховуючи вартість ДОТ, здається своєчасним заохочувати узгоджений і доказовий підхід до її надання.

8.2.2. Існуюча практика

Аналіз даних свідчить, що ДОТ використовували у 79% у Лондоні та у 80% на решті території. Деякі з інших респондентів заявили, що ДОТ не потрібна. Очевидних відмінностей у наданні ДОТ по повідомлення, персоналу чи спеціалістів не спостерігалося, як не було й залежності між кількістю пацієнтів, які проходили ДОТ, і кількістю повідомлень. Можна припустити, що ці відмінності у практиці обумовлені різними клінічними звичками. Враховуючи вартість ДОТ, здається своєчасним заохочувати узгоджений і доказовий підхід до її надання.

8.2.3. Методологічний вступ

Були визначені три систематичні огляди та ще чотири РКД, в яких порівнювалося ДОТ і лікування з самостійним прийомом препаратів. Два систематичні огляди і одне РКД були виключені через методологічні обмеження. Включені були такі дослідження, як систематичний огляд за Кокрановською базою даних Реєстра РКД (чотирьох досліджень пацієнтів, які лікувалися від активного ТБ, проведених у Таїланді, Пакистані та ПАР), та двох американських досліджень особи, які проходили профілактичне лікування від латентного ТБ, і дослідження невідомих мігрантів в Італії (обидва — щодо профілактики латентного ТБ). Численні елементи програми ДОТ можуть впливати на показники вилікування і завершення лікування, тому важко виділити внесок спостереження за пацієнтом, який приймає ПТП. Наприклад, відносини пацієнта з особою, яка здійснює контроль ХТ, або відстань від дому пацієнта до клініки є невід’ємними складовими програми ДОТ, які можуть вплинути на підсумки.

Численні елементи програми ДОТ можуть впливати на показники вилікування і завершення лікування, тому важко виділити внесок спостереження за пацієнтом, який приймає ПТП. Наприклад, відносини пацієнта з особою, яка здійснює контроль ХТ, або відстань від дому пацієнта до клініки є невід’ємними складовими програми ДОТ, які можуть вплинути на підсумки. Це означає також, що через кількість елементів, які можуть відрізнятися у програмі ДОТ, і культурні відмінності між групами населення важко визначити, якщо результати не здійснюються в однакових умовах.

Численні елементи програми ДОТ можуть впливати на показники вилікування і завершення лікування, тому важко виділити внесок спостереження за пацієнтом, який приймає ПТП. Наприклад, відносини пацієнта з особою, яка здійснює контроль ХТ, або відстань від дому пацієнта до клініки є невід’ємними складовими програми ДОТ, які можуть вплинути на підсумки. Це означає також, що через кількість елементів, які можуть відрізнятися у програмі ДОТ, і культурні відмінності між групами населення важко визначити, якщо результати не здійснюються в однакових умовах.

• ДОТ у лікарні або клініці чи ДОТ удома;
• особи, які здійснюють контроль ХТ, можуть бути непрофесіоналами (представниками громади або члена ми сім’ї), які пройшли або не пройшли підготовку чи консультаців з питань ДОТ або медичними працівниками (лікарями, медсестрами або патронажними працівниками);
• ДОТ може проводитися протягом усього терміну лікування або лише впродовж його частини;
• ДОТ може вводитися з іншими елементами (менш безпосередніми), що можуть вплинути на результати, як, наприклад, ентузіазм персоналу, освіта, стимули (іжа, напої, талони на проїзд у транспорті тощо), консультації або психосоціальна підтримка.

Жодні з виявлених досліджень не було проведено у Великобританії.
Щодо того, хто саме повинен спостерігати за ДОТ, було знайдено шість РКД, де порівнювалися різні категорії осіб, які здійснюють контроль ХТ. Ці дослідження були проведені у Таїланді{184},{185} Пакистані{179} США{176} Свазіленді{186} та ПАР{181}.

У цих дослідженнях використовувався цілий ряд різних типів осіб, які здійснюють контроль ХТ, причому порівняння між дослідженнями не обов'язково мала місце. Це:
• волонтер-член громади, вибраний сільським головою, який був опитаний та підготовлений медичним працівником, у порівнянні з медичним працівником найближчого лікувального закладу;{185}
• підготовлений опікун (член сім'ї) або колишній хворий на ТБ у порівнянні з медичним працівником лікувального закладу;{184}
• медичний працівник лікувального закладу, де пацієнт задовольнив критерії доступу до цього закладу, у порівнянні з наглядом з боку члена сім'ї, який пройшов підготовку щодо цієї ролі;{179}
• непрофесійний медичний працівник у себе вдома у порівнянні з медичним працівником, який спостерігає за бездомними пацієнтами на об'єкті проведення дослідження з оплатою 5 доларів, у порівнянні зі спостереженням з боку підготовленого, оплачуваного медичного консультанта з числа бездомних.{176}

У проведенному у США дослідженні{176} фінансовий стимул для медичного працівника означав, що внесок спостерігача в отриманий результат не є істинним.

Ураховувалися такі фактори, як тривалість спостереження (наприклад, у дослідженнях щодо Танзанії{184},{185} воно здійснювалося тільки протягом перших двох місяців), різноманітність мотивації та рівень підготовки осіб, які здійснюють контроль ХТ, зручність об'єкту для спостереження. Жодне з цих досліджень не проводилось у Великобританії.

Що стосується термінології у цій сфері, то останніми роками використовувати термін «виконання» щодо режиму лікування не рекомендується через асоціації з залежністю пацієнта. Замість нього використовується термін «дотримання», який описує вибір пацієнта щодо того, завершувати лікування чи ні. Останнім часом рекомендується термін «узгодженість» для відображення «активного обміну інформацією, переговорів і духу співробітництва».{187}

8.2.4. Доказові твердження

Ефективність ДОТ

У систематичному огляді за Кокрановською базою даних{172} було встановлено, що пацієнти, яким було призначено ДОТ, і пацієнти, які самостійно приймали препарати, мали схожі результати за такими показниками, як «вилікування» і «вилікування плюс завершення лікування»; це було виявлено на основі мета-аналізу чотирьох РКД пацієнтів з ТБ.{178–181} Що стосується груп населення, для яких ДОТ може бути результативним методом, то тільки одна з цих стратегій (серед хворих на ТБ з позитивним мазком старше 15 років без попереднього лікування ТБ{178}) показала значну перевагу ДОТ (з точки зору як вилікування (ВР 1,13, ДІ 95%, 1,04-1,24), так і вилікування плюс завершення лікування (ВР 1,11, ДІ 95%, 1,03-1,18) порівняно з режимом із самостійним прийомом препаратів. Проте, у цьому дослідженні учасникам дозволялося вибирати спостерігача та передбачалися відвідання пацієнтів на дому медичними працівниками кожні два тижні. (1++)

У РКД серед бездомних пацієнтів у США{176} щодо профілактики латентного ТБ не було виявлено значних відмінностей у завершенні лікування між методикою проведення ДОТ у присутності медичного працівника і самостійним прийомом препаратів. Показник завершення лікування у випадку з матеріальним стимулюванням (де ДОТ проводив приладений науковий асистент, а пацієнтам за кожне відвідання надавався матеріальний стимул) був значно кращим, ніж при звичайній методиці (p=0,04). Окремим фактором прогнозування завершення лікування було місце проживання на момент початку дослідження — готель чи інше постійне житло або ж вулиця чи притулок (ВР 2,33, ДІ 95%, 1,00-5,47). (1++)

Серед нелегальних іммігрантів в Італії, які проходили профілактику латентного ТБ{174}, у тих, хто проходив контрольоване лікування (під безпосереднім спостереженням у клініці), вірогідність завершення лікування була значно вище, ніж у тих, хто лікувався за неконтрольованим режимом (p=0,006, логарифмічний ранговий критерій). Показник завершення лікування у контрольованій групі становив 7,3%, а у неконтрольованій — 26%. (1++)

В австралійському РКД{173}, де програма ДОТ у сім'ї для пацієнтів з активним ТБ порівнювалася із стандартною контрольованою терапією без спостереження, не було виявлено значної різниці щодо завершення лікування або недотримання режиму лікування. (1+)

Спостерігачі для ДОТ

Жодна з трьох стратегій, перевіренних на пацієнтах з активним ТБ у Пакистані{179} (самостійний контроль, ДОТ під спостереженням медичного працівника і ДОТ під спостереженням члена сім'ї), не продемонструвала переваги над іншими стратегіями за показником «вилікування» або комбінованим показником «вилікування і завершення лікування». (1++)

У бездомних пацієнтів у США{176}, які проходили профілактику латентного ТБ, показник завершення лікування у випадку зі спостереженням з боку медичного працівника, який проводив матеріальну стимуляцію, був значно вищим, ніж у випадку без матеріального стимулювання (44% проти 19%, p=0,01). (1++)

У пацієнтів, які лікувалися від активного ТБ у Таїланді{185} між лікуванням під безпосереднім спостереженням у медичному закладі та лікуванням під безпосереднім спостереженням за місцем проживання не було
виявило значних відмінностей у швидкості біологічної конверсії через два місяці або у вилікуванні через сім місяців. (1+)

Показник вилікування і показник успішності лікування (вилікування і завершення лікування) пацієнтів із по-зитивним мазком мокротиня у Танзанії (184) не відрізнялися значно між групою, яка проходила ДОТ за місцем проживання (під контролем члена сім’ї або колишнього хворого на ТБ), та групою, яка проходила ДОТ у ліку-вальному закладі. (1+)

У нових пацієнтів із позитивним мазком мокротиня у Свазіленді (186) не спостерігалося значної різниці у по-казнику вилікування або показнику вилікування та завершення лікування між групою, яка проходила ДОТ під контролем громадських медичних працівників, і групою, яка проходила ДОТ під контролем членів сім’ї. (1+)

Результати лікування (вилікування у поєднанні з завершенням лікування) південноафриканських пацієнтів (181) з активним ТБ не значно відрізнялися у двох групах — групі, що лікувалася під наглядом волонтера, та групі, що проходила ДОТ у клінічних умовах. (1+)

8.2.5. Від доказів до рекомендацій

Узагальнене застосування ДОТ виявилось ефективним тільки в одному дослідженні, (178) де учасникам до-золювалося вибирати спостерігача та передбачаюсяся відведення вдома медичними працівниками кожні два тиж-ні. Одне дослідження, проведене в США серед бездомних чоловіків (які живуть на вулиці або у притулках), показало, що для включних бездомних чоловіків матеріальні стимули з особистою підтримкою та/або більш надійним житлом асоціюються з більш високими показниками завершення лікування ЛТП при проведенні його у формі ДОТ. Дослідження в Австралії та Італії продемонстрували кращі результати у тих, хто проходив ДОТ. У Великобританії докази високого рівня щодо цього немає.

Заходи, передбачені у ДОТ, включають не тільки контрольований прийом препаратів, а й посилений контакт і підтримку. Ураховуючи ресурси, потрібні для ДОТ, і приховані витрати на супровід, ГРН вирішила не рекомен-дувати ДОТ для лікування загальної групи хворих на ТБ. Покращення дотримання як при ДОТ, так і при стан-дартному лікуванні можна досягти за допомогою частіших контактів з медичними працівниками.

Зміцнювання між видами лікування в будь-якому дослідженні щодо ДОТ, можливо, спричинило недооцінку ефективності. Для того, щоб забезпечити надання ДОТ, змінюються інфраструктура та культуру туберкульозних служб (зокрема, акцент ставиться на забезпеченні завершення лікування). Ці зміни, можливо, також вплинули на ту частину дослідження, яка стосується контрольованого лікування. Жодного дослідження з використанням ДОТ не було здатного демонструвати найкращі результати в плані вилікування, і за часом незначно підвищувало показники завершення лікування. У проведених дослідженнях немає ані необхідного довгострокового наступного спостере-ження. Однак, можливо, вони надали більш підтримку для випадків, де пацієнти можуть не мати можливості протягом трьох місяців із середнім початком лікування між двома групами. (1+ 142)

До цього часу зосередження досліджень на уникнення виникнення випадків у більшості РКД, наприклад, якщо пацієнти іноді повинні іхати на велику відстань для проходження лікування замість того, щоб проходити ДОТ у найбільш зручному місці, де вони живуть або працюють. Однак, залежно від конкретних обставин, можливе, що в таких випадках використання ДОТ може оцінюватися як найкращий варіант. ДОТ може сприяти зниженню ризиків негативних наслідків для суспільства, зокрема, зниженню ризиків перехворювання та вилікування туберкульозних хворих. Однак, важливим є споживання адекватних доз препаратів та регулярна контрольна відвідування, щоб забезпечити вилікування.

8.2.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р62 Використання ДОТ зазвичай не є необхідним у веденні більшості випадків активного ТБ. Для всіх па-цієнтів слід проводити оцінку ризиків щодо дотримання режиму лікування, і застосування ДОТ слід розглядати для пацієнтів, які мають в оцінці ризиків негативні фактори, зокрема:
• для бездомних людей з активним ТБ, які живуть на вулиці або в притулках; В
• для пацієнтів із імовірним ганебним дотриманням режиму лікування, зокрема тих, у кого в анамнезі є факти недотримання режиму лікування. D(GPP)

Р63 Клініцисти, які планують пропонувати курс ДОТ, мають розглядати способи пом’якшення фінансових і психосоціальних факторів, які можуть погіршити дотримання режиму лікування, зокрема щодо стабільного житла, витрат на препарати та транспорт. Умови лікування, роботу спостерігача і періодичність лікування слід організувати так, щоб лікування було якомога зручнішим для хворого на ТБ. Хворий на ТБ та призначений йому куратор повинен бути у відповідності з цього питання. Крім того, ДОТ слід підтримувати частими контактами з куратором (див. п. 8.3). D(GPP)

ДОТ

Не було проведено жодного РКД чи систематичного огляду, що досліджував ДОТ у ко-інфікованих ВІЛ/ТБ. Але користь ДОТ як «золотого стандарта» ВООЗ та Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC) для лікування ВІЛ-опосередкованого ТБ очевидна, особливо коли використовуються інтермітуючі дози. Вона рекомендована NICE для тих, у кого існує низька прихильність, включаючи осіб без постійного місця проживання.

Щоб допомогти попередити виникнення резистентності, повинні використовуватися, наскільки це можливо, комбіновані препарати (наприклад Рифатер, який включає рифампіцин, ізоніазид та піразинамід).

Також застосування ДОТ рекомендовано усім пацієнтам з МР ТБ.

Щоб допомогти попередити виникнення резистентності, повинні використовуватися, наскільки це можливо, комбіновані препарати (наприклад Рифатер, який включає рифампіцин, ізоніазид та піразинамід).

Також застосування ДОТ рекомендовано усім пацієнтам з МР ТБ.

Сконцентрована на пацієнтів увага має бути ядром мультидисциплінарного менеджменту, і має завжди включати стратегію прихильності лікування. Він може включати ДОТ/контрольоване лікування ВААРТ. Однак, немає опублікованих даних про користь та ефективність комбінації ВААРТ/ТБ ДОТ у лікуванні ко-інфікованих ТБ/ВІЛ.

ДОТ вимагає, щоб був контроль проковтування пацієнтом кожної дози ПТП. Будь-яка лікувальна тактика має бути індивідуалізована задля включення заходів щодо покращення прихильності.

Це може включати соціальну підтримку, лікувальні стимули, допомогу по дому, направлення на лікування залежності від вживання психоактивних речовин, координацію протитуберкульозних програм з іншими партнерами. Існує багато пацієнтів, які отримують одночасно протитуберкульозну та АРВ терапії. Максимальна модель прихильності — це модель сконцентрована на пацієнта із залученням родини, друзів та іншої соціальної підтримки такої як соціальні робітники для забезпечення прихильності, і потребує балш ретельного вивчення.

8.3. Покращення дотримання режиму лікування: нефармакологічні стратегії

8.3.1. Клінічний вступ

Що стосується термінології у цій сфері, то останніми роками використовувати термін «виконання» щодо режиму лікування не рекомендується через асоціації з залежністю пацієнта. Замість нього використовується термін «дотримання», який описує вибір пацієнта щодо того, завершувати лікування чи ні. Останнім часом рекомендується термін «узгодженість» для відображення «активного обміну інформацією, переговорів і духу співробітництва».{187}

Узгодженість щодо лікування ТБ визнається проблематичним питанням вже багато років.{188} Проблеми можуть виникати як з дотриманням лікарями режимів лікування, так і з дотриманням пацієнтами цих узгоджених режимів.{189},{190} Дотримання режиму лікування — єдиний найважливіший визначальний чинник результату лікування і неналежне дотримання сильно асоціюється з невдачею лікування і рецидивом.{72} Тому стратегії покращення дотримання режиму лікування дуже важливі для тих пацієнтів, які самостійно приймають препарати.

Отже, будь-який захід, який посилює дотримання режиму лікування, може покращити результат, наприклад, підвищити показник вилікування і завершення лікування та зменшити показник невдачі лікування й частоту рецидивів після завершення лікування.

8.3.2. Існуюча практика

Покращення дотримання

У ході огляду існуючих служб пацієнтам ставилося запитання про стимули та заходи з покращення дотримання режиму лікування, зокрема безплатні рецепти.

94% клінік у Лондоні та 73% учасників поза межами Лондона повідомили про застосування певних заходів для покращення дотримання. Більшість клінік повідомили про використання аналізів сечі, перевірку кольору сечі, підрахування кількості таблеток, застосування систем контрольованого дозування. Інші респонденти (поза межами Лондона) також просили пацієнтів підписати плани догляду, які передбачали регулярну підтримку, або надавали пацієнтам щоденники прийому таблеток. П'ять респондентів поза межами Лондона описали відвідання вдома як захід покращення дотримання. Очевидних варіацій по повідомленнях у клініках поза межами Лондона, які застосовували стимули, не було, хоча у Лондоні, можливо, присутня тенденція застосування стимулів у клініках з високим рівнем повідомлення. Це може пояснювати контраст у використанні між Лондоном і рештою території Англії та Уельсу. Очевидних варіацій по персоналу чи спеціалістах не було.
Тільки 16% учасників поза межами Лондона видавали безплатні рецепти. У Лондоні ця цифра становила 67%. Такий контраст між Лондоном та іншою територією може пояснитися тим, що у Лондоні використання безплатних рецептів, як можна припустити, пов’язано з клініками, які мають більше сестринського персоналу.

Робота з населенням
Роботу з населенням у тій чи іншій формі вели 67% клінік поза межами Лондона. У Лондоні таких було 82%. Більша частина роботи проводилася вдома у пацієнтів. Деякі респонденти повідомили про проведення такої роботи у будинках для літніх людей, клініках для лікування алкоголізму й наркоманії, інших закладах медикаментозної терапії, притулках для бездомних, клубах та інших громадських центрах, а також за місцем роботи. Відмінності у проведеній роботі з населенням не пояснювалися очевидно навантаженням (кількістю повідомлень), рівнем забезпеченості кадрами або наявністю відповідних спеціалістів.

8.3.3. Методологічний вступ: дотримання пацієнтами режиму лікування активного туберкульозу

8.3.4. Методологічний вступ: дотримання пацієнтами режиму медикаментозної профілактики латентного туберкульозу

Спосібно стратегії сприяння дотриманню режиму лікування пацієнтами з латентним ТБ систематичний огляд[191] стратегій дотримання режиму лікування ТБ включав два дослідження пацієнтів, які проходили медикаментозну профілактику латентного ТБ.[194],[195]

Одні з цих досліджень, що проводились у групі бездомних пацієнтів, було виключено через те, що единою мірою результату було визначання першого направлення. Інше дослідження було виключено через методологічні обмеження.

Було виявлено ще п’ять досліджень, які не були включені до систематичного огляду.[191] Одне з них було включено через методологічні обмеження.[203]

Усі інші дослідження були американськими. Два дослідження[204],[205] проводилися серед неповнолітніх (переважно латиноамериканського походження). В одному[204] розглядалися ефекти інструктування щодо дотримання режиму лікування, консультації щодо самоповаги та звичайного догляду після завершення лікування. В іншому досліджені[205] оцінювалося рівневе консультовання, контракти з батьками учасників, комбінація цих заходів та звичайні заходи з догляду. Ще одне дослідження[206] проводилось серед звільнених в’язнів, які проходили протитуберкульозну профілактику та отримували або освітню інформацію, або обіцянку стимулу (іжу або проїзний квиток), коли відвідували туберкульозну клініку. Останнє дослідження було проведено у громаді серед бездомних дорослих, які отримували грошовий або негрошовий стимул еквівалентної вартості, коли відвідували туберкульозну клініку згідно з призначенням.[207]

Кількість проведених досліджень високої якості виявилася дуже незначною, а всі проведені дослідження стосувалися дуже специфічних небританських груп населення, що викликало проблеми щодо узагальнення. Крім того, в цих дослідженнях часто важко оцінити внесок посилення уваги та мотивації медичних працівників або інших осіб, а не самого заходу втручання, який, можливо, і призів до покращення результатів.

8.3.5. Доказові твердження

Активне захворювання

У дослідженні, проведеному в Індії,[193] був досягнутий значно вищий показник завершення лікування (88%) у групі пацієнтів, які отримали листи-нагадування після того, як порушили режим лікування (не забрали ПТП), порівняно з пацієнтами у групі, де до таких порушників звичайних заходів не вживалося (73%).[p<0.001].[193]

Рівень порушення режиму в інтервенційній групі у дослідженні, проведенному у Пакистані,[198] який щомісячно отримувала медично-просвітницька консультації, склав 46,6%, що було значно нижче порівняно з 53,6% у контрольній групі (ВР 0,87, ДІ 95%, 0,77-0,98, p=0,03).[198]

У індійському дослідженні оцінювалася участь пацієнтів у плануванні сеансів повторення таблеток у групі пацієнтів, які отримували медикаментозну профілактику латентного ТБ (87%), що в 1,3 рази більше порівняно з 53,6% у контрольній групі.[198]

У дослідженні, проведеному в ГАР,[200] відносний ризик (далі — ВР) недотримання режиму лікування у контрольній групі (стандартне клінічне лікування) порівняно з інтервенційною клінікою (де пацієнти на додаток до стандартного лікування отримували стимули) становив 4,3 (ДІ 95%, 1,3-14,5, p=0,014).[200]

Серед підлітків латиноамериканського походження у США, які проходили медикаментозну профілактику латентного ТБ,[204] умови щодо інструктування (де двомовні латиноамериканці-студенти коледжів навчалися надавати інформацію інших особам, а не самого заходу втручання, який, можливо, і призів до покращення результатів.)

Стосовно стратегій сприяння дотриманню режиму лікування пацієнтами з латентним ТБ систематичний огляд[191] стратегій дотримання режиму лікування ТБ включав два дослідження пацієнтів, які проходили медикаментозну профілактику латентного ТБ (відповідали найбільш суккупна середня кількість таблеток, прийнятих за тиждень у відсутності фактичного їх прийому, але за заходи втручання, які, можливо, і призів до покращення результатів.)
У групі бездомних дорослих у США, які проходили протитуберкульозну профілактику за місцем проживання,(207) не було виявлено статистично значущої різниці у показниках завершення між стимулюваною групою (89%), яка отримувала грошовий стимул за кожну яку для прийому препаратів двічі на тиждень, і групою, яка отримувала негрошовий стимул (81%) і могла обирати їжу або купони на бакалейні товари, телефонні карти або автобусні жетони на еквівалентну суму. (1++)

8.3.6. Від доказів до рекомендацій

Важливо залучати пацієнта до прийняття рішень щодо лікування й наголошувати на важливості дотримання режиму лікування, проводячи освітню роботу відповідно до мовою.

Виходячи з досвіду ГРН, можна зазначити наступні корисні стратегії сприяння дотриманню:

- листи-нагадування відповідними мовами;
- нагляд і підтримка з боку медичних працівників;
- відвідання вдома;
- шоденники пацієнтів;
- аналізи сечі та інші заходи контролю (наприклад, підрахунок таблеток) під час відвідань пацієнта медсестрою або патронажним працівником;
- належним чином підготовлений та досвідчений, конкретно названий куратор;
- надання пацієнтом допомоги або поряд щодо зв’язків із соціальною допомогою та житловими/соціальними службами.

Закупівля спеціалістів первиної медичної допомоги протягом усього курсу лікування ПТП також може сприяти дотриманню режиму лікування.

Рецепти для хворих на ТБ не є безкоштовними на всій території Англії та Уельсу. Це явно ускладнює роботу клініцистів, які намагаються заохотити дотримання режиму лікування. У Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста(2) як один з головних напрямів діяльності для вдосконалення туберкульозних служб зазначено «ви- вчення шляхів зменшення вартості ПТП для пацієнтів та забезпечення їх видання». ГРН розглянула це питання, але розв’язок відсутній для служб NHS в нинішній ситуації.

ГРН вирішила, що різниця, продемонстрована в показнику порушення режиму в одному з досліджень,(198) хоча її була статистично значущою, є малою та клінічно незначущою. Ще одне дослідження(208) показало значну різницю в показниках завершення лікування, але показники обох груп були б дуже поганими у британському контексті.

8.3.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Р64** Щоб сприяти дотриманню, пацієнтів слід залучати до прийняття рішень щодо лікування активного або латентного ТБ з самого його початку. Важливість дотримання режиму лікування слід підкреслювати під час бесід з пацієнтом при узгодженні регіому. D(GPP)

**Р65** Туберкульозна служба повинна повідомити кожному пацієнту з ТБ прізвище його куратора і його контактні дані. Цей куратор повинен проводити навчання та залучення пацієнта з ТБ у процес забезпечення до- тримання режиму лікування. D(GPP)

**Р66** Туберкульозні служби повинні розглянути наступні заходи втручання з метою покращення дотримання режиму лікування активного або латентного ТБ, якщо пацієнт його порушує:
- листи-нагадування відповідними мовами; В
- медично-просвітні консультації; В
- бесіда, орієнтована на пацієнта, та інформаційно-освітній буклет; В
- відвідання вдома; D(GPP)
- шоденники пацієнтів; D(GPP)
- вибіркові аналізи сечі та інші заходи контролю (наприклад, підрахунок таблеток); D(GPP)
- інформація про допомогу в оплаті приписаних ліків; D(GPP)
- допомога або поради щодо того, як отримувати соціальну допомогу, житлові та соціальні послуги. D(GPP)

**Р67** Аптеки повинні забезпечити загальну доступність рідких форм ПТП для хворих на ТБ, які можуть їх потребувати, наприклад, дітям та людей з проблемами ковтання. D(GPP)

**Р68** Туберкульозні служби повинні оцінювати місцеві речі повідомлення та інших незапланованих потреб та у разі виявленої необхідності надавати пацієнтам інформацію відповідним чином12,D(GPP)

12 Інформацію для пацієнтів слід знаходити у національних високоякісних ресурсах, якщо вони доступні, наприклад, див. www.hpa.org.uk або www.nks.nhs.uk
9.1. Фактори ризику

9.1.1. Клінічний вступ

Медикаментозна резистентність — важливе питання у веденні ТБ, тому що вона може продовжити термін, протягом якого пацієнта є заразними для інших, а також погіршити результативність лікування. Резистентність до конкретних окремих препаратів розглядається в індивідуальних бактерій через природні мутації; частота цього явища становить від 1 на 105 до 1 на 107 мікроорганізмів, залежно від препарату, який розглядається. Це проблему вирішують за допомогою комбінації декількох препаратів, за умови, що надається достатня кількість препаратів і вони приймаються правильно, але може заздобрити внесення змін до режиму лікування. Резистентність до ПТП визначається як рівень резистентності до концентрації у чотири або більше разів більшої, ніж концентрація препарату, необхідна для пригнічення повністю чутливого мікроорганізму.

Резистентність може бути набуто пацієнтом з повністю чутливим мікроорганізмом через приписування не-належного режиму лікування (лікарську помилку) та/або через неналежне дотримування режиму лікування (помилка пацієнта). Резистентність може бути первиною, коли пацієнт ініціює мікроорганізм, яка вже має резистентність до ПТП, отримуючи в такий спосіб медикаментозну резистентність без попереднього лікування. Резистентність може бути до одного препарату, наприклад, до ізоніазиду, або до декількох препаратів, напри-клад, до ізоніазиду та стрептоміціну. МР ТБ визначають як високу резистентність одночасно до рифампіцину та ізоніазиду із резистентності до рифампіцину та повторного визначення лікарської чутливості.

Контрольовані клінічні дослідження ТБ органів дихання показують, що у 100% випадків із позитивними ре-езультатами мікроскопії та культури до лікування результати культурального дослідження ставали негативними через чотири місяці стандартного лікування.(209) Тому позитивна культура через чотири місяці лікування, тобто на п’ятий місяць або пізніше, за визначенням є невдачею лікування.(210) Випадки невдачі лікування мають високу ймовірність розвитку набутої медикаментозної резистентності, що можна швидко оцінити за допомогою молекулярних зондів резистентності до рифампіцину із резистентності до рифампіцину та повторного визначення лікарської чутливості.

МР ТБ є важливим тому, що має місце втратя як основного бактерицидного препарату (ізоніазіду), так і осно-вного стерилізуючого препарату (рифампіцину). Така ситуація має значні наслідки. Такі пацієнти з позитивним мазком мокротиння залишаються заразними набагато довше, ніж пацієнти з чутливими мікроорганізмами, серед них спостерігається біль висока смертність від ТБ та нижчий показник вилікування, вони потребують індивідуалізованих комплексних режимів лікування з використанням численних резервних препаратів більш високої токсичності, а лікування кожного пацієнта коштує мінімум 50-70 тис. ф.ст.(211) Медикаментозна резистентність до ПТП спостерігається майже в усіх регіонах світу, але для деяких країн або територій характерні більш високі рівні медикаментозної резистентності та МР ТБ, ніж для інших. В Ан-глії, Північній Ірландії та Уельсі моніторинг медикаментозної резистентності до рифампіцину та ізоніазиду ведеться на сайті www.hpa.org.uk.

Міжнародний моніторинг медикаментозної резистентності ведуть ВООЗ і Міжнародна спілка по боротьбі з туберкульозом і захворюваннями легень.(212) У Росії та балтійських державах, які нещодавно вступили до Європейського Союзу (Естонії, Латвії та Литві), реєструються високі рівні медикаментозної резистентності та МР ТБ, як і в Аргентині, Кот-д’Івуарі, Домініканській Республіці, Ірані та деяких районах Китаю та Індії.

Був проведений пошук досліджень, у яких вивчалися фактори ризику будь-якого типу медикаментозної ре-зистентності або МР ТБ. Проте, якщо сукупність дослідження була не схожою на британську, то такі дослідження виключалися. Таким чином, були виключені дослідження з більшості країн, що розвиваються, крім проведених в Аргентині, Кот-д’Івуарі, Домініканській Республіці, Ірані та деяких районах Китаю та Індії.

9.1.2. Методологічний вступ

Був визначено 13 досліджень, які відповідали вищезгаданим критеріям. Чотири з них включали аналіз медикаментозно-резистентного ТБ у Великобританії,(213–216) чотири були проведені у регіоні Африки на південь від Сахари,(215),(217–220) а решта — у США,(221) Франції,(222) Нідерландах,(223) Швейцарії(224) та Індії.(225) Два дослідження (одне з регіону Африки на південь від Сахари, друге — з Індії) були виключені через методологічні обмеження,(217),(225) У більшості досліджень повідомлялись дані національних спостережень, і вони класифікувалися як рівень 2, тому що вони представляють значні групи етнічних меншин в Великобританії. Інші дослідження, проведені в країнах Європейського Союзу (Німеччини, Франції, Італії), реєструються високі рівні МР ТБ (більше 5% усіх випадків), як і в Аргентині, Кот-д’Івуарі, Домініканській Республіці, Ірані та деяких районах Китаю та Індії.

У більшості досліджень повідомлялось, що ці дослідження часто означає, що дані про деякі фактори ризику детально не зафіксовані або взагалі відсутні, тому може мати місце неповнота данних про фактори ризику. Це особливо стосується ВІЛ-статусу, який для багатьох пацієнтів часто невідомий.

Щоб сприяти порівнянню, зазначається кількість учасників, охоплених кожним дослідженням.
9.1.3. Доказові твердження

Усім доказовим твердженням присвоєний рівень 2+.

Табл. 30. Фактори ризику

<table>
<thead>
<tr>
<th>Вік як фактор ризику</th>
<th>Дослідження</th>
<th>Зв'язок</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії (213) (N=25217)</td>
<td>Серед осіб віком 15-44 роки була виявлена децю більша частка осіб із резистентністю до ізоніазіду (7,6%), ніж в інших вікових групах. Вона була значно більшою, ніж серед осіб старше 44 років, що резистентність до ізоніазіду і значно більшою, ніж серед осіб старше 65 років, що МР ТБ.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні[214] (N=121)</td>
<td>Пацієнти з медикаментозно-резистентним ТБ були молодші, ніж із медикаментозно-чутливим ТБ (СШ 1,03, ДІ 95%, 1,02-1,05, p&lt;0,001). Середній вік осіб із резистентністю більш ніж до одного препарату і ряду становив 40 років, із резистентністю тільки до одного препарату і ряду — 32 роки, а з лікарсько-чутливим ТБ — 47,4 років.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне дослідження у США (221) (N=67340)</td>
<td>Особи молодші 65 років піддавалися підвищенню ризику медикаментозної резистентності принаймні до ізоніазіду: скориговане СШ 1,7 (ДІ 95%, 1,4-2,2) для групи 0-14 років; 2,0 (ДІ 95%, 1,8-2,2) для групи 15-24 роки; 1,8 (ДІ 95%, 1,6-1,9) для групи 25-44 роки; 1,4 (ДІ 95%, 1,3-1,6) для групи 45-64 роки.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Швейцарії (N=1056)</td>
<td>Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату і ряду був пов'язаний з віком менше 65 років (скориговані СШ 1,5, ДІ 95%, 1,0-2,3).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Нідерландах (223) (N=1836), спостереження дослідження у Кенії (218), (219), (220) (відповідно N=7266 та N=275)</td>
<td>Значного зв'язку між віком і медикаментозною резистентністю виявлено не було.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Попередне лікування як фактор ризику</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії[213] (N=25217)</td>
<td>Серед тих, хто раніше лікувався від ТБ, виявлена значна більша частка резистентності принаймні до ізоніазіду (15,5%) та МР ТБ (9,4%), ніж у серед тих пацієнтів, у яких ніколи не було ТБ (відповідно 5,7% і 0,8%), та серед пацієнтів, щодо яких не було відомостей про попереднє лікування від ТБ (відповідно 4,9% та 0,7%); p&lt;0,001 (резистентність до ізоніазіду); p&lt;0,001 (МР ТБ).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження хворих на ТБ в Англії та Уельсі за два періоди (1993-1994 та 1998-2000)(216) (N=9541)</td>
<td>Виявлений сильний зв'язок між попереднім лікуванням і МР ТБ (СШ 9,1, ДІ95%, 6,3-13,2). Цей загальний зв'язок був слабшим для резистентності до ізоніазіду (СШ 1,6, ДІ95%, 1,2-2,1).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні[214] (N=121)</td>
<td>Найвищий ризик щодо резистентності до будь-якого препарату був пов'язаний з попереднім лікуванням ТБ (СШ 22,85, ДІ 95%, 5,1-102,5; p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у Лестерширі (Великобританія) (N=104)</td>
<td>Наявність ТБ у минулому (СШ 3,7, ДІ 95%, 1,2-11,8, p=0,022) була значно пов'язана з резистентністю до одного з препаратів та комбінації ізоніазіду та рифампіцину (МР ТБ) (СШ 9,1, ДІ 95%, 6,3-13,2). Цей загальний зв'язок був слабшим для резистентності до ізоніазіду (СШ 1,6, ДІ95%, 1,2-2,1).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне дослідження у США (221) (N=67340)</td>
<td>Дослідження у Франції (222) (N=2998)</td>
<td>Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату (СШ 2,7, ДІ95%, 2,0-3,8) та МР ТБ (СШ 10,2, ДІ 95%, 4,1-25,3) був пов'язаний з попереднім лікуванням від ТБ. Так само відсутність відомостей про ТБ у минулому була пов'язана з підвищеним ризиком резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,2-2,5) та МР ТБ (СШ 3,4, ДІ 95%, 1,1-11,2).</td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження</td>
<td>Зв’язок</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>------------</td>
<td>--------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Нідерландах (N=1836)</td>
<td>Рівні набутої резистентності (у тих, хто раніше лікувався від ТБ) тільки до ізоніазіду (11,4%) та одночасно до ізоніазіду і рифампіцину (МР ТБ, 5,7%) були вищі, ніж рівні первинної резистентності (у тих, у кого раніше ніколи не діагносчувався ТБ) до цих препаратів (відповідно 5,2% та 0,7%, p&lt;0,05).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Швейцарії (N=1056)</td>
<td>Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату І ряду був пов’язаний з попереднім лікуванням (скориговане СШ 7,3, ДІ 95%, 3,9-13,6).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Спостережне дослідження у 26 районах Кенії (N=491)</td>
<td>З 90,6% пацієнтів, які раніше не лікувалися від ТБ, у 6,3% був резистентний штам, а у 9,4% тих, хто раніше лікувався ППП, резистентний штам був у 37% (p&lt;0,005).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у ПАР з аналізом частоти медикаментозної резистентності у Західній Капській провінції (N=7266)</td>
<td>Пацієнти, які раніше лікувалися від ТБ, піддавалися підвищенному ризику вироблення медикаментозної резистентності (ВР 2,6).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у ПАР на базі однієї лікарні (N=275)</td>
<td>Значного зв’язку між попереднім лікуванням і медикаментозною резистентністю виявлено не було.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>ТБ в анамнезі на додаток до інших факторів ризику</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження хворих на ТБ у Великобританії за два періоди (1993-1994 та 1998-2000) (N=216)</td>
<td>У пацієнтів, які раніше мали ТБ, значними факторами ризику щодо резистентності до ізоніазіду були позитивний мазок (СШ 3,2, ДІ 95%, 1,1-9,2) і небританське походження, але прибуття до Великобританії в останні 10 років (СШ 3,2, ДІ 95%, 1,4-7,0). Аналогічною була картина для МР ТБ, де найбільш значними факторами ризику були позитивний мазок (СШ 5,9, ДІ 95%, 1,8-19,0) і небританське походження — особливо для тих осіб, хто прибув в останні п’ять років, у яких ризик порівняно з народженими у Великобританії був приблизно вшестеро вищим (СШ=0.58, ДІ 95%, 1,8-18,5). В осіб, які раніше не мали ТБ, значними факторами ризику щодо резистентності до ізоніазіду були проживання в Лондоні (СШ 1,4, ДІ 95%, 1,1-1,7), ВІЛ-позитивний статус (СШ 2,4, ДІ 95%, 1,1-5,2), хоча це було значущим тільки у 1993-1994 рр. (СШ 2,4, ДІ 95%, 1,1-5,2), та етнічне походження. Порівняно з білою етнічною групою скориговане відношення шансів було схожим для осіб індійського (субконтинентального) походження (СШ 1,6, ДІ 95%, 1,2-2,1), африканського походження (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,2-2,4) та суккупності решти етнічних груп (СШ 1,9, ДІ 95%, 1,3-2,8). Для МР ТБ найбільш значними факторами ризику були ВІЛ-позитивний статус (СШ 2,5, ДІ 95%, 1,2-5,2) та проживання в Лондоні (СШ 2,0, ДІ 95%, 1,2-3,3). Народження за межами Великобританії також було важливим, причому ризик МР ТБ був вищим у тих, хто прибув в останні п’ять років (СШ 3,2, ДІ 95%, 1,4-7,3).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Етнічне походження як фактор ризику</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у Великобританії за два періоди (1993-1994 та 1998-2000) (N=216)</td>
<td>Серед трьох етнічних груп, з яких було отримано істотну кількість ізолятів, найвища частка резистентності принаймні до ізоніазіду та МР ТБ була за registrata в ізолятіях чорношкірих осіб африканського походження (відповідно 10,1% та 2,0%); в осіб походженням з індійського (субконтинентального) походження (СШ 1,6, ДІ 95%, 1,2-2,1). Частка резистентності принаймні до ізоніазіду у білою етнічною групою була відповідно 10,1% та 2,0%. Резистентність принаймні до ізоніазіду значно відрізнялась між цими трьома етнічними групами (p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні (N=7266)</td>
<td>Значного зв’язку між кавказьким і некавказьким походженням та медикаментозною резистентністю виявлено не було;214 в інших двох дослідженнях також не було встановлено зв’язку між медикаментозною резистентністю та етнічною групою.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Стать як фактор ризику</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії (N=25217)</td>
<td>Частка резистентних принаймні до ізоніазіду була більшою серед чоловіків (5,9%), ніж серед жінок (5,4%), хоча різниця була незначною. Проте, вірогідність МР ТБ була набагато більшою у чоловіків (1,4% проти 0,9%, p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження</td>
<td>Зв’язок</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>----------------</td>
<td>----------------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Швейцарії (N=1056)</td>
<td>Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату І ряду був пов’язаний з чоловічою статтю (скориговане СШ 1,4, ДІ 95%, 1,1-2,0).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні (N=121) (N=1836), дослідження у Кенії (N=419), два дослідження у ПАР (N=7266 та N=275)</td>
<td>Зв’язку між медикаментозною резистентністю та статтю виявлено не було.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії (213) (N=25217)</td>
<td>У народжених не у Великобританії вірогідність резистентності принаймні до ізоніазіду була набагато вищою, ніж у народжених у Великобританії (9,1% проти 4,2%, СШ 2,27, p&lt;0,001). Аналогічним чином 2,0% народжених не у Великобританії мали ізоляти з МР ТБ порівняно з 1,0% народжених у Великобританії (СШ 1,97, p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у США (221) (N=67340)</td>
<td>В осіб іноземного походження виявлені вищі рівні резистентності до ізоніазіду (12,4% проти 6,4%, p&lt;0,005) та стрептоміцину (10,0% проти 4,3%, p&lt;0,05), ніж у пацієнтів, народжених у США, але схожі рівні резистентності до рифампіцину (3,1% проти 2,9%) та МР ТБ (2,4% проти 2,0%). Пацієнти іноземного походження мали підвищений ризик резистентності принаймні до ізоніазіду (скориговане СШ 1,5, ДІ 95%, 1,4-1,6).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Франції (N=2998)</td>
<td>З іноземним походженням був пов’язаний підвищений риск резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,3-2,2) і МР ТБ (СШ 2,7, ДІ 95%, 1,1–6,2).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Нідерландах (223) (N=1836)</td>
<td>Медикаментозна резистентність була виявлена у 9% пацієнтів з ТБ, народжених у Нідерландах, і у 18% народжених за кордоном (p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії (213) (N=25217)</td>
<td>Порівняно з іншими регіонами Англії та Шотландію, Північною Ірландією та Уельсом, пацієнти, які проходили діагностику в Лондоні, з більшою вірогідністю мали ізоляти, резистентні принаймні до ізоніазіду (7,6% проти 4,6%, p&lt;0,001). Аналогічним чином, у Лондоні був більш вірогідний виникнення ізолятів з МР ТБ (1,7% проти 0,9%, p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Франції (N=222) (N=2998)</td>
<td>Порівняно з іншими регіонами Англії та Шотландію, Північною Ірландією та Уельсом, пацієнти, які проходили діагностику в Лондоні, з більшою вірогідністю мали ізоляти, резистентні принаймні до ізоніазіду (7,6% проти 4,6%, p&lt;0,001). Аналогічним чином, у Лондоні був більш вірогідний виникнення ізолятів з МР ТБ (1,7% проти 0,9%, p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Швейцарії (N=1056)</td>
<td>У пацієнтів іноземного походження виявлений дешо (але не значно) підвищений ризик резистентності (скориговане СШ 1,5, ДІ 95%, 0,8-2,8).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Два британські дослідження (N=121)(124) (N=104)(215) та дослідження у Кенії (N=491)</td>
<td>Медикаментозна резистентність не була пов’язана із іноземним походженням.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Місце діагностики як фактор ризику</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії (213) (N=25217)</td>
<td>Медикаментозна резистентність була виявлена у 9% пацієнтів з ТБ, народжених у Нідерландах, і у 18% народжених за кордоном (p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Франції (N=222) (N=2998)</td>
<td>Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%, 1,3-2,2) і МР ТБ (СШ 2,7, ДІ 95%, 1,1–6,2).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Франції (N=222) (N=2998)</td>
<td>Порівняно з іншими регіонами Англії та Шотландію, Північною Ірландію та Уельсом, пацієнти, які проходили діагностику в Лондоні, з більшою вірогідністю мали ізоляти, резистентні принаймні до ізоніазіду (7,6% проти 4,6%, p&lt;0,001). Аналогічним чином, у Лондоні був більш вірогідний виникнення ізолятів з МР ТБ (1,7% проти 0,9%, p&lt;0,001).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ВІЛ-статус як фактор ризику</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Великобританії (213) (N=25217)</td>
<td>Для всіх препаратів резистентність була значно вищою (p&lt;0,05) у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж у ВІЛ-негативних, і значно вищою у ВІЛ-позитивних пацієнтів, ніж у пацієнтів з невідомим статусом, за винятком пацієнтів з ізолятами, резистентніми до етамбутолу. У ВІЛ-позитивних пацієнтів був підвищений ризик резистентності принаймні до ізоніазіду (скориговане СШ 1,6, ДІ 95%, 1,4–1,8).</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Франції (N=222) (N=2998)</td>
<td>Підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату (СШ 1,7, ДІ 95%,1,2-2,4) асоціювався з ВІЛ-позитивним статусом, але щодо МР ТБ зв’язку виявлено не було.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження</td>
<td>Зв’язок</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-------------</td>
<td>---------</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Національне спостережне дослідження у Нідерландах (N=1836)</td>
<td>ВІЛ-позитивний статус частіше реєструвався у медикаментозно-резистентній групі, ніж у лікарсько-чутливій групі (7,7% проти 4,9%), але ця різниця була незначною.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Дослідження у ПАР на базі однієї лікарні (N=275)</td>
<td>Значного зв’язку між ВІЛ-статусом і медикаментозною резистентністю виявлено не було.</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Погане дотримання режиму лікування як фактор ризику

| Дослідження у Лестерширі (Великобританія) (N=104) | Погане дотримання режиму лікування (США 4,8, ДІ 95%, 1,4-14,4, p=0,005) було значно пов’язано зі резистентністю принаймні до одного препарату I ряду. |
| Дослідження у Великобританії на базі однієї лондонської лікарні (N=121) | Не було виявлено значного зв’язку між локалізацією ТБ, поїздками за кордоном або недавньою іміграцією до одного препарату I ряду (хоча слід зазначити, що ці фактори ризику були тільки у малої кількості учасників). |
| Національне спостережне дослідження у Нідерландах (N=1836) | Шукачі притулку, яким проводилася діагностика при прибутті до Нідерландів, продемонстрували підвищений ризик резистентності до будь-якого препарату: 4,8% усіх членів лікарсько-чутливої групи, 10,4% — медикаментозно-резистентної групи (p<0,001). Що стосується локалізації захворювання, та інших клінічних особливостей (діабету, злоякісних пухлин та вагітності) та ряду інших груп ризику (моряків, подорожуючих, нелегальних іммігрантів, бездомних, алкоголіків, наркоманів, в’язнів та медичних працівників), то відмінностей між цими групами виявлено не було. |

9.1.4. Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила, що доказова база зібрана з досліджень, проведених у різних регіонах світу. Найбільш значущі фактори ризику залежать від групи населення, в якій передається резистентний до антимікобактеріальних препаратів штам. Навіть ті фактори ризику, які визнані актуальними для Лондона, не слід екстраполювати на всю територію Англії та Уельсу.

Було відзначено, що одне з британських досліджень є підгрупою більш масштабного дослідження, проведеного серед усього населення.

Ці дані чітко показують, що існує ряд факторів ризику медикаментозної резистентності. Нижче вони наведені у порядку важливості щодо ВР.

1. Попереднє медикаментозне лікування від ТБ.
2. Народження в іноземній країні, особливо у регіоні Африки на південь від Сахари й на індійському субконтinentі.
3. ВІЛ-інфекція.
4. Проживання в Лондоні.
5. Віково характеристика; найвищі рівні припадають на групу 25-44 роки.
6. Чоловіча стать.

ГРН також визнала факторами ризику контакт із хворим на ТБ та невдачу лікування.

Досі не відомо, чи співпадають фактори ризику щодо МР ТБ із факторами ризику менших форм медикаментозної резистентності. Нижче вони наведені у порядку важливості щодо ВР.

1. Попереднє медикаментозне лікування від ТБ.
2. Народження в іноземній країні, особливо у регіоні Африки на південь від Сахари й на індійському субконтinentі.
3. ВІЛ-інфекція.
4. Проживання в Лондоні.
5. Віково характеристика; найвищі рівні припадають на групу 25-44 роки.
6. Чоловіча стать.

ГРН також визнала факторами ризику контакт із хворим на ТБ та невдачу лікування.

Досі не відомо, чи співпадають фактори ризику щодо МР ТБ із факторами ризику щодо менших форм медикаментозної резистентності.

Виходячи з висновків, зроблених у розділі 5.3, для пацієнтів з факторами ризику рекомендуються молекулярні зонди на резистентність до рифампіцину.

Відсутність факторів ризику сама по собі не є достатньою для заперечення клінічної підозри на медикаментозно-резистентний ТБ.

ГРН погодилася, що в усіх випадках МР ТБ необхідно проводити інтенсивне відстеження контактів.

ГРН визнала небезпеки, пов’язані з невдачею медикаментозного лікування, і вирішила рекомендувати читацям установлювати цей факт якомога раніше.
9.1.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р69 Оцінку ризику медикаментозної резистентності слід проводити для кожного пацієнта з ТБ, виходячи з наведених нижче факторів ризику:
• попереднє медикаментозне лікування від ТБ, невдача лікування у минулому;
• контакт із хворим на хіміорезистентний ТБ;
• народження в іноземній країні, особливо у країнах із високим рівнем захворюваності, визначених НРА на її веб-сайті;
• ВІЛ-інфекція;
• проживання в Лондоні;
• вікова характеристика; найвищі рівні припадають на групу 25-44 роки;
• чоловіча стать.

Коментар робочої групи: в умовах України значущим фактором ризику для МР ТБ є також звільнення з місць позбавлення волі впродовж 2 років.

Р70 Протитуберкульозна служба має розглянути результати оцінки ризику резистентності до антимікобактеріальних препаратів, та, якщо ризик вважається значним, необхідно терміново провести молекулярні проби на резистентність до рифампіцину на матеріалах, позитивних за мазком, або на позитивних культурах, коли такі будуть отримані (див. розділ 5.2).

Р71 У пацієнтів з підвищеним ризиком резистентності до антимікобактеріальних препаратів слід ретельно контролювати динаміку та ефективність лікування. Якщо клінічного покращення немає або якщо культури залишаються позитивними через 4 місяці лікування («невдача лікування»), слід підозрювати медикаментозну резистентність і переглянути лікування з клінічним спеціалістом, який має досвід лікування МР ТБ. D(GPP)

(Докладно про стандартний рекомендований режим лікування див. у розділі 6.1.)

9.2. Направлення

9.2.1. Клінічний вступ

На МР ТБ припадає десь 0.8-0.9% підтверджених культурою випадків ТБ у Великобританії, переважно в Англії та Уельсі.(140) Як такі, у кількісному виразі вони становлять тільки 30-40 випадків на рік, але мають несумірну з цією кількістю значущість через:
• тривалий інфекційний потенціал у легеневому захворюванні;
• потребу в більш високих рівнях інфекційного контролю, з палатами від’ємного тиску та боковою вентиляцією, враховуючи цей ризик та потенційні негативні ефекти зараження мікроорганізмом;
• набагато більшу вартість лікування — мінімум 50-70 тис. ф.ст. на 1 хворого;(211)
• тривале лікування, яке часто потребує численних препаратів ІІ ряду з підвищеною токсичністю;
• низькі показники вилікування та інших осіб, які контактується з хворим, у випадку його зараження.

Оскільки лікування є складним, потребує багато часу та зусиль з боку пацієнта, а також пацієнта, то до цього часу, виходячи з настанов BTS щодо лікування,(68) практика полягає в тому, що лікування проводиться тільки:
• лікарями, які мають значний досвід щодо медикаментозно-резистентного ТБ;
• у лікарнях з належними ізольованими приміщеннями (палатою від’ємного тиску);
• у тісному зв’язку з НРА та регіональними центрами мікобактеріології НРА.

Клінічне ведення цих хворих у даній настанові не розглядається, тому що воно здійснюється у рідких випадках, є вузькоспеціалізованим і великою мірою індивідуальним, може потребувати застосування препаратів ІІ ряду, ретельного моніторингу, повномасштабного нагляду за лікуванням і хірургічних втручань. Тому задача цієї настанови — сприяти направленню пацієнтів до відповідного підрозділу.

9.2.2. Методологічний вступ

Було виявлено ретроспективне когортне дослідження,(231) проведене у США, в якому вивчався досвід лікування пацієнтів із МР ТБ, яких протягом принаймні певного періоду лікування вели у спеціалізованій протитуберкульозній лікарні. Це дослідження було виключено через обмеження у методології.

Не було знайдено досліджень достатньої якості щодо того, до кого (або куди) слід направляти пацієнтів з МР ТБ для забезпечення найбільш сприятливих результатів лікування. Тому доказових тверджень у цьому розділі не наведено.

9.2.3. Від доказів до рекомендацій

ГРН знала, що у Великобританії щороку досі реєструється відносно небагато випадків МР ТБ, але відзначала, що це — дуже важлива сфера боротьби з ТБ, яка створює унікальну проблему для лікування. На думку ГРН, невдача лікування (неконкордантність) є значним фактором ризику щодо медикаментозної резистентності.

13 Країни з захворюваністю понад 40 випадків на 100 тис. населення на рік, зазначені Агентством захисту здоров’я (зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і здійсніть пошук за словами «WHO country data TB»).
Хворих на МР ТБ не завжди лікують під наглядом спеціаліста з МР ТБ. ГРН дійшла висновку, що доказів, які обґрунтовували внесення змін до чинної практики направлення хворих на МР ТБ згідно з правилами BTS.{6} При організації направлення слід враховувати прийнятність пацієнта і механізми спільного догляду, тому в даному розділі наведені рекомендації для обговорення та консультування з колегами-спеціалістами.

9.2.4. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р72 Варіанти організації допомоги хворим з МР ТБ слід обговорити з клініцистами, які спеціалізуються на цій темі. Слід дізнатися та взяти до уваги думку хворого, а також розглянути питання про спільний догляд.

9.3. Інфекційний контроль

9.3.1. Клінічний вступ

Пацієнти з МР ТБ, підтверджени гіперчувствівчутливим ТБ, не більш заразні, ніж аналогічні пацієнти з повністю чутливим ТБ, тобто вони не повинні заразити більшу частку осіб, які з ними контактиють, тому що це не є більш вірулентним. Наслідки інфікування МР ТБ і наступного розвитку захворювання, однак, набагато важчі, ніж наслідки повністю чутливого ТБ, тому що МР ТБ потребує тривалого лікування (чимало більш токсичними препаратами II ряду), а результати з точки зору на перші відсутнії як інфекції, що ведуть до кількісних змін в мікроорганізмах, так і кількісних змін в мікроорганізмах.

Ураховуючи ці відмінності, пацієнтів із підозрою на МР ТБ або встановлених МР ТБ рекомендується ізолювати у палаті від'ємного тиску (як визначено нижче у рекомендаціях), а персоналу слід носити лицьові маски-фільтри, що відповідають стандартам Комітету з питань охорони здоров'я та безпеки, під час контактів з пацієнтом у період, коли пацієнт вважається заразним.

Два великі нозокоміальні спалахи МР ТБ у Великобританії виникли через неналежні процедури інфекційного контролю — або через проведення ризикованих процедур, таких як індукція мокротиння у комумальному закладі для пацієнтів з ВІЛ, або через ізолювання пацієнтів з активною формою захворювання у приміщеннях, в якому тиск відносно основної палати був додатним, а не від’ємним.(232)

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста(2) ця сфера була визначена як один з основних напрямків для вдосконалення, враховуючи цілі щодо припинення зростання рівня захворюваності і надання належних процедур інфекційного контролю — або через проведення ризикованих процедур, таких як індукція мокротиння у комумальному закладі для пацієнтів з ВІЛ, або через ізолювання пацієнтів з активною формою захворювання у приміщеннях, в якому тиск відносно основної палати був додатним, а не від’ємним.(232)

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста(2) ця сфера була визначена як один з основних напрямків для вдосконалення, враховуючи цілі щодо припинення зростання рівня захворюваності і надання належних процедур інфекційного контролю — або через проведення ризикованих процедур, таких як індукція мокротиння у комумальному закладі для пацієнтів з ВІЛ, або через ізолювання пацієнтів з активною формою захворювання у приміщеннях, в якому тиск відносно основної палати був додатним, а не від’ємним.(232)

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста(2) ця сфера була визначена як один з основних напрямків для вдосконалення, враховуючи цілі щодо припинення зростання рівня захворюваності і надання належних процедур інфекційного контролю — або через проведення ризикованих процедур, таких як індукція мокротиння у комумальному закладі для пацієнтів з ВІЛ, або через ізолювання пацієнтів з активною формою захворювання у приміщеннях, в якому тиск відносно основної палати був додатним, а не від’ємним.(232)
ність надто велика для того, щоб її можна було пояснити тим, що приміщення спільно використовуються різними підрозділами з охорони здоров'я та враховані двічі, тому здається, що персонал плутає окремі ізолятори та приміщення від’ємного тиску. Враховуючи інше використання у випадках МР ТБ і ризик для інших стаціонарних хворих (із судово-медичними наслідками), виглядає вкрай необхідним, щоб інші підрозділи врахували ізолятори та приміщення від’ємного тиску.

9.3.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалися заходи, спрямовані на пацієнтів з підозрою на інфекційний МР ТБ, за метою забезпечення передачі іншим пацієнтам або особам, які контактують з даними пацієнтами. (Заходи з забезпечення передачі здійснюють через один з підрозділів контрольу медицини передача здійснюється у випадках з негативним результатом.)

Були виявлені три ретроспективні когортні дослідження(233–235): усі вони проводилися у лікарнях США після спалахів МР ТБ у палатах, де лежали ВІЛ-позитивні пацієнти або хворі на СНІД. Після спалахів усі лікарні запровадили ряд заходів інфекційного контролю.

9.3.4. Доказові твердження

Хоча до та після впровадження заходів інфекційного контролю (які відповідали рекомендаціям Центрів контрольу та профілактики захворювань) кількість хворих на СНІД, яка контактувала в одній палаті з хворим на МР ТБ, була приблизно однаковою, захворюваність на МР ТБ була значно нижчою у період після впровадження заходів (8,8% проти 2,6%, p=0,01). (234) (2+)

Частка пацієнтів з МР ТБ зменшилася у періоді, коли були впроваджені заходи інфекційного контролю, порівняно з попереднім періодом (14% пацієнтів порівняно з 32%; BP 0,5, DІ 95%, 0,2-0,9, p=0,02). Пацієнти, яким був поставленний діагноз в інтервенційний період, з меншою вірогідністю, ніж пацієнти, яким був поставленний діагноз у доінтервенційний період, мали виявлений нозокомільний контакт із іншим пацієнтом після попередньої госпіталізації (10% пацієнтів порівняно з 67%; BP 0,2, p=0,003). (233) (2+)

Контакт з заразним хворим на МР ТБ у ВІЛ-палаті до впровадження посилених заходів інфекційного контролю був зафіксований у 80% хворих на МР ТБ, а після впровадження — у 45%. Після впровадження заходів контролю неможливо було відстежити епізоди МР ТБ, спричинені контактами з заразними хворими на МР ТБ у ВІЛ-палаті.(235) (2+)

9.3.5. Від доказів до рекомендацій

Доказова база щодо заходів інфекційного контролю для пацієнтів з ТБ, позитивним за мазком, з підозрою на інфекційний МР ТБ обмежена. Це стосується як ВІЛ-негативних, так і ВІЛ-позитивних пацієнтів. Один із недоліків проаналізованих досліджень полягав у тому, що у них часто впроваджувалося одночасно декілька заходів, тому ефект окремого заходу визначити було неможливо. По-друге, заходи порівнювалися у ситуації до та після спалаху, коли після спалаху, можливо, краще застосовувалися вже існуючі заходи інфекційного контролю, а не тільки впроваджувалися нові заходи.

Хоча МР ТБ є не більш заразним, ніж повністю медикаментозно-чутливий ТБ, наслідки набуття МР ТБ набагато важкіші через більшу складність і вартість його лікування, тривалішу інфективність та ризик набагато поганшішого результату. У хворих з ослабленим імунітетом (особливо ВІЛ-інфікованих) вірогідність набуття туберкулярної інфекції та розвитку клінічного захворювання набагато вища.

У рекомендаціях наголошується на важливій ролі засобів від’ємного тиску у наданні допомоги хворим на МР ТБ, виходячи з продовження практики, яку раніше рекомендувало BTS.(6)

9.3.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Це рекомендації щодо заходів інфекційного контролю в особистому використанні парційних виділень МР ТБ, або відомих пацієнтів з МР ТБ, які контактували з іншими пацієнтами.

У рекомендаціях наголошується на важливій ролі засобів від’ємного тиску у наданні допомоги хворим на МР ТБ, виходячи з продовження практики, яку раніше рекомендувало BTS.(6)

Перш ніж приймати рішення щодо випуски пацієнта з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ із лікарні, слід узгодити з пацієнтом і особою, що за ним доглядає, процедури контролю та проведення всієї протитуберкульозної терапії. D(GPP)

Рішення щодо випуски пацієнта з підозрою на МР ТБ або відомим МР ТБ із лікарні слід обговорити з бригадою інфекційного контролю, місцевим мікробіологом, місцевою протитуберкульозною службою та консультантам з питань боротьби з інфекційними захворюваннями. D(GPP)

Палати від’ємного тиску, використовувані для інфекційного контролю щодо МР ТБ, повинні відповідати нормам Міжвідомчої робочої групи з питань туберкульозу та чітко вказані персоналу, наприклад, за допомогою стандартної таблички. Таке позначення слід постійно оновлювати. D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про відстеження контактів пацієнтів стаціонару див. у розділі 12.7. Див. також алгоритм у розділі 6.2.

9.4. Лікування туберкульозу без мультирезистентності

9.4.1. Клінічний вступ

Основна увага у цій настанові спрямована на доказову базу щодо МР ТБ на основі систематичного пошуку в літературі та критичної оцінки, але для повноти викладення у даному підрозділі висвітлені інші форми медикаментозної резистентності. Вивчивши доказову базу щодо МР ТБ, ГРН дійшла висновку, що настанова повинна відображати настанову, видану BTS у 1998 році.(68) Лікування пацієнтів з медикаментозно-резистентним ТБ проводять тільки лікарі-спеціалісти з відповідним досвідом ведення таких випадків.

Окрема резистентність до рифампіцину
На рекомендований стандартний режим лікування повністю чутливого ТБ (див. глави 6 і 7) не впливає.

Окрема резистентність до ізоніазіду
Якщо про цю резистентність відомо до початку лікування, то режим, який складається з двохмісячного курсу рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу та стрептоміцину з наступним семимісячним курсом рифампіцину та етамбутолу, дає добри результати за умови проведення ДОТ.

Якщо резистентність виявлена після початку лікування, то прийом ізоніазіду можна припинити. Етамбутол, піразинамід і рифампіцин слід давати протягом двох місяців, а потім протягом 10 місяців — етамбутол і рифампіцин.

Окрема резистентність до піразинаміду
Резистентність до піразинаміду зазвичай обумовлена інфікуванням M. bovis. Етамбутол, ізоніазід і рифампіцин слід давати протягом двох місяців, а потім ще сім місяців — ізоніазід та рифампіцин.

Окрему резистентність до ізоніазіду при ініційованні M. tuberculosis слід лікувати за таким самим режимом.

Окрема резистентність до етамбутолу
Окрема резистентність до етамбутолу утримується нечасто. Слід два місяці давати ізоніазід, піразинамід та рифампіцин, а потім ще чотири місяці — ізоніазід та рифампіцин.

Окрема резистентність до рифампіцину
Якщо резистентність до рифампіцину виявлена за допомогою генетичного зонду або шляхом визначення лікарської чутливості, то пацієнта слід ізолювати (див. рис. 10) і лікувати як хворого на МР ТБ до появи повної лікарської чутливості до препаратів І ряду. Окрема резистентність до рифампіцину зустрічається дуже рідко, але все ж трапляється і вимагає змінення та продовження лікування на строк до 18 місяців: два місяці — етамбутол, ізоніазід та піразинамід, потім 16 місяців — ізоніазід та етамбутол. Проте, приблизно у 90% випадків резистентність до рифампіцину не є окремою і є генетичним маркером МР ТБ.

Комбінована резистентність до стрептоміцину та ізоніазіду
Найбільш поширена подвійна резистентність. Її слід лікувати так, як окрему резистентність до ізоніазіду, виявлена при часі лікування (див. вище).

Інші комбінації ТБ без мультирезистентності
Зустрічаються рідко. Лікування індивідуальне, залежно від комбінації, і найкраще за все здійснюється після обговорення з дуже досвідченим клініцистом і мікобактеріальними референс-підрозділами НРА.

9.4.2. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Пацієнтів з іншим хіміорезистентним ТБ, ніж МР ТБ, слід лікувати під наглядом лікаря-спеціаліста з належним досвідом ведення таких випадків. Оптимальний режим медикаментозного лікування наведений у табл. 31.
### Коментар робочій групи: У рекомендаціях ВООЗ «Guidelines programmatic management of multiresistant tuberculosis, 2008 лікування в розділі моно- і полірезистентності більш інтенсивне.

#### Моно- і полірезистентність мікробактерії туберкульозу

**Загальні підходи**

ВООЗ не рекомендує направляти зусилля на діагностику моно- і полірезистентності МБТ. Проте, ця резистентність виявляється під час діагностування хворих на ТБ. Лікування хворих з моно- та полірезистентністю МБТ із застосування стандартних режимів ХТ 1 та 2 кат. пов’язується з підвищенням ризику невдачі лікування або розширення медикаментозної резистентності МБТ. Проте, вірогідність такого ризику є низька і більшість хворих з моно- і полірезистентністю виліковуються за допомогою стандартних короткострокових режимів ХТ. Якщо моно- і полірезистентність були діагностовані, то слід застосовувати режими ХТ, які враховують дані ТМЧ.

**Вплив на реєстрацію випадку туберкульозу**

Якщо в режимі ХТ були проведені незначні зміни (без ризику поширення медикаментозної резистентності МБТ, що вимагає призначення нового режиму ХТ за 4 кат.), випадок ТБ не змінюється і пацієнт продовжує лікування в категорії, де він зареєстрований. Цей режим розглядається як модифікований режим для 1 або 2 кат. Ці зміни у режимі ХТ повинні бути відмічені в відповідній секції "Коментар" в журналі реєстрації випадків ТБ в районі (ТБ 03), оскільки подібні зміни в режимі ХТ вважаються правильними визначеним час.

Лікування хворих з моно- та полірезистентними штамами мікробактерії туберкульозу

Якщо прийняти рішення змінити стандартний режим ХТ, необхідно обирати найбільш ефективний режим на початку цього лікування для того, щоб забезпечити високу вірогідність вилікування. Крім того, при прийнятті такого рішення необхідно бути впевненим у високій якості роботи лабораторії та достовірності результатів ТМЧ.

У таблиці наведені режими ХТ для різних варіантів резистентності МБТ.

Режими, наведені в таблиці, побудовані з урахування основних причин туберкульозу, та полірезистентності МБТ. Режими, наведені в таблиці, побудовані з урахування основних причин туберкульозу, та полірезистентності МБТ. Режими, наведені в таблиці, побудовані з урахування основних причин туберкульозу, та полірезистентності МБТ.

#### Рекомендовані режими хіміотерапії при моно- та полірезистентності (при надійних лабораторних результатах)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Варіант резистентності</th>
<th>Запропонований режим</th>
<th>Мінімальна тривалість лікування (місцеві)</th>
<th>Пояснення</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>H (+ S)</td>
<td>R, Z та E</td>
<td>6–9</td>
<td>У хворих, що продовжують виділяти МБТ або з поширенням процесом до вказаного режиму приєднують фторхінолони</td>
</tr>
<tr>
<td>H та E</td>
<td>R, Z та фторхінолони</td>
<td>9–12</td>
<td>У хворих, що продовжують виділяти МБТ або з поширенням процесом до вказаного режиму приєднують препарат із 4-ї групи. В цих випадках застосовують більш тривалий період лікування (12 міс)</td>
</tr>
<tr>
<td>R (+ S)</td>
<td>H, E та фторхінолони, плюс 2 місцеви Z</td>
<td>12–18</td>
<td>У хворих, що продовжують виділяти МБТ або з поширенням процесом до вказаного режиму приєднують ін’єкційний препарат із 4-ї групи амінoglікозидів. В цих випадках застосовують більш тривалий період лікування (18 міс)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Варіант резистентності | Запропонований режим | Мінімальна тривалість лікування (місяці) | Пояснення
--- | --- | --- | ---
R та E (+ S) | H, Z, фторхінолони, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці | 18 | Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширенним туберкульозним процесом
R та Z (+ S) | H, E, фторхінолони, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці | 18 | Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширенним туберкульозним процесом
H, E, Z (+ S) | R, фторхінолони, плюс препарат II ряду для перорального прийому, плюс ін'єкційний препарат в перші 2–3 місяці | 18 | Більш тривале лікування (6 місяців) ін'єкційним препаратом може підсилити режим терапії у пацієнтів з поширенним туберкульозним процесом

В таблиці наведені переважно 4-компонентні режими ХТ. При тяжкому поширеному ТБ та торпідною динамікою процесу доцільно застосовувати 5-компонентні режими за рахунок приєднання ще одного препарату II ряду із 4-1 групи.

Розширення медикаментозної резистентності мікробakterії туберкульозу

Оскільки від моменту забору матеріалу до отримання результатів ТМЧ проходить досить тривалий час, можна очікувати розширення медикаментозної резистентності МБТ, якщо пацієнт фактично приймав один дієвий препарат (до решти визначили резистентність). Розширення резистентності МБТ можна очікувати також і у тому разі, якщо пацієнт фактично отримував 2 дієвих препарати залежно від їх комбінації. Піразинамід не є препаратом, який в парі з іншим попереджає розвиток медикаментозної резистентності. Якщо пацієнт фактично приймав рифампіцин та ізоніазид (при резистентності до ізоніазиду і етамбутолу), може розвинутись резистентність до рифампіціну. Надзвичайно важливо провести аналіз лікування і встановити комбінацію дієвих препаратів та проміжок часу, протягом якого пацієнт їх приймав.

Результати тесту медикаментозної чутливості і тактика лікування

Результати ТМЧ, які спонукали до зміни стандартного режиму ХТ, можуть не точно віддзеркалювати мікробну популяцію на час прийняття цього рішення, оскільки від моменту забору матеріалу для культурального дослідження пройшов досить тривалий час. Режими, що наведені в таблиці, грунтуються на припущеннях, що мікробна популяція не змінилася за цей період. Тому при неефективності цих режимів слід пам'ятати, що у пацієнта за цей період могла розшириться медикаментозна резистентність МБТ і наївні розвинутись мультирезистентність.

Якщо у пацієнта, який отримував стандартний 4-компонентний режим ХТ НРЕЗ, визначили полірезистентність МБТ від початку лікування, наприклад до НЕ, при цьому не проводили ТМЧ до З, і в нього продовжувалося бактеріовиділення наприкінці подовженого ІФ (3 міс.), припускають, що в нього розвинулася мультирезистентність. Пацієнта переводять в 4 кат. та призначають стандартний режим ХТ для 4 кат.

Коментар робочої групи:


ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ

Причини розвитку хіміорезистентного туберкульозу

Існують мікробіологічні, клінічні і програмні чинники розвитку медикаментозної резистентності при ТБ. Основною причиною розвитку даного феномену є виключно людський фактор. Хоча з позиції мікробіології резистентність — це результат генетичної мутації, в наслідок якої бактерії-мутанти набувають нечутливості до певного медикаментозного препарату. Неадекватна чи неправильно обрана схема ХТ призводить до того, що медикаментозно резистентний мутант стає домінантним у хворого на ТБ. В таблиці підсумовані поширені причини причини розвитку медикаментозної резистентності.

Короткострокова ХТ хворих, які інфіковані медикаментозно резистентними штамами, може призвести до збільшення медикаментозної резистентності, що називають ефектом «ампліфікації» короткострокового курсу ХТ.

Подальша передача мультирезистентних штамів на популяцію призводить до появи нових випадків МР ТБ.
Причини неадекватної протитуберкульозної хіміотерапії

<table>
<thead>
<tr>
<th>Медичні працівники: неадекватні режими</th>
<th>Препарати: неадекватне постачання/ якість</th>
<th>Пациєнти: неадекватний прийом ПТП</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Неправильні настанови і протоколи лікування хворих на ТБ</td>
<td>Низька якість (прострочені терміни зберігання)</td>
<td>Низька прихильність до лікування (дефекти ДОТ)</td>
</tr>
<tr>
<td>Недотримання настанов і протоколів лікування хворих на ТБ</td>
<td>Недоступність лише повторних препаратів (відсутність на складі або нерегулярні поставки)</td>
<td>Недостатність інформації</td>
</tr>
<tr>
<td>Відсутність настанов і протоколів лікування хворих на ТБ</td>
<td>Погані умови зберігання</td>
<td>Відсутність засобів існування (недоступність безоплатного лікування)</td>
</tr>
<tr>
<td>Низький рівень знань лікарів</td>
<td>Неправильне дозування або комбінування</td>
<td>Відсутність транспортування пацієнтів</td>
</tr>
<tr>
<td>Відсутній контроль за дотриманням стандартів лікування</td>
<td>Соціальні бар’єри (стigma, ризикова поведінка, шкідливі звички)</td>
<td>Лікарні реакції</td>
</tr>
<tr>
<td>Погана організація та фінансування Національної програми протидії захворюванню на ТБ</td>
<td>Порушення якості (прострочені терміни зберігання)</td>
<td>Мальабсорбція (недостатня абсорбція з кишечника)</td>
</tr>
<tr>
<td>Первинна резистентність</td>
<td>Побічні реакції</td>
<td>Нарушена організація та фінансування Національної програми протидії захворюванню на ТБ</td>
</tr>
<tr>
<td>Початкова резистентність</td>
<td>Недостатність інформації</td>
<td>Мультирезистентний туберкульоз</td>
</tr>
<tr>
<td>Вторина або набута резистентність</td>
<td>Соціальні бар’єри (стigma, ризикова поведінка, шкідливі звички)</td>
<td>Вогнища (пов’язаний з наркотиками)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Стандартизоване лікування хворих з новими випадками лікування протягом основного курсу ХТ знижує ризик вторинної медикаментозної резистентності МБТ. Своєчасна діагностика хворих на МР ТБ легень та адекватне лікування запобігають передачі інфекції та виникненню нових випадків захворювання з первинною медикаментозною резистентністю.

Визначення поняття та дефініції

Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) — це форма ТБ, при якій пацієнт виділяє МБТ, резистентні до одного або більшої кількості ПТП, що підтверджено лабораторним методом в ТМЧ.

Розрізняють наступні види медикаментозної резистентності МБТ:

- **Підтверджена монорезистентність** — це ТБ у хворих, які виділяють МБТ з доведеною in vitro резистентністю до одного або більше ніж до одного ПТП І ряду, за виключенням однієї з МБТ як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину.

- **Підтверджена полірезистентність** — це ТБ у хворих, які виділяють МБТ з доведеною in vitro резистентністю до більше ніж до одного ПТП І ряду, за виключенням однієї з МБТ як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину.

- **Підтверджена мультирезистентність** — це ТБ у хворих, які виділяють МБТ з доведеною in vitro резистентністю МБТ як мінімум до ізоніазиду та рифампіцину.

- **Розширена медикаментозна резистентність** — резистентність МБТ одночасно до ізоніазиду та рифампіцину та до ілонголізидів та фторхінолонів.

При лабораторному підтверджені МР ТБ пацієнти реєструються в 4 кат. диспансерного спостереження.

- **Первинна резистентність** — це резистентність МБТ, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які ніколи не лікувалися ПТП.

- **Початкова резистентність** — це резистентність, яка виявлена у вперше діагностованих хворих, які лікувались ПТП більше 4 тижнів.

- **Вторина або набута резистентність** — це резистентність, яка виявлена у хворих, які лікувалися ПТП більше 4 тижнів.

При застосуванні стандартних режимів ХТ для 1 та 2 клінічної кат. монорезистентність МБТ мало впливає на результати лікування. Суттєве клінічне значення має мультирезистентність та розширена резистентність МБТ, тому виділяють особливу форму ТБ — мультирезистентний ТБ. Полірезистентність МБТ також знижує результати лікування, але значно в меншій мірі, ніж мультирезистентність.

**WHO 4th edition** Ризик мультирезистентного туберкульозу (РМР ТБ) — контактні з хворими на РМР ТБ хворі.

Бактеріологія

Бактеріологічні дослідження, які проводять у хворих на МР ТБ, передбачають проведення бактеріоскопії мазка мокротиння і посівів. Дани методи повинні застосовуватися на початку лікування для підтвердження діагнозу ТБ і виявлення найбільш небезпечних щодо передачі інфекції пацієнтів (з позитивним результатами бактеріоскопії мазка мокротиння).
Випадок туберкульозу з позитивними результатами бактеріологічного дослідження на початку лікування за 4 кат.: як мінімум одне позитивне культуральне дослідження або одне позитивне мікроскопічне дослідження, яке було виконано із зразків, отриманих протягом 30 днів до або через 1-7 днів після початку лікування за 4 кат.

Реєстрація випадку на основі попередньої хіміотерапії
Наведена нижче класифікація груп реєстрації базується виключно на попередньому лікуванні і не передбачає встановлення причин резистентності. Належність до 4 кат., що базується на даному принципі, передбачає виявлення на момент реєстрації в мокротинні пацієнта збудника МР ТБ або тільки припущення щодо МР ТБ.

• Новий випадок МР ТБ/РРТБ. Пацієнт, який ніколи не отримував протитуберкульозне лікування, або лікувався менше 1 місяця. (Визначення цього випадку здійснюють за результатами ТМЧ із зразка мокротиння, узятого на початку лікування за 1 клінічною кат.).

• Пацієнт МР ТБ/РРТБ, раніше лікований тільки ПТП І ряду
• Пацієнт МР ТБ/РРТБ, раніше лікований із застосуванням ПТП ІІ ряду.

Результати лікування для РМР ТБ, МР ТБ, РРТБ
Наведені нижче результати лікування базуються на моніторингу мазків мокротиння та посіву. Результати лікування для 4 кат. заносяться в форму ТБ 01, журнал реєстрації хворих 4 кат. (ТБ 03) та в річний звіт про результати лікування хворих 4 кат. (ТБ 08):

• Вилікування. Пацієнт, який завершив лікування за 4 кат. і має як мінімум 5 послідовних негативних культуральних досліджень, які виконані із зразків, узятіх із інтервалом не менше 30 днів протягом останніх 12 місяців лікування. Якщо тільки одне культуральне дослідження буде позитивним протягом цього періоду і при цьому відсутні клінічні ознаки прогресування захворювання, пацієнт може вважатися вилікуваним за умови, що від моменту цього культурального дослідження буде як мінімум три послідовні негативні результати цих досліджень, взятих з інтервалом не менше 30 днів.

• Завершене лікування. Пацієнт, який завершив курс лікування за 4 кат., проте не відповідає критеріям вилікування через відсутність результатів бактеріологічного дослідження (або виконано менше 5 культуральних досліджень протягом останніх 12 місяців лікування).

• Помер. Пацієнт 4 кат., який помер від будь-якої причини протягом курсу лікування випадку МР ТБ.

• Невдача. Невдачу лікування реєструють, якщо у пацієнта визначають 2 або більше позитивних із 5-ти культуральних досліджень протягом останніх 12 місяців лікування, або якщо результат 1 із 3 фінальних культуральних досліджень є позитивним. (Невдачу лікування реєструють також у випадку припинення лікування через відсутність клінічного ефекту або тяжкі побічні реакції. Цей результат може бути виділенний окремо для субаналізу).

• Переведений. Пацієнт 4 кат., який був переведений в іншу адміністративну територію і результати його лікування невідомі.

Когортний аналіз
Для проведення адекватного когортного аналізу у всіх пацієнтів, які відповідають діагностичним критеріям 4 кат., необхідно зареєструвати три дати, які внесені в облікову форму ТБ 01:
1. Дата першої реєстрації випадку ТБ за 4 кат., внесена в загальному реєстрі хворих на ТБ.
2. Дата реєстрації 4 кат. в амбулаторному реєстрі хворих за 4 кат.
3. Дата початку лікування за 4 кат.

Адекватний аналіз обліку всіх пацієнтів, які відповідають критеріям захворювання на ТБ, потребує обліку 3-х дат:
1. Дата початкової реєстрації випадку ТБ (в загальному реєстрі хворих за 4 кат.)
2. Дата реєстрації 4 кат. в амбулаторному реєстрі хворих за 4 кат.
3. Дата початку лікування за 4 кат.

Когортний аналіз реєстрації випадку захворювання ТБ — це оцінка кількості пацієнтів, які зареєстровані в категорії, та кількості хворих, які розпочали лікування.

Рекомендований час для когортного аналізу лікування віддзеркалює значну тривалість режимів ХТ за 4 кат. Когортний аналіз слід проводити після 24 місяців після початку лікування за 4 кат. Когортний аналіз має дві стадії: попередню і фінальну. Попередня стадія когортного аналізу триває 24 місяців. Після закінчення попередньої стадії, окремо для кожної групи пацієнтів, яка закончила лікування, стартує фінальна стадія. Фінальна стадія когортного аналізу триває 24 місяців. Якщо пацієнт відбувається під час фінальної стадії, то аналіз триває додаткових 36 місяців.

У всіх пацієнтів, які зараховані в 4 кат., слід визначати перший результат лікування для звітно-облікових форм. Проте можна враховувати і наступні результати лікування пацієнтів, за якими систематично спостерігають. (Наприклад, пацієнт, який перервав лікування як новий випадок за 4 кат. і повернувся через 14 місяців, має...
бути зареєстрований знову в 4 кат. та лікуватися як пацієнт “раніше лікований із застосуванням протитуберкульозних препаратів II ряду”. Цей пацієнт отримує фінальний результат як “перерва” в когорті, в якій він був спочатку зареєстрований, а потім “вилікуваний” в іншій когорті при повторному лікуванні в 4 кат.). Пацієнти, які продовжують лікування на кінець періоду зазначеному когортним аналізом, мають бути віднесенями до таких, що "продовжують лікування”.

Реєстраційні групи хворих 4 кат. згідно анамнезу попереднього лікування або результатів когортного аналізу попереднього лікування:

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

**Рецидив.** Пацієнти, в яких визначено активацию туберкульозного процесу, які раніше хворіли на ТБ, завершили ОКХТ та вважаються лікуваними. У них діагностировано МР ТБ за результатами ТМЧ від початку лікування (0-30 днів) за 2 кат. і ці хворі переведені в 4 кат.

**Лікування після перерви.** Пацієнти, які повернулися до лікування після перерви 2 та більше місяців, а потім в них діагностировано МР TB за результатами ТМЧ від початку лікування за 2 кат. і ці хворі переведені в 4 кат.

**Лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії.** Пацієнти, у яких вперше діагностировано МР ТБ за мікробіологічними методами оцінки активності ТБ, але при повторному курсі лікування 4 кат. виявлена підбільшована резистентність до туберкулинів або її відсутність, ці хворі переведені в 4 кат.

**Переведений.** Пацієнти 4 кат., які були переведені з іншої адміністративної категорії для продовження лікування випадку МР ТБ. Їх результати слід направити в місце їх попереднього лікування для внесення їх в когорт, де вони розпочали лікування за 4 клінічною кат. Цих пацієнтів виключають із квартальних звітів когортного аналізу.

**Інші.** Пацієнти 4 кат., які не відповідають категоріям наведених вище дефініцій. Ця група включає пацієнтів 4 кат., у т.ч. хронічних хворих на ТБ, які раніше лікувалися поза стандартними схемами з використанням ПТП I та II рядів без ефекту, з перервами тощо.

### ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ МУЛЬТИРЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ

#### Лабораторна діагностика

**Мікроскопія**

Мікроскопія мазка мокротиння на КСБ не дозволяє розрізнити ні життєздатні та нежиттєздатні M. tuberculosis, ні мікроорганізми, чутливі та резистентні або мікроорганізми, що належать до різних штамів M. tuberculosis. Значення мікроскопії для МР ТБ обмежується можливістю визначення найбільш заразних пацієнтів, сортування зразків мокротиння для різних алгоритмів культурального дослідження і ТМЧ. Подальше отримання росту підтверджує те, що КСБ були дійсно МБТ, а не контамінацією матеріалу. Оскільки мікроскопія мазка мокротиння на КСБ не дозволяє розрізнити живі і неживі МБТ, то значення цього методу для моніторингу лікування і визначення неефективності лікування є обмеженим. Наприклад, при ефективному лікуванні мазки мокротиння можуть бути позитивними, а посіви негативними, що дозволяє припустити, що виявлені мікроорганізми в мазках не були живими. Однак слід мати насторогу щодо таких пацієнтів і вважати їх потенційно заразними з можливим прогресуванням процесу.

**Коментар робочої групи: діагностика швидкими тестами (Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test 2011)**

При підозрі ТБ у ВІЛ-інфікованих доцільно використання GeneXpert як первинне обстеження на ТБ.
Алгоритм діагностики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих за допомогою GeneXpert

1 Серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, підозра на ТБ виникає при наявності будь-якого з нижче наведених симптомів: кашель, лихоманка, втрата ваги і нічний піт. Серед дітей, які живуть з ВІЛ, підозра на ТБ виникає при наявності будь-якого з нижче наведених симптомів: уповільнення набору маси тіла ваги, підвищена температура, кашель, або контакти з хворими на ТБ в анамнезі.

2 У всіх осіб з невідомим ВІЛ-статусом, тестування на ВІЛ повинно проводитися відповідно до національних керівних принципів. У пацієнтів з ВІЛ-негативним або невідомим ВІЛ статусом (наприклад, внаслідок відмови), підозра на ТБ визначається відповідно до національних керівництв. Людина з невідомим ВІЛ-статусом може бути класифікована як ВІЛ-позитивна, якщо є вагомі клінічні ознаки ВІЛ-інфекції.

3 Всі хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, мають право на АРТ незалежно від числа лімфоцитів CD4. В першу чергу розпочати лікування ТБ, протягом перших 8тижнів лікування розпочати АРТ. Див. АРТ протоколи.

Коментар робочої групи:

Культуральне дослідження
Якість роботи лаборатрії набуває вирішального значення. Тривале транспортування матеріалу, надмірна або недостатня деконтамінація, неважливо наявність середовище або неправильна температура інкубації можуть негативно впливати на результати посіву. Лабораторні погрішності, такі як неправильне маркування або перехресна контамінація зразків в наслідок утворення аерозолі, можуть призводити до хибно-позитивних або хибно-негативних результатів посіву. Тому результати лабораторних досліджень завжди слід співставляти з клінічними даними, а сумнівний тест при необхідності повторювати. Мізерний ріст при посіві мокротиння (менше ніж 10 колоній) слабо корелює з клінічним прогнозом; інтерпретація такого тесту потребує обережності, особливо коли такий результат був отриманий одноразово. Однак стійко позитивні результати посіву або будь-який позитивний результат при погіршенні клінічних даних слід розглядати як достовірні.
Ідентифікація *M. tuberculosis*

Більшість мікобактерій, які виділені від хворих в країнах з високою поширеністю ТБ, є саме *M. tuberculosis*. Частота виявлення нетуберкульозних мікобактерій суттєво варіює в різних країнах і більш характерна для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Якщо немає туберкульозної природи виділеного штаму мікобактерій, якому притаманні фенотипічні особливості резистентності до препаратів І ряду, то пацієнт може мати не медикаментозно резистентний ТБ, а інфікування нетуберкульозними мікобактеріями. Лікування таких форм захворювання суттєво відрізняється від ХТ медикаментозно резистентного ТБ або МР ТБ. Лабораторії, які забезпечують виконання програм контролю за ТБ, повинні проводити ідентифікацію *M. tuberculosis* як мінімум двома біохімічними методами.

Тест медикаментозної чутливості

Виявлення і лікування хворих з високим ризиком або МР ТБ можуть сприяти на різні стратегії. Тест медикаментозної тутливості (ТМЧ) *in vitro* має ключове значення для всіх цих стратегій. Ці рекомендації наполегливо рекомендують обирати стратегію, на підставі якої рішення про схему лікування пацієнта приймається на основі ТМЧ, до якого має бути забезпечений доступ.

Існують різні методи тестування медикаментозної чутливості. Класичний фенотипічний метод передбачає культивування *M. tuberculosis* в поживному середовищі, що містить лікарські препарати, які затримують їх ріст. Фенотипічний метод дозволяє визначити медикаментозну резистентність, не зважаючи на її механізм виникнення та молекулярні основи. Фенотипічний ТМЧ може виконуватися як прямий і непрямий тести на твердому поживному середовищі. При прямому методі інокулюють концентрованої розчин середовища, яким містять препарати та середовище без препаратів. При непрямому методі інокулюють чистою культурою *M. tuberculosis*. Фенотипічний ТМЧ був широко валідованим і на даний час рекомендується як „золотий стандарт“ ТМЧ. Найбіль поширеними є три методи ТМЧ: метод пропорцій, абсолютних концентрацій та співвідношення резистентності. Декілька раундів виконання цих тестів в умовах супраперечливість МБТ. Тест медикаментозної чутливості до ПТП II ряду був вивчений два методи — на рідкому поживному середовищі і метод пропорцій на твердому. Метод абсолютної концентрацій та співвідношення резистентності не валідований для ТМЧ до ПТП II ряду. На даному крокі методологія ТМЧ сприяється на консенсус щодо надійності та відтворюваності і критичні концентрації для різних методик, які можна знайти в докладах ВООЗ щодо раціонального використання ТМЧ до ПТП II ряду. Молекулярні методи виявляють що генетично детерміновану резистентність швидше, ніж фенотипічні методи. Більшість генотипічних методів передбачають два кроки. Перший — амплифікацію молекули нуклеїнової кислоти таким методом, як полімеразно-ланцюгова реакція, яка зосереджена на амплифікації фрагменту геному *M. tuberculosis*, який ушкоджений в резистентних штамах. Другий крок — амплифікація продукту (амплікону) і визначения специфічної мутації, яка корелює з резистентністю. Нові технології наразі швидко розвиваються.

Обмеження тесту медикаментозної чутливості мікробактерії туберкульозу

Точність результату ТМЧ, який виконується в лабораторії 3-го рівня під належним контролем якості, варіює для різних ПТП: від високої точності до ізоніазиду та рифампіцину до меншої до стрептоміцину та етамбутолу.

Точність результатів тесту до ПТП II ряду значно менша, ніж до ПТП I ряду через те, що критичні концентрації цих препаратів в ТМЧ мало відрізняються від мінімальної інгібуючої концентрації цих препаратів у відношенні МБТ. Проведення ТМЧ до фторхінолонів, аміноглікозидів і поліпептидів в різних лабораторіях показало хорошу надійність і відтворюваність. Дані про надійність і відтворюваність результатів ТМЧ до інших препаратів II ряду є обмеженими.

Клінічному необхідно інтерпретувати результати ТМЧ з урахуванням його обмежень. ТМЧ дає можливість визначити вірогідно ефективні препарати для лікування хворих на МР ТБ. Препарати, до яких визначають чутливість МБТ, більш ефективні, ніж препарати, до яких визначають резистентність. Коли отримані суперечливі результати ТМЧ та клініко-лабораторних даних, вони повинні інтерпретуватись тільки лікарем, який має досвід лікування хворих на МР ТБ.

**Пріоритети у виборі препаратів, до яких ставлять тест медикаментозної чутливості в першу чергу:**
- рифампіцин та ізоніазид;
- етамбутол, стрептоміцин;
- піразинамід (якщо доступні системи з рідким середовищем);
- канаміцин (або амікацин) та капреоміцин;
- фторхінолони (ті, що використовують в схемах лікування);
- етионамід/протіонамід, ПАСК, циклосерин*

* ВООЗ не рекомендує проводити ТМЧ до цих препаратів, оскільки точність результатів ТМЧ для цих препаратів найнижча.

Час, необхідний для отримання результату тесту медикаментозної чутливості Час для отримання результату ТМЧ до ПТП I ряду становить 3-8 тижнів на твердому поживному середовищі та 1–2 тижні — на рідкому. МТЧ для МР ТБ займає 2-4 тижні на твердому середовищі та 1 тиждень — на рідкому.
Загальні підходи до лікування хворих на МР ТБ
Основні схеми лікування на МР ТБ:
— стандартизоване лікування з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ;
— індивідуалізоване лікування за даними ТМЧ;
— емпіричне лікування з огляду на ймовірну резистентність у відомого джерела інфекції з подальшим переходом на індивідуалізоване лікування залежно від результатів ТМЧ.

Стандартизоване лікування
Схеми розробляються на підставі репрезентативних даних про медикаментозну резистентність у різних категоріях хворих при відсутності індивідуальних даних ТМЧ. Проте, підозра на МР ТБ завжди має супроводжуватися проведенням ТМЧ у конкретного пацієнта. Всі пацієнти, включні на стандартизоване лікування, лікуються за однаковою схемою до отримання результатів ТМЧ.

Емпіричне лікування
Кожна схема лікування підбирається індивідуально на підставі попереднього досвіду протитуберкульозного лікування з урахування репрезентативних даних про медикаментозну резистентність.

Індивідуалізоване лікування
Кожный режим лікування базується на даних ТМЧ або на попередньому лікуванні хворого та індивідуальних результатах ТМЧ.

Класи протитуберкульозних препаратів
Традиційно ПТП поділяються на препарати І та ІІ ряду. Проте, в лікуванні хворих на МР ТБ використовують альтернативну класифікацію, яка заснована на активності, доведеній ефективності та досвіді застосування ПТП, що дозволяє формувати режим ХТ. Різні групи ПТП наведені в таблиці.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Групи</th>
<th>Препарати (абревіатура)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Група 1 — оральні ПТП І ряду</td>
<td>Ізоніазид (H), Рифампіцин (R), Етамбутол (E), Піразинамід (Z)</td>
</tr>
<tr>
<td>Група 2 — ін’єкційні ПТП</td>
<td>Стрептоміцин (S), Канаміцин (Km), Амікацин (Am), Капреоміцин (Cm)</td>
</tr>
<tr>
<td>Група 3 — фторхінолони</td>
<td>Офлоксацин (Ofx), Левофлоксацин (Lfx), Моксифлоксацин (Mfx), Гатифлоксацин (Gfx)</td>
</tr>
<tr>
<td>Група 4 — оральні бактеріостатичні ПТП ІІ ряду</td>
<td>Етіонамід (Et), Протіонамід (Pt), Циклосерин (Cs), Терізідон (Trz) , Парааміносаліциловая кислота (PAS), Тіоацетазон (Th)</td>
</tr>
<tr>
<td>Група 5 — препарати з невстановленою ефективністю (не рекомендовані ВООЗ для рутинного призначення хворим з МР ТБ)</td>
<td>Клофазимін (Cfz), Амоксоцилін/клавуланова кислота (Amx/Clv), Кларитроміцин (Clr), Лінезолід (Lzd)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Примітка:
1 Рифабутин не відноситься до основний препаратів І ряду. Він призначається пацієнтам, які отримують інгібітори протеаз.
2 Тіоацетазон повинен використовуватись тільки у ВІЛ-негативних хворих і в останню чергу з переліку препаратів, перерахованих в 4 групі.

Вибір препаратів для лікування хворих на Мультирезистентний туберкульоз
ПТП поділені на 5 груп. Послідовність цих 5 груп препаратів базується на активності у відношенні МБТ, доведеній ефективності та досвіді застосування.

Група 1 — Оральні протитуберкульозні препарати І ряду. Група 1 — це активні у відношенні МБТ та добре переносимі ПТП. Їх застосовують у випадку чутливості до них у ТМЧ або за даними попереднього лікування, яке доводить їх клінічну ефективність. Підвищення дози ізоніазиду при визначенні до нього резистентності в низькій концентрації не доцільно. Ізоніазид не слід включати в схеми лікування при визначенні до нього резистентності МБТ. Нові рифампіциклінові препарати (рифабутин, рифапентин) неефективні при визначенні резистентності до рифампіцикліну в ТМЧ.

Група 2 — ін’єкційні протитуберкульозні препарати. Препарати 2 групи слід призначати усім пацієнтам, якщо до них визначають чутливість МБТ в ТМЧ або як ефективні відносно МБТ. Проте, до них визначають чутливість до стрептоміціну, слід надавати перевагу цьому препарату з групи аміноглікозидів. Канаміцин або амікацин є найефективнішими з переліку препаратів, перерахованих в 4 групі.
гатіфлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин = ципрофлоксацин. Отже, моксифлоксацин та гатіфлоксацин високо активні у відношенні МБТ, левофлоксацин — високоактивний, офлоксацин та ципрофлоксацин — менш активні.

Група 4 — Оральні протитуберкульозні препарати II ряду з бактеріостатичною дією. Препарати цієї групи додають до режиму ХТ на підставі даних чутливості МБТ, анамнезу попереднього лікування, ефективності цих препаратів, переносимості та їх вартості.

Група 5. Препарати групи 5 не рекомендуються, як правило, до рутинного застосування при лікуванні хворих на МР ТБ через недостатній клінічний досвід їх застосування та не доведену в рандомізованих дослідженнях ефективність. Їх призначення у разі розширеної медикаментозної резистентності МБТ, коли неможливо забезпечити адекватний режим ХТ з препаратів групи 1-4.

Основні принципи лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та побудови режиму хіміотерапії

<table>
<thead>
<tr>
<th>Принцип</th>
<th>Коментарі</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Застосовувати 4 ПТП II ряду, які з найвищою вірогідністю можуть бути ефективними і піразинамід в інтенсивну fazу лікування</td>
<td>Ефективність лікарських засобів підтверджується декількома факторами: а) результати ТМЧ показують чутливість; б) немає інформації невдалого лікування із залученням даного препарату при відсутності ТМЧ; в) не підтверджено близького контакту з хворим з резистентністю до цього препарату при відсутності ТМЧ.</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Режими ХТ для лікування хворих з новими випадками МР ТБ повинні включати як мінімум піразинамід, фторхінолон, препарат з групи ін'єкційних, етіонамід/протіонамід і циклосерин або ПАСК якщо не може бути застосований циклосерин</td>
<td>У хворих, які раніше лікувалися з приводу МР ТБ, використовують препарати, до яких з найбільшою вірогідністю збережена чутливість.</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Етамбутол та препарати 5 групи не слід застосовувати в стандартних режимах ХТ 4 кат.</td>
<td>Етамбутол застосовують лише у разі визначення чутливості до нього.</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Препарати групи 5 можуть застосовуватись, але не в стандартних режимах ХТ</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Коментар робочої групи:


Склад режимів лікування протитуберкульозними препаратами II ряду

Рекомендації 1. У лікуванні хворих на МР ТБ слід застосовувати препарат з групи фторхінолонів (сильна рекомендація, дуже низька якість доказової бази). 2. У лікуванні хворих на МР ТБ слід застосовувати препарат з групи фторхінолонів пізнішого покоління (умовна рекомендація, дуже низька якість доказової бази). 3. У лікуванні хворих на МР ТБ слід застосовувати піразинамід (або протіонамід) (сильна рекомендація, дуже низька якість доказової бази). 4. У лікуванні хворих на МР ТБ в інтенсивній фазі слід застосовувати чотири ПТП II ряду, які можуть бути ефективними (в тому числі парентеральний препарат), а також піразинамід (умовна рекомендація, дуже низька якість доказової бази). 5. У лікуванні хворих на МР ТБ режими лікування повинні включати принаймні піразинамід, фторхінолон, парентеральний препарат, етіонамід (або протіонамід), а також або циклосерин, або ПАСК (параміносаліцилову кислоту), якщо циклосерин застосовувати неможливо (умовна рекомендація, дуже низька якість доказової бази). Доказова база Доказова база, використана для вирішення питань про те, які препарати слід застосовувати (з інформацією про їхні характеристики щодо ТМЧ або без такої інформації), та про якість препаратів, що мають застосовуватися в режимах лікування хворих на МР ТБ, грунтувалася на дослідженнях, опублікованих у трьох масштабних систематичних оглядах (27–29). При проведенні всіх трьох оглядів здійснювався пошук у базах даних EMBASE та MEDLINE, а також у Кокранівській бібліотеці та в Інтернет-системі ISI Web of Science. Дослідження, опубліковані до 1970 року, та дослідження, що охоплюють тільки випадки ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ), виключалися. Потім оглядачі об’єднали дані про окремих пацієнтів із досліджень, висвітлених у систематичних оглядах, на предмет проведення мета-аналізу.

15 Інтенсивна фаза — це початкова частина курсу лікування, в якій застосовується парентеральний (ін’єкційний) препарат
Мета-аналіз включав 32 дослідження більш ніж з 9000 випадками лікування, автори яких були доступні для контакту та готові поділитись своїми даними (30). Хворі на РРТБ (N=410) були виключені, тому що режими їхнього лікування вважалися непорівняними з режимами лікування інших хворих на МР ТБ. Охоплені когорти мали включати мінімум 25 суб'єктів, які лікувалися від МР ТБ, і один або декілька результатів лікування, що відповідали стандартним визначенням (31). Відсутні показники віку, статі, наявності ТБ в минулому, ступеню захворюваності, ВІЛ-статусу та ТМЧ не було виключено. ВІЛ-статусу та ТМЧ були прийняті увагою (5% членів когорт мали виміряні значення цих змінних), але для спроби чи відстоювання цього зроблено не було. Жодна з когорт не брала участі у рандомізованих контролюваних випробуваннях, тому якість доказової бази вважалася низькою або дуже низькою. Хоча ні САШ в аналізі не брали участі, відбулося, що результати аналізу не обов'язково можуть передбачати можливість узагальнення для всіх популяцій в умовах з високою або низькою поширеністю медикаментозної резистентності або з різними рівнями ресурсів. Відсутність даних про зв'язки з вивчення змінних, а також наявність значних протипоказань, можливо, взагалі незначних протипоказань, які використовувалися, не дозволили порівняти результати застосування ПАСК один раз на день із результатами застосування препаратів групи 5, цей ефект був більшою виразною. Оскільки результати аналізу не обов'язково можуть передбачати можливість узагальнення для всіх популяцій в умовах з високою або низькою поширеністю медикаментозної резистентності або з різними рівнями ресурсів. Тим не менш, результати аналізу надали найкращу доступну на даний час доказову базу для цієї групи для того, щоб сформувати рекомендації про склад режимів лікування.

**Стиліс висновки**

Застосування препаратів, до яких, за наведеними даними, штамп був чутливим, продемонстровало мінімальну вигоду порівняно з їхніми застосуваннями без урахування характеристик чутливості. Таким чином, вибір препарату залежав від відсутності медикаментозної чутливості штаму, виділеного у хворого або в осіб, хворих на МР ТБ, з якими він знаходився у близькому контакті, від попереднього застосування даного препарату для хворого, від частоти його застосування або зафіксованої фонової медикаментозної чутливості в даніх умовах. Застосовуючи цю методику до фармацевтичних практик, важливо підкреслити невизначеність щодо відтворюваності результатів аналізу, недостатнє представництво певних географічних регіонів, а також відсутність даних про деякі з вивчені змінних, але для спроби чи відстоювання цього зроблено не було. Жодна з когорт не брала участі у рандомізованих контролюваних випробуваннях, тому якість доказової бази вважалася низькою або дуже низькою. Хоча ні САШ в аналізі не брали участі, відбулося, що результати аналізу не обов'язково можуть передбачати можливість узагальнення для всіх популяцій в умовах з високою або низькою поширеністю медикаментозної резистентності або з різними рівнями ресурсів.

Ці профілактичні призначення, які були включені в перелік відносно низької вартості, можуть бути використані в будь-якій ситуації, якщо вони відповідають стандартним визначенням. Оскільки результати аналізу не обов'язково можуть передбачати можливість узагальнення для всіх популяцій в умовах з високою або низькою поширеністю медикаментозної резистентності або з різними рівнями ресурсів.

Незважаючи на це, результати аналізу надали найкращу доступну на даний час доказову базу для цієї групи для того, щоб сформувати рекомендації про склад режимів лікування.
Принцип застосування додаткових препаратів при поширеному патологічному процесі не підтвердився даними, використаними в ході цього перегляду.

Осікільки хворі на РРТБ були виключені з аналізу, поточні рекомендації не обов’язково поширяються на цю підгрупу пацієнтів. Поки не будуть отримані кращі докази для визначення оптимальних режимів лікування цих хворих, слід дотримуватися тих самих принципів, які застосовувалися для розроблення режимів лікування хворих на МР ТБ, виходячи, де це можливо, з характеру ТМЧ кожного окремого хворого, особливо щодо фторхінолонів пізнішого покоління та парентеральних препаратів II ряду. Отже, всіх хворих на МР ТБ слід перевіряти на чутливість до цих двох класів препаратів.

Рекомендований склад режимів лікування препаратами II ряду для хворих на МР ТБ змінився порівняно з наведеними в екстреному оновленні за 2008 рік. У попередніх керівних принципах так само рекомендувалось розробляти режими лікування виходячи з відомих характеристик медикаментозної резистентності у країні чи у хворого, попереднього лікування хворих та препаратів, які зазвичай застосовуються у даній країні. Включення принаймні чотирьох препаратів з визначеною — або майже визначеною — ефективністю рекомендувалося раніше. Раніше рекомендований режим лікування складався з піразинаміду та/або етамбутолу, одного з фторхінолонів, одного парентерального препарату та пероральних бактеріостатичних препаратів II ряду. Вдаватися до застосування антибіотиків із групи 5 рекомендувалося тільки у випадку, якщо потрібні були додаткові препарати для доведення загальної кількості препаратів до чотирьох. У випадку поширеного патологічного процесу або невизначеної ефективності рекомендувалася більша кількість препаратів.

Зміни у рекомендаціях щодо складу режимів лікування порівняно з редакцією керівних принципів 2008 року

<table>
<thead>
<tr>
<th>Екстрене оновлення, 2008 рік</th>
<th>Оновлення, 2011 рік</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Застосовувати в інтенсивній фазі лікування мінімум 4 ПТП з визначеною або майже визначеною ефективністю</td>
<td>Застосовувати в інтенсивній фазі лікування мінімум 4 ПТП II ряду з імовірною ефективністю, а також піразинамід</td>
</tr>
<tr>
<td>Розглянуті можливість застосування більшої кількості препаратів для хворих з поширеним патологічним процесом або невизначеною ефективністю</td>
<td>Не виявлено жодних доказів на підтримку застосування більш ніж 4 ПТП II ряду для хворих з поширеним патологічним процесом. Збільшення кількості препаратів II ряду в режимі лікування допускається, якщо ефективність деяких із цих препаратів невизначена</td>
</tr>
<tr>
<td>Режим лікування повинен включати піразинамід та/або етамбутол, один із фторхінолонів, один парентеральний препарат і пероральні бактеріостатичні ПТП II ряду (жодної переваги пероральним бактеріостатичним ПТП II ряду не надавалося)</td>
<td>Режим повинен включати піразинамід, один із фторхінолонів, парентеральний препарат, етіонамід (або протіонамід) і циклосерин або ПАСК, якщо циклосерин застосовувати неможна</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол може вважатися ефективним і включатися в режим, якщо ТМЧ підтверджує чутливість</td>
<td>Етамбутол можна застосовувати, але не включати в перелік препаратів, які утворюють стандартний режим лікування</td>
</tr>
<tr>
<td>Лікування препаратами групи 5 рекомендується тільки за умови, якщо необхідні додаткові препарати для збільшення загальної кількості препаратів до чотирьох</td>
<td>Препарати групи 5 можна застосовувати, але не включати в перелік препаратів, які утворюють стандартний режим лікування</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Рекомендації, наведені у цьому розділі, мають на меті підвищення ймовірності вилікування та зменшення ризику невдачі лікування, рецидиву та смерті. Рішення рекомендувати додатковий препарат до режиму в інтенсивній фазі лікування — з мінімум чотирьох препаратів, визначених під час аналізу — ґрунтувалося на думці фахівців. Воно спрямоване на захист від набуття додаткової резистентності, особливо у випадку невиявленої первинної резистентності до чотирьох препаратів, які вважалися ефективними, враховуючи недостовірний характер визначення медикаментозної чутливості щодо інших препаратів, ніж парентеральні препарати і фторхінолони. Оцінки ефектів фторхінолонів були, ймовірно, консервативними, враховуючи, що пацієнти, які лікувалися ципрофлоксацином, були включені до контрольної групи. Дослідження регіонарної мутації стимулятора інгібіну альфа, хоча й не оцінювалися у цьому перегляді, можуть визначати лікування шляхом виявлення штамів, резистентних до етіонаміду (35), але при цьому необхідно враховувати додаткові витрати.

Ризики

У міру того, як кількість препаратів у фазі продовження лікування збільшувалася з двох до п’яти, була помічена незначна прирістна тенденція щодо безладних побічних ефектів. Воно спрямовано на захист від набуття додаткової резистентності, особливо у випадку невиявленої первинної резистентності до чотирьох препаратів, які вважалися ефективними, враховуючи недостовірний характер визначення медикаментозної чутливості щодо інших препаратів, ніж парентеральні препарати і фторхінолони. Оцінки ефектів фторхінолонів були, ймовірно, консервативними, враховуючи, що пацієнти, які лікувалися ципрофлоксацином, були включені до контрольної групи. Дослідження регіонарної мутації стимулятора інгібіну альфа, хоча й не оцінювалася у цьому перегляді, можуть визначати лікування захворювання штамів, резистентних до етіонаміду (35), але при цьому необхідно враховувати додаткові витрати.
пояснил, что потенциал СНП, особенно по отношению к СНП, особенно у детей и для фторхинолонов позднего поколения, остается неизвестным. Тем не менее, обзор базы данных Кокрана по оценке фторхинолонов как дополнительных или заменяющих препаратов в режимах лечения пациентов с медикаментозной чувствительностью и резистентностью показал, что замена фторхинолонами других препаратов или добавление их к режимам лечения не имеет заметного влияния на СНП (34).

Значимость и приоритеты

В высокой степени значимость было дано таким результатам, как предотвращение смертности и передачи МР ТБ, а также уменьшение потенциала СНП в результате длительного лечения. Как следствие, была сделана заключение, что длительное применение фторхинолонов больше не компенсирует большие затраты и любые возможные длительные СНП. Поэтому данная рекомендация является очень сильной. Хотя в целом преобладают фторхинолоны позднего поколения, отдельная рекомендация по их использованию считается условной, а не сильной, поскольку оставалась неопределенность относительно риска СНП через длительное применение этих препаратов.

Травмальность режимов лечения протитуберкулезными препаратами II ряда

Рекомендации

1. В лечении больных МР ТБ рекомендуется интенсивная фаза продолжительностью не менее 8 месяцев (умная рекомендация, /даже низкая ясность доказательной базы/).

2. В лечении больных МР ТБ, которые ранее не проходили лечение от МР ТБ, рекомендуется, чтобы загрузка травмальности жизни пациента составляла не менее 20 месяцев (умная рекомендация, /даже низкая ясность доказательной базы/).

Доказательная база

Доказательная база, которая использовалась для выработки рекомендаций по травмальности лекарств, сформировалась по анализу тех случаев, которые включили данных о пациентов, которые были описаны выше в разделе 3. У всех были взятые из неэкспериментальных данных, а ясность доказательной базы была оценена как низкая. Способ контрольной систематической ошибки, связанной с выбором, а также ошибки в этом анализе не может быть исправлен для всех популяций в умовах с высокой или низкой степенью медикаментозной резистентности або з різними рівнями ресурсів.

Статистические выводы

Анализ доказал доказательное значение между длительностью лечения и травмальностью лечения, а также травмальностью интенсивной фазы. Выведение тенденции ВР для определения продолжительности мес. лечения обеспечило выявить оптимальную минимальную травмальность лечения в целом и ИФ зеркала. ВР для определения ВР с поправками свидетельствует максимуму при травмальности интенсивной фазы в 7,1 до 8,5 мес. Для длительной травмальности лечения максимум припадает на период от 18,6 до 21,5 мес. для больных ТРТБ, которые проходили лечение от МР ТБ (27,6-30,5 мес.), а также при резко увеличенной травмальности лечения, которая была наблюдаема у пациентов с РРТБ, а также у пациентов, которые проходили лечение от МР ТБ (27,6-30,5 мес.), а также при резко увеличенной травмальности лечения, которая была наблюдаема у пациентов с РРТБ, а также у пациентов, которые проходили лечение от МР ТБ (27,6-30,5 мес.), а также при резко увеличенной травмальности лечения, которая была наблюдаема у пациентов с РРТБ, а также у пациентов, которые проходили лечение от МР ТБ (27,6-30,5 мес.), а также при резко увеличенной травмальности лечения, которая была наблюдаема у пациентов с РРТБ.

Способности оценки шансов на успех лечения в зависимости от длительности интенсивной и общей длительности лечения

<table>
<thead>
<tr>
<th>Длительность интенсивной фазы лечения</th>
<th>Длительность общего лечения</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Травмальность (місяців)</strong></td>
<td><strong>Кількість спостережень</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>1–2,5</td>
<td>308</td>
</tr>
<tr>
<td>2,6–4,0</td>
<td>1406</td>
</tr>
<tr>
<td>4,1–5,5</td>
<td>481</td>
</tr>
<tr>
<td>5,6–7,0</td>
<td>377</td>
</tr>
<tr>
<td>7,1–8,5</td>
<td>172</td>
</tr>
<tr>
<td>8,6–20</td>
<td>792</td>
</tr>
<tr>
<td>27,6–30,5</td>
<td>106</td>
</tr>
<tr>
<td>30,6–36</td>
<td>48</td>
</tr>
</tbody>
</table>

(а) Только для больных, которые ранее не проходили лечение от МР ТБ
(б) С поправкой на вік, стать, ВІЛ-статус, попереднє лікування від ТБ, попереднє лікування від МР ТБ і ступінь захворювання.

Можно ожидать, что большинство пациентов проходят лечение без такой травмальности, а для других циток строики, возможно, доводится корректировать заливное от их своего бактеиологического статуса и иных показателей прогресса в лечении.
Отже, рекомендації змінилися порівняно з тими, що були наведені в екстреному оновленні за 2008 рік, де рекомендувалося встановлювати тривалість лікування хворих на МР ТБ залежно від застосування парентераль- ного препарату: мінімум 6 місяців і принаймні 4 місяці після конверсії культури, а мінімальну загальну тривалість лікування — 18 місяців після конверсії культури. Нова рекомендована тривалість інтенсивної фази на 2 місяці довша, ніж раніше рекомендований мінімум. Проте, істотної різниці в рекомендаціях загальні тривалості лікування немає, тому що конверсія зазвичай займає кілька місяців. З даних, що використовувалися для цього аналізу, неможливо було встановити, чи є мінімальна тривалість інтенсивної фази після конверсії визначальним чинником результату.

Переваги
Щодо вибору тривалості лікування аналіз дозволив зробити вибір у межах стислого строку, а саме кількох місяців поспіль, що зменшує ймовірність зайвого продовження лікування. В той час, як коротші режими лікування дали б очевидні переваги й були б обрані, докази ефективності дев'ятимісячного режиму лікування хворих на МР ТБ до цього часу обмежені даними з одного об'єкту (включеного в цей огляд) (16). Група з розроблення керівних принципів підтримує подальше дослідження безпечної та ефективної коротших режимів лікування за допомогою РКД з метою зміцнення доказової бази на користь можливого використання таких режимів для лікування медикаментозно-резистентного ТБ.

Ризики
Як показали спостереження, ризик серйозних негативних подій (СНП) зростав після перших 12 місяців лікування, але не був пов’язаний з тривалістю інтенсивної фази після перших 2 місяців. Ці тенденції слід тлумачити з обережністю, тому що вони можуть бути викривлені кількістю застосованих препаратів (що незалежно корелює з СНП), а також з особливостями течії захворювання, які не враховуються у показнику ступеню захворювання, використаного в цьому аналізі.

Значущість і пріоритети
Високу значущість було надано таким результатам, як запобігання смертності та передачі МР ТБ у результаті невдалого лікування, а також уникнення шкоди та мінімізація обсягу використаних ресурсів. Група надала меншого значення скороченню тривалості лікування, визнаючи при цьому, що багато пацієнтів можуть надавати більшого значення уникненню тривалого курсу лікування через тягар і незручність.


Хірургічне лікування хворих 4 категорії
Найбільш поширеним операційним втручанням у хворих на МР ТБ легень є резекція. Резекція частини щодо хірургія умовних ситуацій. Хірургічне лікування розглядається як допоміжне до ХТ, ефективне і безпечне втручання при достатньому досвіді та попередньому ведені. Також, хірургічне лікування не показано хворим з поширеною або двобічною локалізацією процесу в легенях. Хірургічне лікування повинно бути своєчасно запропоновано пацієнту для підвищення ймовірності вилікування, зокрема при цьому, що багато пацієнтів можуть нещодавно уникнути ступені загальної тривалості курсу лікування через тягар і незручність.

Харчування
МР ТБ посилює втрату маси тіла. Без достатнього харчування пацієнти, особливо ті, що погано харчувалися до захворювання, попадають в хибне коло щодо недостачі харчування та подальшого розвитку хвороби. Препарати II ряду також можуть призводити до зниження апетиту, що є значною пешкодою до адекватного харчування.

Вітамін В6 (піридоксин) необхідно призначати всім пацієнтам, які отримують циклосерин або теризидон для попередження розвитку неврологічного синдрому. Вітаміни (особливо вітамін А) і мінеральні добавки слід додавати пацієнтам із дефіцитом цих речовин. Якщо пацієнту призначені такі мікроелементи, як

144
цинк, залізо, кальцій, їх слід приймати задовго до прийому фторхінодлонів через можливі лікарські взаємодії та погіршення абсорбції цих препаратів.

Кортикостероїди
Додаткове призначення кортикостероїдів пацієнтам з МР ТБ не показало підвищення рівня смертності і може бути корисним в деяких обставинах, таких як легенева недостатність або ТБ ЦНС. В цих випадках приділення слугує призначення коротким курсом 1-2 тижні, починаючи з дози 1 мг/кг на добу з поступовим зниженням дози на 10 мг на тиждень. Крім того, кортикостероїди можуть зменшувати симптоми у пацієнтів із загостренням обструктивної хвороби легень. В цих випадках призначення коротким курсом отримував короткий тіло з подальшим зниженням дози на 5-10 мг щоденно. Інші форми кортикостероїдів застосовують на початку лікування для отримання негайної відповіді, у разі необхідності.

Лікування туберкульозу з розширеною резистентністю
Призначати препарати 1 групи у разі їх ефективності.
Призначати їх ін'єкційних препаратів, до яких визначають чутливість (тривалістю 12 міс і більше при можливості). Якщо визначають резистентність до усіх ін'єкційних препаратів, то призначають одні з них, який пацієнт ніколи не отримував.
Лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз в спеціальних ситуаціях

Вагітність
Тест на вагітність повинен бути проведений до початку лікування у жінок репродуктивного віку. Вагітність не є протипоказанням для лікування у разі виявлення активного МР ТБ, оскільки ризик загрози життю матері і дитини перевищує небажані наслідки. Необхідно проводити суворий контроль за попередження вагітності протягом усього курсу ХТ, оскільки вагітність може ускладнювати перебіг туберкульозного процесу, а також є захистом матері та дитини через часті побічні ефекти від ПТП II ряду.
Початок лікування
Терапію розпочинають із 3-4 оральних антимікобактеріальних препаратів і посилляють ін'єкційними та іншими препаратами у післяродовому періоді.
При вагітності не застосовують ін'єкційний препарат (аміноглікозиди, капреоміцин) через тератогенні ефекти.
Годування груддю
У жінок, що годують груддю, проводиться лікування МР ТБ в повному обсязі. Своєчасно і правильно призначена ХТ попереджає зараження дитини від матері.
Усі антимікобактеріальні препарати попадають в материнське молоко в низькі концентрації, яка є невеликою фракцією терапевтичних доз для немовлят. Проте, рекомендується переводити дітей на штучне годування, оскільки молоко впливає на неволювати малюкодоз препаратів може викликати будь-які небажані ефекти. Мати та дитина не повинні бути повністю розділені. Проте, якщо у матері позитивний мазок мокротиння, дитину слід передати членам родини до моменту конверсії мазка. Якщо мати та дитина знаходяться разом, в приміщені має бути ефективна вентиляція. Якщо мати та дитина залишаються разом, матері слід носити хірургічну маску, а у випадку позитивного мазка мокротиння — респіратор з гепафільтром до конверсії мазка мокротиння.
Конtraceція

Немає протипоказань до застосування оральных контрацептивних препаратів протягом курсу ХТ, який не містить рифампіцин. Якщо пацієнка блює після прийому контрацептивних препаратів, то є загроза зниження абсорбції препаратів і відповідно ефективності лікування. Цим пацієнтам необхідно рекомендувати приймати контрацептиви задовго до прийому ПТП. Якщо антимікобактеріальні препарати викидають блювоту, то контрацептивні препарати застосовують в інший час з метою попередження зниження їх абсорбції та ефективності. Якщо пацієнка блює протягом доби в будь-який час, не залежно від часу прийому контрацептивних препаратів, або через 1-2 години після їх прийому, слід використовувати механічні методи контрацепції.

У пацієнток з моно- і полірезистентністю, в яких МБТ чутливі до рифампіцину, рифампіцин вступає в медикаментозну взаємодію з оральними контрацептивними препаратами і призводить до зниження їх ефективності. В таких випадках дозу оральных контрацептивних препаратів підвищують до 50 мкг за естроген або застосовують механічні методи контрацепції.

Діти

Діти з МР ТБ заражаються від близьких сімейних контактів і вони, як правило, не виділяють МБТ. Тактуiku лікування дітей з активним ТБ і негативними мазками мокротиння з контакту з хворим на МР ТБ обирають залежно від результатів ТМЧ особи, яка була джерелом інфекції, згідно рекомендацій, які наведені в розділі 3.

Оскільки МР ТБ загрожує життю дитини, немає антимікобактеріальних препаратів абсолютно протипоказаних дітям. Зазвичай діти добре переносять ПТП ІІ ряду. Хоча фторхінолони порушують розвиток хрящів у цицевон, такий ефект у дітей не спостерігається. Вважають, що переваги лікування із застосуванням фторхінолонів у дітей перевищують потенційні ризики. Досвід застосування етіонаміду, ПАСКу, циклосерину у дітей показав їх добру переносимість.

Антимікобактеріальні препарати дітям призначаються на масу тіла. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага.

Дозування протитуберкульозних препаратів ІІ ряду у дітей*| Препарат | Щоденна доза в мг/кг маси тіла | Частота прийому | Максимальна щоденна доза |
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Канаміцин</td>
<td>20–40</td>
<td>1 раз на день</td>
<td>1,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Амікацин</td>
<td>15–20</td>
<td>1 раз на день</td>
<td>1,0 г</td>
</tr>
<tr>
<td>Капреоміцин</td>
<td>15–22,5</td>
<td>1 раз на день</td>
<td>1,0 г</td>
</tr>
<tr>
<td>Офлоксацин</td>
<td>15–30</td>
<td>1 раз на день</td>
<td>1,0 г</td>
</tr>
<tr>
<td>Левофлоксацин</td>
<td>15–20</td>
<td>2 рази на день</td>
<td>800 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Моксифлоксацин</td>
<td>7,5–10</td>
<td>1 раз на день</td>
<td>750 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Гатифлоксацин</td>
<td>7,5–10</td>
<td>1 раз на день</td>
<td>400 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Етіонамід</td>
<td>15–20</td>
<td>2 рази на день</td>
<td>1 г</td>
</tr>
<tr>
<td>Протіонамід</td>
<td>15–20</td>
<td>2 рази на день</td>
<td>1 г</td>
</tr>
<tr>
<td>Циклосерин</td>
<td>10–20</td>
<td>1 або 2 рази на день</td>
<td>1 г</td>
</tr>
<tr>
<td>ПАСК</td>
<td>150</td>
<td>2 або 3 рази на день</td>
<td>12,0 г</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Дозування ПТП ІІ ряду у дітей визначається відносно маси тіла дитини. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага.

Дозування ПТП ІІ ряду у дітей визначається відносно маси тіла дитини. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага. У дітей перегляд доз призначених препаратів проводиться щомісячно, оскільки змінюється їх вага.

Цукровий діабет

Хворі на МР ТБ із супутнім цукровим діабетом мають підвищений ризик неефективного лікування та більшу частоту побічних реакцій від ПТП, особливо з полінейропатією та нефропатією. Протягом усього курсу ХТ слід проводити суровий контроль за компенсацією цукрового діабету. Оральні цукрознижуючі препарати не проти- показані під час лікування, проте, в деяких випадках, необхідно підвищувати їх дозу. При прийомі етіонаміду та протіонаміду важче контролювати дозу інсуліну, потому що ці препарати можуть викликати гіпоглікемію. Протягом першого місяця лікування хворим необхідно щоденно проводити визначення рівня глюкози та креатинину у крові, а далі — щомісячно.

Ниркова недостатність

Дози та кратність прийому ПТП ІІ ряду повинні бути адаптованями до функції нирок.
Корекція кратності прийому протитуберкульозних препаратів при нирковій недостатності

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Зміни в кратності прийому</th>
<th>Рекомендовані дози і кратність прийому для пацієнтів з кліренсом креатинину &lt; 30 мл/хв. або для пацієнтів, які отримують гемодіаліз</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ізоніазид</td>
<td>не змінюється</td>
<td>300 мг щоденно, або 900 мг 3 рази на тиждень</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин</td>
<td>не змінюється</td>
<td>600 мг щоденно, або 600 мг 3 рази на тиждень</td>
</tr>
<tr>
<td>Піразинамід</td>
<td>так</td>
<td>25–35 мг/кг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол</td>
<td>так</td>
<td>15–25 мг/кг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Офлоксацин</td>
<td>так</td>
<td>600–800 мг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Левофлоксацин</td>
<td>так</td>
<td>750–1000 мг 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Моксифлоксацин</td>
<td>не змінюється</td>
<td>400 мг щоденно</td>
</tr>
<tr>
<td>Циклосерин</td>
<td>так</td>
<td>250 мг щоденно, або 500 мг 3 рази на тиждень*</td>
</tr>
<tr>
<td>Теризидон</td>
<td>—</td>
<td>рекомендації не існує</td>
</tr>
<tr>
<td>Протіонамід</td>
<td>не змінюється</td>
<td>250–500 мг щоденно</td>
</tr>
<tr>
<td>Етіонамід</td>
<td>не змінюється</td>
<td>250–500 мг щоденно</td>
</tr>
<tr>
<td>Парааміноксиліцілова кислота</td>
<td>не змінюється</td>
<td>4 г 2 рази на день щоденно</td>
</tr>
<tr>
<td>Стрептоміцин</td>
<td>так</td>
<td>12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Капреоміцин</td>
<td>так</td>
<td>12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Канаміцин</td>
<td>так</td>
<td>12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
<tr>
<td>Амікацин</td>
<td>так</td>
<td>12–15 мг/кг 2 або 3 рази на тиждень (інтермітуюче)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Дозування 250 мг на добу не доведено клінічними випробуваннями, тому необхідно проводити суворий моніторинг нейротоксичності (при можливості вимірювання концентрації препарату в крові і змінювати дози згідно з її рівнем).

Захворювання печінки

Ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду притаманна гепатотоксичність. З цих препаратів рифампіцин має найменший гепатотоксичний вплив, проте може викликати холестатичну жовтяницю. Піразинамід має найбільшу гепатотоксичність. Серед препаратів II ряду гепатотоксичний ефект притаманний етіонаміду/протіонаміду, ПАСКу, проте, в значно меншій мірі, ніж препаратам I ряду. Рідко гепатотоксичні реакції викликають фторхінолони 2 покоління.

Зазвичай пацієнти із захворюваннями печінки (хронічний гепатит, хронічний вірусний гепатит В та/або С, гострі гепатити в анамнезі або жировий гепатоз печінки при зложиванні алкоголем) переносять ХТ з препаратами ІІ ряду без суттєвих клінічних проявів гепатотоксичності. Терапію проводять із регулярним моніторингом за рівнем білірубіну та АЛТ.

Піразинамід не слід призначати пацієнтам з хронічними захворюваннями печінки.

При підвищенні рівня АЛТ, яка перевищує контрольне значення більше ніж в 5 разів, відміняють препарати, яким притаманна гепатотоксична дія, до нормалізації рівня цього ферменту. Потім терапію поступово відновлюють, починаючи з менш гепатотоксичного препарату. У випадках гострих гепатитів терапію проводять препаратами, які не мають гепатотоксичної дії.

Епілепсія, судомний синдром

Якщо хворі на МР ТБ мають супутню епілепсію, або в анамнезі були судоми, слід встановити, чи отримує пацієнт протисудомну терапію та чи є повний контроль судомного синдрому на даний час. Якщо епілепсія або судомний синдром не є під контролем, слід провести корекцію протисудомної терапії або її розпочати до призначення протитуберкульозної ХТ.

Циклосерин виключають з режимів ХТ пацієнтів із судомним синдромом. Проте, якщо судоми в пацієнта відсутні, а призначення циклосерину є вкрай необхідним, то ризик і переваги лікування з цього ферменту обговорюють з пацієнтом і рішення про його призначення приймають разом.

У хворих з моно- і полірезистентністю МБТ, коли вони приймають ізоніазид та/або рифампіцин, ці препарати можуть вступати в медикаментозну взаємодію з протисудомними препаратами.

Якщо судоми виникли у хворого на фоні прийому ПТП, це явище слід розглядати як побічну реакцію.

Психічні захворювання

На початку лікування хворих на МР ТБ слід збірати анамнез щодо наявності у пацієнта психічного захворювання. Рекомендується консультація психіатра для оцінки психічного стану пацієнтів з метою виявлення недіагностованих психічних розладів, депресії або тривожних станів.

На початку антимікобактеріальної терапії мають бути ідентифіковані будь-які психічні розлади. У хворих на МР ТБ з високою частотою визначають депресію та тривожні стани, пов’язані з тривалою хворобою та її соціальніми та економічними наслідками.
ТБ у хворих із психічними захворюваннями проводять на фоні антипсихотичного лікування та під наглядом психіатра. Циклосерин не є абсолютно протипоказаний пацієнтам з психічними захворюваннями. У таких пацієнтів відбувається частота побічних реакцій від циклосерину, проте обсяг дози в кожному конкретному випадку оцінювати ризики та переваги від циклосерину. Якщо пацієнтами з психічними розладами призначають циклосерин, необхідний суровий моніторинг побічних реакцій. При психічних захворюваннях обережно застосовують або виключають із режиму ХТ також ізоніазид, етіонамід/протіонамід.

Всі медичні працівники повинні пройти навчання щодо тактики поведінки під час виникнення побічних психічних реакцій та знати, як викликати психіатра або психіатричну бригаду у разі виникнення гострих психозів. В такому стані пацієнти представляють небезпеку для себе і для оточуючих.

Хімічна та алкогольна залежність
Пацієнтам з хімічною або алкогольною залежністю слід запропонувати лікування залежності. Повна відмова від алкоголю та вживання наркотиків вкрай необхідна для успішного лікування ТБ та формування високої прихильності до лікування, проте, активне споживання цих речовин не є протипоказанням для початку антимікобактеріальної ХТ. Якщо пацієнти проходять лікування ТБ, то МР ТБ в нього діагностують після невдачі повторного курсу лікування.

Діагностика мультирезистентного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих
ТМЧ із застосуванням швидких тестів проводять в усіх ВІЛ-позитивних пацієнтів, які хоча б протягом короткого часу отримували антимікобактеріальні препарати.
Ризики
Успішне виконання цієї рекомендації залежатиме від наявності більшої чисельності надавачів, які мають спеціальну підготовку з питань лікування ВІЛ-інфекції та медикаментозно-резистентного ТБ і з питань міжлікарської взаємодії. Їмовірно, потрібно буде істотно покращити доступність лікування і додаткової підтримки для пацієнтів з метою забезпечення дотримання режиму лікування. Побува у посиленні інтеграції допомоги щодо ВІЛ-інфекції та ТБ з метою ефективного ведення хворих, невідкладному оцінюванню негативних подій та супроводженні протягом усього періоду лікування обумовить необхідність виділення додаткових ресурсів. Для зручності користувача в режимі онлайн розміщена таблиця негативних подій, для яких передбачений антиреозвірусний засіб, так і ПТП, котрі можуть взаємодіяти.

Значущість і пріоритети
Високу значущість було надано таким результатам, як запобігання передчасній смертності та передачі ТБ, а нижчу значущість — ресурсам, потрібним для забезпечення доступності АРТ для всіх ВІЛ-інфікованих хворих на МР ТБ.


ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ, МОНИТОРИНГ ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА УСУНЕННЯ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Обстеження на початку лікування
На початку лікування у хворого збирають ретельний анамнез, включаючи попереднє лікування, проводять фізикальні обстеження. В таблиці наведені обстеження, які виконують на початку та протягом лікування хворих на МР ТБ.

Моніторинг на початку та протягом лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показники моніторингу</th>
<th>Частота виконання</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Клінічний огляд</td>
<td>На початку лікування та щомісечно до припинення бактеріовиділення, далі 1 раз на 2-3 місяці</td>
</tr>
<tr>
<td>Опитування особою, яка проводить ДОТ, відносно переносимості ХТ</td>
<td>При кожному прийомі ПТП</td>
</tr>
<tr>
<td>Микроскопічне дослідження мокротиння</td>
<td>Щомісячно</td>
</tr>
<tr>
<td>Культуральне дослідження мокротиння</td>
<td>Щомісячно до конверсії мокротиння, а потім — 1 раз в 3 місяці</td>
</tr>
<tr>
<td>Маса тіла</td>
<td>На початку лікування, а потім — щомісячно</td>
</tr>
<tr>
<td>ТМЧ</td>
<td>На початку лікування та кожні 3 місяці, якщо в пацієнта продовжують визначати бактеріовиділення методом мікроскопії та/або посіву</td>
</tr>
<tr>
<td>Креатинин крові</td>
<td>На початку і щомісечно протягом прийому ін'єктивінних препаратів</td>
</tr>
<tr>
<td>Калій крові</td>
<td>Щомісячно протягом прийому ін'єктивінних препаратів</td>
</tr>
<tr>
<td>Тиреотропний гормон</td>
<td>Кожні 6 міс прийому етіонаміду/протіонаміду та/або ПАСК, щомісячно при наявності симптомів гіпотиреоїдізму</td>
</tr>
<tr>
<td>Ферменти, що характеризують функцію печінки</td>
<td>Періодичний моніторинг кожні (1-3 місяці) у пацієнтів, які отримують піразинамід тривалий час або у пацієнтів з ризиком гепатиту. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів моніторинг щомісячно.</td>
</tr>
<tr>
<td>Тестування на ВІЛ</td>
<td>На початку лікування, повторне дослідження при клінічних показаннях</td>
</tr>
<tr>
<td>Тестування на вагітність</td>
<td>На початку лікування, в жінок репродуктивного віку, повторне досягнення при клінічних показаннях</td>
</tr>
<tr>
<td>Гемоглобін і показники білої крові</td>
<td>Якщо застосовують лінезолід, моніторинг проводиться щотижня на початку лікування, далі щомісячно на підставі симптомів, оскільки немає досвіду тривалого застосування цього препарату. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які приймають зидовудин, проводиться щомісячний моніторинг на початку лікування, а далі — залишено від симптомів.</td>
</tr>
<tr>
<td>Ліпаза</td>
<td>Виконують при абдомінальних болях для виключення панкреатиту у пацієнтів. Які отримують лінезолід, ставудин, диданозин.</td>
</tr>
<tr>
<td>Показники моніторингу</td>
<td>Частота виконання</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------------</td>
<td>--------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Молочна кислота</td>
<td>Виконують при лактоациозі у пацієнтів, які отримують лінезолід або АРТ.</td>
</tr>
<tr>
<td>Глюкоза крові</td>
<td>Щотижневий моніторинг для пацієнтів, які отримують гатифлоксацин.</td>
</tr>
<tr>
<td>Огляд окуліста</td>
<td>На початку лікування та кожні 3 міс. при прийомі етамбутолу.</td>
</tr>
<tr>
<td>Аудіограма</td>
<td>На початку лікування та кожні 3 міс. при прийомі ін-єкційних препаратів</td>
</tr>
<tr>
<td>Клубочкова фільтрація</td>
<td>На початку лікування та щомісячно протягом прийому ін-єкційних препаратів в пацієнтів з нирковою недостатністю або захворюваннями печінки</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Моніторинг результатів лікування

Результати лікування оцінюють клінічно за симптомами захворювання та даними фізикального обстеження. Клінічні симптоми захворювання — кашель з виділенням мокротиння, лихоманка та втрата маси тіла — зменшуються та зникають протягом перших місяців лікування.

Поява симптомів після конверсії мокротиння, може бути першою ознакою невдачі лікування. У дітей важливою ознакою ефективного лікування є збільшення маси тіла та росту.

Поява симптомів після конверсії мокротиння, може бути першою ознакою невдачі лікування. У дітей важливою ознакою ефективного лікування є збільшення маси тіла та росту.

Набільш важливим проявом ефективного лікування є конверсія мокротиння як методом мікроскопії мазка так і культурним методом як більш чутливим.

Хоча мікроскопія мазка мокротиння є цінним клінічним дослідженням, в процесі лікування через подвійне отримання результату, культуральне дослідження є більш чутливим критерієм визначення ефективності лікування. Рентгенологічна динаміка може бути відсутньою або незначною у пацієнтів з хронічним ТБ.

Рентгенологічне обстеження виконують кожні 3-6 місяців, вирішуючи питання подальшої терапії, а при необхідності — хірургічне втручання.

Моніторинг реакції на лікування мультирезистентного туберкульозу

Рекомендація

Для моніторингу реакції хворих на МР ТБ під час лікування рекомендується використовувати мікроскопію мазка мокротиння і культуру, а не тільки мікроскопію мазка мікроскопії (умовна рекомендація, дуже низька якість доказової бази).

Доказова база

Доказова база, що використовувалася для оцінювання найкращого способу моніторингу лікування хворих на МР ТБ за допомогою мікроскопії мазка мокротиння і культури в умовах з достовірною прямою мікроскопією, грунтувалася на даних, зібраних з 10 опублікованих неекспериментальних досліджень (12–19). Як еталон у всіх випадках аналізу застосовувався щомісячний моніторинг за культурою. Для оцінювання ВР невдачі лікування використовувалися моделі пропорційних ризиків Кокса з випадковими ефектами, які дозволяли порівнювати щомісячні результати культуральних досліджень з альтернативними стратегіями моніторингу.
Стислі висновки
Щомісячне проведення мікроскопії мазка мокротиння і культурального дослідження було найкращою страте- гією раннього виявлення невдачі лікування. Заострасування тільки мікроскопії мазка мокротиння призводило до затримки виявлення невдачі: якщо вона проводилась щомісячно, а не кожні два місяці, то це дещо підвищувало рівень виявлення невдач (але не значно). У пацієнтів з негативним результатом мікроскопії мазка мокротиння на початок лікування щомісячний моніторинг мазка (порівнюючи з культурою) призводив до статистично більш значущого ризику затримки виявлення невдачі порівняно з пацієнтами з позитивним результатом мікроскопії. Стратифіковані оцінки за серологічним ВІЛ-статусом, індексом маси тіла та ступенем захворювання за результатами рентгенограм згодні рідко виявляли невдачі, але ці аспекти не були безпосередньо включено в аналіз.

Переваги
Результати одночасного проведення мікроскопії мазка мокротиння і культурального тесту допомагають ви- явити хворих, в яких бактеріологія залишається позитивною або змінюється на позитивну після початкового пе- ретворення на негативну. Це корисно для лікарів-клініцистів у виявленні хворих, які можуть виявитися невдалими, та у своєчасному виявленні інфекційного контролю. Мала місце загальна впевненість щодо ретворення на негативну. Це корисно для лікарів-клініцистів у виявленні хворих, лікування яких може виявитися невдалим, та у своєчасному вжитті заходів інфекційного контролю. Мала місце загальна впевненість щодо ретворення на негативну17, а також щоквартальне культуральне дослідження з щомісячним аналізом мазка після такого перетворення.

Ризики
Затримка виявлення невдачі лікування, як очікується, збільшить передачу та підвищить імовірність набуття резистентності. Поки що для моніторингу хворих, які проходять лікування від МР ТБ (3), рекомендується прово- дити мінімум щомісячну мікроскопію мазка мокротиння та культуральне дослідження до перетворення позитивної реакції на негативну17, а також щоквартальне культуральне дослідження з щомісячним аналізом мазка після такого перетворення. Навіть якщо щомісячні культуральні дослідження, що проводились протягом усього періоду лікування, пока- зали найкращий результат щодо виявлення невдач, важливим фактором є ресурси. Вартість тільки досліджен- ня мазка мокротиння коливалася від чверті до половини сукупних витрат на тестування культури та мазка (ви- ходячи з інформації з дев’яти досліджень, розглянутих у процесі підготовки цих керівних принципів) (20–26). Є вірогідність того, що ця різниця може бути й більшою, якщо, діагноз за культурою отримати нелегко. Для проведе- ння культуральних досліджень потрібно більше лабораторних ресурсів (персоналу, обладнання, комунальних послуг), а в умовах низької забезпеченості ресурсами в більшості країн із високим рівнем поширеності ТБ не так багато лабораторій, які можуть проводити культуральні дослідження. В умовах, де ризик невдач низький, можна відрізняти пацієнтів для пріоритетного проведення щомісячних культуральних досліджень.

Якість результатів культурального дослідження має велике значення. Хибно-позитивні культури можуть при- звести до змін у режимі лікування, які можуть спричинити призначення потенційно більш токсичного препарату. Хибно-негативний результат культурального дослідження може вплинути на рішення щодо лікування, яке осно- ване на клінічних висновках і результатах прямої мікроскопії.

Значущість і пріоритети
Високу значущість було надано таким результатами, як запобігання смертності та передачі МР ТБ в результаті затримки встановлення діагнозу, а також уникнення збільшення використання ресурсів. Данна рекомендація є умовою, частково через ресурси, потрібні для її реалізації.

Оскільки пряма мікроскопія мазка мокротиння може виявляти найбільш інфекційні випадки за дуже короткий час, вона, поряд з культуральним дослідженням, має додаткову цінність для цілей інфекційного контролю.

17 Це визначається як два послідовні набори негативних результатів мікроскопії мазка мокротиння та культури зі зразків, зі- браних мінімум із 30-денним інтервалом.
Для діагностики деяких побічних реакцій потрібен лабораторний моніторинг. Лабораторні дослідження можна проводити з більшою частотою в осіб з високим ризиком виникнення побічних реакцій. У деяких пацієнтів перелік лабораторних обстежень може збільшуватися. У хворих з анамнезом захворювань нирок, включаючи ВІЛ-інфекцію та цукровий діабет, які отримують аміноглікозиди, слід визначати клубочкову фільтрацію для своєчасної діагностики нефротоксичності.

Втрати електролітів виникають при прийомі аміноглікозидів, особливо капреоміцину. Ця побічна реакція може розвинутися при тривалому застосуванні препаратів цієї групи (через 1 міс та більше) і зникає при їх відміні або корекції електролітного балансу за допомогою препаратів калію. Визначення електролітів крові здійснюють один раз на місяць.

Гіпотиреоїдизм відноситься до пізніх побічних реакцій і виникає при застосуванні ПАСКу та етіонаміду. При підозрі на гіпотиреоїдизм за клінічними симптомами, необхідно визначати рівень тіреотропного Гормоно (ТТГ). При застосуванні цих препаратів разом гіпотиреоїдизм розвивається в 10% пацієнтів. Скринінг ТТГ необхідно проводити кожні 6 міс в пацієнтів з клінічними проявами гіпотиреоїдизму. Заміна доза тироксину призначається залежно від рівня ТТГ.

Ведення побічних реакцій від ПТП ІІ ряду включає наступні заходи:

• Навчання пацієнта. Перед початком лікування з пацієнтом проводиться бесіда про можливі побічні реакції, їх профілактику, лікування та наслідки від кожного препарату, який планується призначити в режимі ХТ (перелік проявів побічних реакцій та препарати, що відповідальні за їх виникнення наведені в табл. 7.4.2).
• Навчання медичних сестер або особи, яка здійснює ДОТ, про можливі серйозні та несерйозні побічні реакції, їх профілактику та лікування несерйозних побічних реакцій.
• Швидка діагностика та лікування побічних реакцій. Ці заходи вкрай важливі навіть у випадках несерйозних побічних реакцій. Пацієнти можуть бути сильно наляканими та занепокоєними побічними реакціями, якщо вони не розуміють їх причини та наслідків. Ці емоції можуть значною мірою посилювати такі побічні реакції як нудота та блювота;
• Профілактика побічних реакцій. Піридоксин необхідно призначати для профілактики неврологічних побічних реакцій всім хворим, які отримують циклосерин, теризидон, етіонамід, протіонамід та інші препарати. Доза піридоксину маж становити 50 мг на кожні 250 мг призначеного циклосерину або теризидону;
• Заміна препарату, який викликає побічну реакцію, на інший. Якщо в пацієнта визначають резистентність МБТ до великої кількості препаратів, то заміна ПТП у режимі через побічні реакції неможлива, тому в таких випадках постійно приймають препарати для профілактики та лікування побічних реакцій;
• Призначення патогенетичних препаратів для зменшення або усунення побічних реакцій. Якщо побічні реакції несерйозні, слід продовжувати лікування в повному обсязі з додаванням препаратів, які зменшують прояви побічних реакцій. Збільшити мотивацію хворого до продовження лікування препаратом, який викликає побічні реакції, можна шляхом посилання на факт, що деякі побічні ефекти можуть зменшуватись та зникати з часом;
• Зменшення дози протитуберкульозних препаратів. Побічні реакції від більшості ПТП ІІ ряду є дозозалежними. Зменшення дози етіонаміду та циклосерину може призвести до повного зникнення побічних реакцій. Для збереження ефективності лікування та профілактики подальшого поширення медикаментозної резистентності МБТ, зниження дози має бути в межах адекватної дози на кілограм маси тіла. В додатку 1 наведені допустимі дози на кг маси тіла;
• Психологічна підтримка. Це є необхідний компонент ведення побічних реакцій для підвищення мотивації пацієнта миритися з несерйозними побічними реакціями, які зникають через декілька годин після прийому ПТП;
• Запас усіх патогенетичних препаратів для профілактики, зменшення та усунення побічних реакцій. Поганий менеджмент побічних реакцій може спричинити перетинне переривання лікування, призвести до тяжких інвалідизуючих ушкоджень функції життєво важливих органів та передчасної смерті.

В таблицях наведені побічні реакції, які викликаються ПТП та принципи їх лікування, в додатках показано до додаткових патогенетичних препаратів при проявах побічних реакцій.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Часті побічні реакції</th>
<th>Препарати</th>
<th>Запропоновані принципи лікування</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Побічна реакція</td>
<td>Препарат</td>
<td>Коментарі</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Судоми | Cs, H, Q | 1. Припинити прийом препарату, що викликає судоми.  
2. Призначити протисудомні препарати (карбамазепін, валпроєва кислота).  
3. Збільшити дозу піридоксину до максимальної (200 мг на добу).  
4. Можна відновити прийом препарату, але в меншій дозі, якщо він необхідний у режимі.  
5. Відмінити препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. |
| Периферична нейропатія | Cs, H, Et/Pt, S, Km, Am, Cm, Q | 1. Рахунок з прийому препарату (якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ).  
2. Спостерігати за спостереженнями.  
3. Замінити ін'єкційний аміноглікозид на капелюшок.  
4. Нехай відновиться статус на початку ефективності діючого препарату (якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ).  
5. Відмінити препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. |
| Зниження/втрата слуху | S, Km, Am, Cm, Q, Clr | 1. Аудіометрія та порівняння її показників з аудіометрією при посту-пленні (якщо це можливо).  
2. Замінити ін'єкційний аміноглікозид на капелюшок.  
3. Нехай відновиться статус на початку ефективності діючого препарату (якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ).  
4. Відмінити препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. |
| Психічні порушення | Cs, H, фторхінолони, Et/Pt | 1. Припинити прийом препарату, який викликає цю побічну реакцію на деякий час (1-4 тижні), поки психічні порушення не стають під загрозу ефективність режиму ХТ.  
2. Спостерігати за розслаблюваннями в режимі ХТ.  
3. Якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ, відмінити препарат, який викликає цю побічну реакцію, якщо це не ставить під загрозу ефективність режиму ХТ. |
<table>
<thead>
<tr>
<th>Побічна реакція</th>
<th>Електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія)</th>
<th>Ретробульбарний неврит</th>
<th>Артралгії</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Гіпотироїдизм</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Гі🎄ЛІ, ЕлуП, Гі🎄, ЕлуП, Гі🎄З</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Електролітній дисбаланс</td>
<td>См. Км. Амп. См.</td>
<td>Ретроухилі-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>ний неврит</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Нудота, блювота</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Гі现代物流м</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1. Відмінити препарат, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>1. Відмінити препарат, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>1. Нехай відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2. Вирівняти рівень сечової кислоти у пацієнтів, які приймають піразинамід.</td>
<td>2. Знижте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>2. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1. Покращити соціально-економічні умови.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2. Проводити групові/індивідуальні консультації.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3. Зніжте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>3. Зніжте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>3. Зніжте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Електролітний дисбаланс</td>
<td>См. Км. Амп. См.</td>
<td>Ретроухилі-</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>ний неврит</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Нудота, блювота</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Гі现代物流м</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1. Відмінити препарат, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>1. Відмінити препарат, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>1. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2. Вирівняти рівень сечової кислоти у пацієнтів, які приймають піразинамід.</td>
<td>2. Знижте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>2. Відмінити препарат, який викликав цю побічну реакцію.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>1. Покращити соціально-економічні умови.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2. Проводити групові/індивідуальні консультації.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3. Зніжте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>3. Зніжте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
<td>3. Зніжте дозу препарату, який може викликати цю побічну реакцію.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Побічна реакція</td>
<td>Препарати</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>-----------------</td>
<td>-----------</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Нудота, блювота, шлунково-кишкові розлади</td>
<td>Метоклопрамід, дименгідрінат, прометазин, препарати вісмуту, сукральфат</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Печія, порушення кислотності шлунку, гастрит, виразка</td>
<td>Н2-блокатори (ранітидин, циметидин, фамотидин та ін.), інгібітори протонної помпи (омепразол, лансопразол та ін.)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Оральний кандидоз (крім ВІЛ-інфікованих пацієнтів)</td>
<td>Флуконазол, клотримазол</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Діарея</td>
<td>Лоперамід</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Депресія</td>
<td>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин, сертралін), трициклічні антидепресанти (амітриптилін)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Тривожний стан</td>
<td>Лоразепам, діазепам</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Безсоння</td>
<td>Дименгідрінат</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Психози</td>
<td>Галоперідол, рисперідон (використовується бензотропін або біпепріден для попередження екстрапірамідальних ефектів)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Судоми</td>
<td>Фенітоін, карбамазепін, фенобарбіталь</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Профілактика неврологічних побічних реакцій циклосерину</td>
<td>Піридоксин (вітамін В6)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Привергенна нейропатія</td>
<td>Піридоксин (вітамін В6)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Вестбулярні симптоми</td>
<td>Дименгідрінат, цинаризін</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Міалгія, артралгія, головний біль</td>
<td>Ібупрофен, парацетамол, препарати, що містять кодеїн</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Шкіряні реакції, іхтіоз</td>
<td>Гідрокортизонова мазь, Каламін, Каладріл</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Системні реакції гіперчутливості</td>
<td>Антигістамінні препарати (дифенгідріамін, хлорфенірамін, дименгідрінат), кортикостероїди (преднізолон, дексаметазон)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Бронхоспазм</td>
<td>Інгаляційні бета-агоністи (альбутерол та ін.), інгаляційні кортикостероїди (беклометазон та ін.), оральні стероїди (преднізолон), ін’єкційні стероїди (дексаметазон, метилпреднізолон)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Гіпотироїдизм</td>
<td>Левотироксин</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Електролітний дисбаланс</td>
<td>Калій-магнієві замінники</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

12.3 Організація лікування та прихильність до лікування

Належна організація лікування підвищує прихильність до нього з боку хворих та покращує ефективність протитуберкульозної ХТ. Лікування організують таким чином, щоб максимально враховувались персональні особливості пацієнта та його інтереси.

12.3.1 Навчання пацієнтів

Навчання необхідно проводити не тільки з пацієнтами, а й з членами їх родини. Пацієнту та його родичам дається наступна інформація:
- про відмінність мультирезистентного туберкульозу від звичайного;
- особливості лікування;
- потенційні побічні реакції від протитуберкульозної ХТ, їх профілактику та наслідки (більшість з них не призводять до функціональних або органічних ушкоджень органів та систем, зникають при відміні препарату, що їх викликав);
- необхідність суворого дотримання режиму ХТ та наслідки переривання лікування.

Навчання проводять на початку лікування та протягом усього курсу ХТ. В процесі навчання беруть участь лікарі, медичні сестри, працівники більничних установ та інші особи, що надають медичну допомогу та здійснюють ДОТ.

Матеріали слід подавати у зрозумілій для пацієнта формі залежно від його рівня освіти.

Прихильність до лікування

У більшості пацієнтів з МР ТБ були проблеми з прихильністю до лікування на попередніх етапах. У випадку лікування МР ТБ ці проблеми можуть знову виникати, враховуючи тривалий курс ХТ та грішу переносимість ПТП ІІ ряду.

Формування прихильності до лікування здійснюють наступними шляхами:
- навчання пацієнтів на членів їх родини;
- емоційна підтримка;
- соціальна допомога;
- профілактика, рання діагностика та лікування побічних реакцій від протитуберкульозної ХТ.

Організація ДОТ

Освітня невдача лікування випадку МР ТБ призведе до серйозних наслідків для пацієнта, так і для суспільства, якісне здійснення ДОТ — головна задача лікування.

Основний принцип ДОТ випадку МР ТБ — максимальна зручність для пацієнта та членів їх родини. При виборі місця проведення ДОТ враховують:
- місце розташування недалеко від дому або роботи;
- можливість швидкого обслуговування пацієнта;
- сувора конфіденційність.

Особи, що здійснюють ДОТ:
- медичні працівники;
- працівники громадських організацій.

Соціальна допомога

Серед хворих на МР ТБ легень багато осіб, що не працюють. Підвищити прихильність до лікування можна за рахунок соціальної допомоги у вигляді проїзних білетів, продуктівих та/або гігієнічних наборів.

Емоційна підтримка

Депресія та стигма є у більшості хворих на МР ТБ. Це негативно впливає на прихильність до лікування. По- бічні реакції від ПТП II ряду можуть також викликати та/або заглиблювати депресію, що знижує прихильність до лікування. Емоційна підтримка з позитивними орієнтирами щодо вилікування — це необхідний елемент підвищення прихильності до лікування. Таку підтримку здійснюють як в групових, так і в індивідуальних бесідах.

Робота з пацієнтами, які неприхильні до лікування

Якщо пацієнт не з'явився в місце проведення ДОТ, пацієнта слід швидко розшукати в той же день до перерви в лікуванні. До пацієнта слід навідатись додому і в дружній бесіді вислухати причину з якої він пропустив дозу. Неприпустимі звинувачення. Слід впевнити пацієнта в необхідності продовження лікування.

КОМЕНТАР РОБОЧОЇ ГРУПИ:


Моделі догляду при веденні МР ТБ

Рекомендація

Хворих на МР ТБ слід лікувати переважно в амбулаторних умовах, а не за моделями догляду, основаними здебільшого на госпіталізації (умовна рекомендація, /дуже низька якість доказової бази).

Доказова база

Результати моделей догляду за хворими на МР ТБ, основаних переважно на клінічному амбулаторному лікуванні, порівнювалися з результатах моделей, яких використовувався здебільшого стаціонарний догляд в умовах лікарні. При цьому використовувалися дані опублікованих і неопублікованих досліджень щодо економічної ефективності, проведених у чотирьох країнах (Естонії, Перу (17), Філіппінах (18) і Російській Федерації (у Томській області)). Схема цих неекспериментальних досліджень не дозволила провести безпосереднє порівняння ефектів моделей догляду. Ураховуючи, що жодне з цих досліджень не було рандомізованим контролюваним випробуванням, якість доказової бази вважається дуже низькою. Економічна ефективність моделювалася для всіх можливих держав-членів ВООЗ в імовірнісному аналізі даних чотирьох країн (50).

Стилі висновки

Вартість широко варіювалася залежно від моделюваних умов. Витрати на 1 відвернений рік життя, скоригований на непрацездатність, за амбулаторною моделлю в одному закладі іноді були вищими за витратами на 1 відвернений рік життя, скоригований на непрацездатність, за стаціонарною моделлю в іншому закладі. Проте, витрати на 1 відвернений рік життя, скоригований на непрацездатність, при амбулаторному догляді були меншими, ніж при стаціонарному догляді, в переважній більшості умов (принаймні 90%), для яких моделювалася економічна ефективність. Коливання економічної ефективності по закладах найбільше корелювалося зі змінами у витратах на загальні послуги з охорони здоров'я та інших витратах, не пов'язаних із придбанням препаратів. Незважаючи на обмеження наявних даних, не було знайдено доказів, які б суперечили даній рекомендації і які б показали, що догляд стаціонарною моделлю призводить до більш сприятливих результатів лікування.

Переваги

Загальна економічна ефективність догляду за хворим, який проходить лікування від МР ТБ, може бути покращено за допомогою амбулаторної моделі. Переваги включають зменшення споживаних ресурсів та значну кількість відвернених смертельних наслідків серед первинних і вторинних хворих порівняно з моделями, осно-
ваними на госпіталізації. Цей результат оснований на клінічному амбулаторному лікуванні (де пацієнти відвіду-ють лікувально-профілактичний заклад); у деяких умовах амбулаторне лікування вдома (яке проводить праців-ник від громади) може ще більше підвищити економічну ефективність. Переваги завдяки зменшенню передачі захворювання можна очікувати тільки за умови, що і вдома, і у клініці вживаються належні заходи інфекційного контролю. Потенційний контакт з особами, які інфіковані, можна звести до мінімуму шляхом уникнення передачі з-поміж носіїв, а також надання приоритету методикам ведення ТБ, основаним на общинному догляді (51). Режим лікування, застосований в одному з досліджень амбулаторного догляду, відносився до часу, коли комбінації препаратів були ще не оптимізовані, тому досягнуті результати, ймовірно, поступалися результатам, яких можна досягнути за допомогою існуючих нині режимів. Поміщення в лікарню пацієнтів, які цього не потребують, може також мати важливі соціальні та психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Ризики
Можуть існувати деякі значні перешкоди для доступу до клінічного амбулаторного догляду, зокрема відстань до медичного закладу та супутні витрати для пацієнтів. Перекладання витрат з надавача послуг на пацієнта необхідно уникати, і реалізація цього підходу може потребувати залучення відповідних помічників. Очікується, що призначення хворим належної терапії зменшить бактеріальне навантаження і передачу медикаментозно-резистентного ТБ, але заходи інфекційного контролю при догляді вдома і в лікувальному закладі повинні бути частиною амбулаторної моделі догляду, щоб зменшити ризик передачі захворювання в домогосподарствах, громаді та клініках. Програмам боротьби з ТБ доведеться розглянути питання про те, чи здатні вони перерозподілити ресурси між стаціонарним і амбулаторним доглядом, з метою впровадження вдома заходів контролю.

Значущість і приоритети
Високу значущість було надано збереженню ресурсів і таким результатам для пацієнтів, як запобігання смертності та передачі МР ТБ в результаті затримки у встановленні діагнозу та початку стаціонарного лікування. Завжди повинна бути забезпечена наявність резервного закладу для ведення хворих, які потребують стаціонарного лікування. Це може бути необхідно в певних групах хворих, які зазнають особливого ризику, таких як діти в інтенсивній фазі лікування, щодо яких протягом певного періоду часу може потребуватися ретельний моніторинг.

Пробілі у дослідженнях
Процес розроблення цих керівних принципів виявив деякі важливі пробіли у знаннях, які треба заповни-ти у майбутніх дослідженнях, особливо в контексті широкомасштабного поширення лікування хворих на медикаментозно-резистентний ТБ. Основні пробіли наведені нижче:

• відсутність доказової бази середньої або високої якості за результатами рандомізованих контролювань для онкохірургічних випробувань режимів лікування хворих на МР ТБ, зокрема щодо найкращої комбінації препаратів і тривалості лікування;

• відсутність доказової бази щодо найкращих схем прийому препаратів у лікуванні хворих зі резистентністю до ізонаізіду, хворих на РМР ТБ та пацієнтів зі резистентністю до багатьох препаратів, не хворих на МР ТБ;

• дуже обмежена інформація про лікування МР ТБ у дітей;

• виявлення найкращих схем прийому препаратів у лікуванні хворих зі резистентністю до ізонаізіду, хворих на РМР ТБ та пацієнтів зі резистентністю до багатьох препаратів, не хворих на МР ТБ;

• терапія для полегшення негативних реакцій, пов'язаних із інтенсивним лікуванням.

Декілька з наведених вище пробілів було виявлено в ході огляду, результати якого бути опубліковані у 2008 році (52). Як очікується, дане оновлення керівних принципів стимулюватиме посилення підтримки досліджень щодо лікування та інших аспектів програмного ведення хворих із медикаментозно-резистентним туберкульозом.

Коментар робочої групи:

Ведення випадків невдачі лікування мультирезистентного туберкульозу

Визначення ризику невдачі лікування
Якщо через 4 міс лікування в пацієнтів не визначають покращання, то існує високий ризик невдачі лікування. Всіх пацієнтів з клінічними, рентгенологічними або бактеріологічними ознаками прогресуєння захворювання або виявлення цих ознак після 4-х місяців лікування слід розглядати як кандидатів до визначення невдачі лікування.

В таких випадках слід запровадити наступні кроки:

• слід подивитися картку хворого (ТБ 01) і впевнитися, що пацієнт приймає препарати;

• слід передвидитись режим ХТ з урахуванням попереднього анамнезу та даних тестів медикаментозної чутливості.

• слід провести його корекцію;

• слід проведити повторне бактеріологічне дослідження мокротиння. Подальші дослідження мокротиння виявляли МР ТБ у більшості випадків;

• необхідно повторити бактеріологічне дослідження мокротиння.

• Якщо цей результат буде негативним, або кількість колоній в ньому зменшиться, це буде означати ефек-
твіне лікування. Позитивні результати мікроскопії мазка з негативними результатами культурального до-
слідження можуть вказувати на мертві бактерії в мазках і не означати невдачі лікування. Повторні культу-
ральні та мікроскопічні негативні результати у пацієнтів з клінічним та рентгенологічним прогресуванням
процесу можуть свідчити неправильно встановлений діагноз ТБ;
– медичний працівник має впевнитись, що пацієнт приймає всі призначені препарати. З пацієнтом слід
вести неформальну перехресну бесіду у відносній прийому ПТП без присутності особи, що здійснює
ДОТ. Таку ж бесіду проводять з особою, що здійснює ДОТ. Таку тактику обирають для того, щоб встано-
вати або відхилити факт маніпуляції пацієнтом особи, що здійснює ДОТ. Якщо запідозрений факт маніпу-
лується, особа, що здійснює ДОТ, має бути заміненою або пацієнт переведений в інший ДОТ-кабінет;
– деякі хвороби можуть знижувати абсорбцію препаратів в шлунку (хронічна діарея, яка може бути у хворих
з ВІЛ-інфекцією);
– слід розглянути можливість хірургічного лікування.

Цикл лікування хворих на МР ТБ включає наступні дії. Якщо немає відповіді на лікування, переглядається
режим ХТ та план лікування, у разі необхідності складається нова лікувальна тактика. Якщо у пацієнта постійно
визначають в мазках мокротиння КСБ або в культурі МБТ через 4 місяці та при цьому реєструють клінічне та
рентгенологічне покращення, режим ХТ не змінюють. У випадку зміни режиму лікування через невдачу лікуван-
ня в новий режим ХТ слід включати не менше 4-х ефективних препаратів і розглядати можливість хірургічного
лікування. Заборонено додавати 1 або 2 препарати до режиму ХТ, який призві до невдачі лікування. Заміну
схеми лікування проводять не раніше ніж 4–6 місяці у разі продовження бактеріовиділення, яке підтверджується
клінічною та рентгенологічно невдачею.

Показання для припинення лікування
Протягом 3–4 місяців оцінують необхідні зміни обраного плану лікування. Якщо у пацієнта відбувається про-
гресування хвороби або визначають відсутність ефекту від запровадженого лікування, слід визначити високий
ризик невдачі лікування. Невдачу лікування неприпустимо оцінювати за одним критерієм. Хоча невдачу лікуван-
ня не легко визначити, більш просто встановити момент, коли у пацієнта перестало відбуватися покращення.
Ознаки, які вказують на невдачу лікування:
– постійне бактеріовиділення, яке визначають шляхом мікроскопії мазка мокротиння або культурального
dослідження після 8–10 місяців лікування;
– ознаки прогресування ТБ або двобічний деструктивний процес, при якому унеможливлюється виконання
хірургічних втручань;
– поширення резистентність, при якій відсутня можливість додати до режиму ХТ два препарати;
– кахексія, дихальна недостатність.
Для того, щоб встановити невдачу лікування, необов’язково визначати у пацієнта всі перераховані вище
ознаки. Виліковування маловірогідно, коли присутня хоча б одна з цих ознак.
Епідеміологічне визначення невдачі лікування часто відрізняється від того, яке існує під час відміни терапії.
Епідеміологічне визначення є результат лікування для когортного аналізу, тоді як клінічне рішення відмінити ХТ
роблять після клінічного спостереження, коли вичерпані всі можливості лікування.

Прийняття рішення про відміну хіміотерапії
Якщо прийнято рішення про невдачу лікування, рекомендується відмінити ХТ, якщо медичний персонал,
який має тісний зв’язок з хворим, впевнений, що усі препарати були застосовані та не існує можливості дода-
вання інших препаратів чи застосування хірургічного втручання.
Існує два важливих аргументи для відміни ХТ та переходу на паліативне лікування. Перший аргумент сто-
сується якості життя хворого: всі препарати, які застосовують в режимі ХТ, мають значні побічні реакції, і про-
довження ХТ, яка не призводить до ефекту, викликає додаткові страждання. Другий аргумент стосується
здоров’я суспільства: подовження режиму ХТ, який не призводить до ефекту, супроводжується поширенням
медикаментозної резистентності штаму МБТ, який виділяє хворий, з формуванням суперрезистентного штаму
та передачею його на інших.

Паліативне лікування пацієнтів з невдачею лікування у випадку мультирезистентного туберкульозу
Паліативне лікування складається з наступних пунктів:
– знеболювання та зменшення симптомів захворювання. Парacetamol або codeїн з парacetamolом полег-
шує помірну біль, зменшує кашель;
– можливе застосування ізоніазиду та рифампіцину, не зважаючи на наявність до них резистентності МБТ;
– лікування дихальної недостатності: оксигенотерапія;
– харчування. Потрібене харчування маленькими порціями. Симптоматичне лікування нудоти;
– регулярні медичні візити;
– продовження прийому патогенетичних препаратів. У хворих з депресією застосовують відповіді ліки;
– госпіталізація, догляд в умовах хоспісу або дому. Перебування пацієнтів у відсутності та поширенню резистентних штамів МБТ.

Якщо у пацієнта з симптомами захворювання не підтвердженося активній ТБ, фізикальне обстеження, мікроскопічне та культуральне дослідження мокротиння, індукованого мокротиння, аспірату шлунку/промивних вод;
– ТМЧ у разі росту МБТ.

Якщо результати туберкулінової пробы перевищують 5 мм, проте рентгенологічні та лабораторні дані не підтверджують діагноз активного ТБ, призначають антибіотики широкого спектру дії. Дітей спостерігають і періодично повторюють перераховани наверху обстеження.

Якщо у дитини встановлений активний ТБ, призначають емпіричний режим ХТ за даними ТМЧ особи, від якої відбулося інфікування, або за стандартним режимом ХТ для 4 кат., який використовують в даному регіоні. Затримка діагностики МР ТБ та підтвердження правильного лікування призводить до підвищення летальності.

Якщо у дитини встановлений активний ТБ, призначають емпіричний режим ХТ за даними ТМЧ особи, від якої відбулося інфікування, або за стандартним режимом ХТ для 4 кат., який використовують в даному регіоні. Затримка діагностики МР ТБ та підтвердження правильного лікування призводить до підвищення летальності.

Хіміопрофілактика у осіб з вогнища мультирезистентного туберкульозу
Оскільки немає доказів, що контактна особа інфікувалась мультирезистентними штамами МБТ, специфічна профілактика не проводиться або проводиться ізоніазидом, як і у випадках контакту із хворими на звичайні форми ТБ.

За контактними пацієнтами здійснюють диспансерне спостереження протягом 2 років. Препарати ІІ ряду призначають тільки у випадку розвитку активного захворювання.

Медикаментозна резистентність та інфекційний контроль
Передача інфекції, викликаної резистентними штамами МБТ, здійснюється таким же чином, як і чутливими. Проте, оскільки хворі з МР ТБ лишаються заразними більш тривалий період, вони можуть інфікувати більшу кількість людей.

Інфекційний контроль за МР ТБ здійснюється таким же чином як і за звичайним ТБ, і відрізняється деякими елементами, які є специфічними для МР ТБ.

Значення швидких тестів медикаментозної чутливості в інфекційному контролі
Швидкі тести для визначення резистентності до рифампіцину та іншими препаратами є ефективний метод ідентифікації осіб з МР ТБ для їх швидкої ізоляції та відділення від інших хворих.
Система обліку та звітності
Основні реєстраційні форми і облік інформації
Хворі на МР ТБ реєструються за 4 кат., в якій використовуються облікові форми, що відрізняються за інформацією від облікових форм інших категорій.
Медична карта лікування хворого 4 категорії (ТБ 01)
Ця карта є ключовим інструментом медичного персоналу для щоденного лікування хворих. Заповнюється медичним працівником при прийомі ПТП.
Коли пацієнт виписується із стаціонару після перших місяців лікування, карта або її копія супроводжує пацієнта. Копію карти можна використовувати як реєстраційну форму для внесення фінальних результатів лікування.
Медична карта лікування хворого для 4 категорії включає наступні розділи:
Сторінка 1
• Базова демографічна та клінічна інформація. Прізвище, адреса, стать, вік, вага.
• Реєстраційний номер за 4 категорією. Це новий номер для кожного пацієнта, якого зараховано в 4 кат.
• Дата реєстрації за 4 категорією.
• Місце, номер та дата реєстрації при попередньому лікуванні.
• Реєстраційна група згідно попереднього протитуберкульозного лікування та результатів когортного аналізу попереднього лікування: новий випадок, рецидив, лікування після перерви, лікування після невдачі 1-го курсу ХТ, лікування після невдачі повторного курсу ХТ, переведений, інші.
1. Епізоди попереднього лікування. Цей розділ перераховує і описує будь-яке попереднє протитуберкульозне лікування та його результати. Починають з більш раннього періоду лікування і маркірують його номер 1. Специфічні препарати розміщають в блоці згідно їх абревіатур. (Абревіатура також наведена на лицьовій стороні індивідуальної карти лікування ТБ 01). Результати будь-якого попереднього лікування також мають вноситися туди (вліковування, завершене лікування, невдача, перерва).
2. Використання ПТП ІІ ряду при попередньому лікуванні. В цьому розділі відповідають “так”, якщо пацієнт отримував будь-який препарат ІІ ряду 1 чи більше місяців, що перераховані на лицьовій медичної карті лікування ТБ 01. В протилежному випадку відповідають “ні”.
3. Інформація про ВІЛ-статус. Цей розділ реєструє чи проводилось коли-небудь тестування на ВІЛ, дата тестування.
Сторінка 2
• Моніторинг шляхом мікроскопії мазка та культурального дослідження мокротиння. Вносять дату, номер зразка та результати мікроскопічного та культурального дослідження. Місяць “0” — це вихідні результати бактеріологічних досліджень на початку лікування за 4 кат.
• Результати ТМЧ. Вносяться дата та результати ТМЧ.
Сторінка 3
• Режим лікування. У відповідні секції вносять початковий режим лікування хворого за 4 кат. та будь які зміни в процесі лікування. Один рядок використовується для кожної дати зміни препарату/препаратів в режимі ХТ. Якщо доза препарату поступово підвищується на початку лікування (наприклад, етіонамід починали з 250 мг та збільшували дозу на 250 мг кожні 3 дні до досягнення повної дози), ця інформація не заноситься в індивідуальну карту лікування.
• Реєстрація щоденного прийому протитуберкульозних препаратів під безпосереднім наглядом. Один рядок на місяць спрощує швидку оцінку прихильності до лікування. Одна ячейка передбачена для щоденної відмітки про прийом призначеного режиму ХТ.
• Маса тіла, лабораторний та рентгенологічний моніторинг. Ці пункти відмічають в останній колонці карти. Масу тіла — цифрою, лабораторний моніторинг (аналізи) — позначкою “+” — так виконували, “–” — ні не виконували; рентгенологічний моніторинг (через кому) — позначкою “+” — так виконували, “–” — ні не виконували. Рекомендуємі інтервали цих досліджень наведені в розділі 7.2.
• Результати лікування. В кінці лікування результати повинні бути внесеними в індивідуальну карту. Реєстрація щоденної прийому протитуберкульозних препаратів під безпосереднім наглядом.
Якщо пацієнти переводяться в 4 кат. через мультирезистентність, то в загальному реєстрі (журналі реєстрації випадків ТБ в районі ТБ 03) не відмічають результати лікування за кат. 1, 2, 3. Перевід в 4 кат. фіксується в цих категоріях як “Заміна на 4 кат.”. Якщо пацієнт змінив режим лікування, то цей факт також заноситься в журнал реєстрації випадків ТБ в районі ТБ 03. Проте, якщо у пацієнта підозрюють мультирезистентність, він має лікуватися за стандартним режимом ХТ для МР ТБ та бути переведеним в 4 кат. як описано вище.
В журнал реєстрації хворих 4 кат. вносять всіх пацієнтів, які зараховані в 4 кат. (розділ 1.2). Журнал реєстрації хворих 4 кат. заповнюється із використанням інформації з медичної карти лікування хворого ТБ 01 і обновлюється регулярно новою інформацією. При первинній реєстрації, як правило, заповнюється тільки 8 колонок, решту інформації отримують з карти ТБ 01 протягом лікування хворого.
найдяки пацієнти (з високим ризиком МР ТБ) можуть реєструватися відразу як їх зарахували в 4 кат., не залежно від того розпочали вони лікування, чи ні.

Якщо пацієнт був неправильно зарахований в і результати ТМЧ не підтвердили мультирезистентність, він може бути легко переведеним знову в загальний реєстр (журнал реєстрації випадків ТБ в районі ТБ 03) та повернутися на режим ХТ тієї категорії, де він був первинно зареєстрованим.

Інформацію про пацієнтів, які переведені в загальний реєстр із реєстру для 4 категорії, заносять в журнал реєстрації хворих 4 кат. (в останню колонку). Інформацію про всіх пацієнтів, які переводять в загальний реєстр (журнал реєстрації випадків ТБ в районі), як описано вище. Результат ТМЧ має бути вписаний в журнал реєстрації хворих 4 кат. (в останній колонку). Інформацію про всіх пацієнтів, які переводять в загальний реєстр із реєстру для 4 категорії, заносять в журнал реєстрації хворих 4 кат., де ці пацієнти були вперше зареєстровані, з подальшим обновленням інформації у процесі лікування.

В журнал реєстрації хворих 4 кат. пацієнти вносяться відразу як їх зарахували в 4 кат., не залежно від того розпочали вони лікування, чи ні.

В журнал реєстрації хворих 4 категорії вносять наступну інформацію:

- Реєстраційний номер за 4 категорією. Це індивідуальний номер для кожної особи, що зарахована в 4 кат.
- Дата реєстрації в 4 категорії.
- Прізвище, ім’я, по-батькові, стать, дата народження, адреса.
- Номер реєстрації в журналі реєстрації випадків туберкульозу в районі (загальному реєстрі). Всі пацієнти мають бути занесені в журнал реєстрації випадків ТБ в районі. Пацієнти, які за будь-яких причин не були зареєстровані в журналі реєстрації випадків ТБ в районі, мають бути спочатку зареєстровані там з присвоєнням номеру, а потім переводеними в 4 кат. та зареєстрованими в журналі реєстрації хворих 4 кат.

Локалізація туберкульозу. Легеневий або позалегеневий (якщо пацієнт має легеневий та позалегеневий процес, він має бути зареєстрований як ТБЛ).

Група реєстрації. Описано в розділі 1.2.

ТМЧ. Дата та результати. Пацієнт може мати більше 1 результату ТМЧ. Вводити потрібно тільки той результат, на підставі якого він був зарахований в 4 кат. Якщо дані ТМЧ ще немає, їх занесуть пізніше, коли отримають результат. Наступні результати ТМЧ не вносяться в журнал. Якщо у пацієнта декілька результатів ТМЧ у процесі лікування, вони відмічаються тільки в формі ТБ 01.

Причина реєстрації в 4 кат. Причини реєстрації в 4 кат. включають підтвердження результатами ТМЧ або ризик МР ТБ (РМР ТБ).

Режим за 4 категорією. Абревіатураю вводять призначений режим ХТ та дату початку лікування.

Моніторинг результатів лікування за мікроскопією мазка та культуральним дослідженням мокротиння. Вводять дату та результат.

Фінальний результат лікування. Розділ 1.2.

ВІЛ-тестування.

Коментарії. В цей розділ вноситься додаткова інформація (у тому числі про те, що у пацієнта не підтвердився діагноз МР ТБ та він переправлений з загальний реєстр в попередню категорію.)

Реєстр хворих 4 категорії. Лабораторні журнали реєстрації результатів мікроскопічного та культурального дослідження (ТБ 04/1, ТБ 04/2)

В цих журналах реєструють результати мікроскопічного та культурального дослідження. Результати ТМЧ у хворих 4 кат. заносять в окремий журнал. Журнал результатів ТМЧ регулярно співставляють з журналом реєстрації хворих 4 кат., для того щоб бути впевненими, що усі випадки МР ТБ зареєстровані в 4 категорії та внесені у відповідний журнал.

Реєстр хворих 4 категорії. Направлення на мікроскопічне та культуральне дослідження (ТБ 05, ТБ 06)

Мікроскопічне та культуральне дослідження мазка мокротиння виконують в усіх випадках підозри на МР ТБ. Перша частина форми 06 повністю відповідає формі 06 по ДОТ програмі, середня частина форми передбачена для направлення на ТМЧ, в останній частині форми вказують результати культурального дослідження та ТМЧ. Форма, в яку внесені результати дослідження направляється в клінічне відділення.

Реєстр хворих 4 категорії. Квартальний звіт про кількість хворих 4 категорії (ТБ 07)

В цьому звіті міститься інформація про кількість хворих, які зареєстровані в 4 кат. і кількість хворих, які розпочали лікування за режимом за 4 кат. Значення має проміжок часу від моменту реєстрації до початку лікування та кількість хворих, що отримує лікування. Цей звіт показує також як багато хворих на МР ТБ зареєстровано в кварталі, тип випадку.

Цей звіт заповнюється із затримкою в 1 квартал, для того, щоб був час отримати результати культурального та мікроскопічного дослідження. Наприклад, про пацієнтів, які зареєстровані в першому кварталі року (від 1 січня до 31 березня) звітують в третьому кварталі після 1 липня.
13.1.2 Ресєстр хворих 4 категорії. Звіт про результати лікування на кінець інтенсивної фази хіміотерапії через 6 місяців (ТБ 08)

Попередні результати кожного когорти пацієнтів за квартал, які зареєстровані в 4 кат. слід оцінювати через 6 місяців наприкінці інтенсивної фази. Цей звіт надсилается в Центральний реєстр для 4 категорії. Цей звіт потрібен для того, щоб проводити моніторинг програми за попередніми результатами в когорти, оскільки остаточні результати їх лікування будуть отримані через 2–3 роки від початку лікування. Для більш повного моніторингу програми рекомендується готувати цей звіт через 9 місяців, коли остаточно закривається когорта. На цей час будуть отримані результати культурального дослідження усіх пацієнтів в когорти. Наприклад, звіт про пацієнтів, які почали лікування в I кварталі року (від 1 січня до 31 березня) подається в “Звіті про результати лікування на кінець інтенсивної фази” з 1 січня наступного року.

Ресєстр хворих 4 категорії. Річний звіт про результати лікування хворих 4 категорії (ТБ 09)

Цей звіт показує результати лікування за рік, що підтверджено результатами мікробологічних та культуральних досліджень. Оскільки лікування має тривалий термін, форма 09 заповнюється через 24 і 36 місяців після того, як останній пацієнт розпочав лікування в когорти. Більшість пацієнтів закінчують лікування через 24 місяці і це дозволить оцінити попередні результати за показником виліковування. Оскільки декілька пацієнтів можуть лікуватися довше ніж 24 місяці, форма заповнюється знову через 36 місяців після того, як останній пацієнт розпочав лікування в когорти. Тільки 36-місячна оцінка результатів лікування є фінальним звітом.

Результати лікування пацієнтів, які були заразовані та потім переведені в звичайний реєстр через те, що діагноз МР ТБ був не підтверджений, аналізуються в тій категорії, в яку він переведений.

Ресєстрація та лікування хворих з хронічними випадками туберкульозу

Хронічний ТБ діагностують у пацієнтів, в яких визначають невдачу повторного курсу лікування за 2 кат. Хворі з хронічним ТБ зараховуються в 4 кат., згідно якої лікуються.
10. Ведення латентного туберкульозу

10.1. Режими лікування латентної туберкульозної інфекції

10.1.1. Клінічний вступ

Латентний ТБ визначений у цій настанові як зараження мікобактеріями комплексу M. tuberculosis, коли бактерії живі, але на даний момент не спричиняють активного захворювання. У людей з латентним ТБ ідея щодо лікування тих, хто визнані інфікованими за допомогою проби Манту або ГІТ, полягає в знищенні залишкових сплячих бацил з метою зменшення або попередження наступної реактивації ТБ. Цю роль уже принаймні 35 років виконує монотерапія ізоніазідом, і зібрані значні дані щодо його ефективності у режимах лікування тривалістю від 6 до 12 місяців.

У 2005 році у Плані дій щодо ТБ головного медичного спеціаліста з поставлена мета: дати рекомендації «щодо ведення пацієнтів, які потребують превентивної ХП згідно з національними настановами (наразі це настанови BTS)». У даній настанові слід навести такі рекомендації та оновлений огляд доказової бази у цій галузі для клініцістів Англії та Уельсу.

10.1.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб показав, що кількість пацієнтів, які проходять лікування від ЛТІ, не пов'язана ані з кількістю контактів, ані з кількістю новоприбулих осіб, які проходили скринінг. Ці дані були укрупнені по територіях підрозділів з охорони здоров'я, щоб урахувати різні функції, що їх виконують різні надавачі послуг. Можна припустити, що різна практика відстеження контактів і скринінгу новоприбулих дає різні результати щодо видявлення або лікування латентного ТБ.

10.1.3. Методологічний вступ

У детальному огляді за Кокранівською базою даних розглядалися рандомізовані дослідження щодо лікування ізоніазідом протягом мінімум 6 місяців, плацебо-контрольовані мінімум з дворічним наступним спостереженням, але пацієнти з відомою ВІЛ-інфекцією виключались. Цей огляд (11 досліджень, усього 73735 пацієнтів) показав, що тривалість лікування ізоніазідом більше шести місяців не дає додаткових переваг порівняно з лікуванням протягом шести місяців (ВР 0,44, ДІ 95%, 0,27-0,73 при 6 місяцях; 0,38, ДІ 95%, 0,28-0,50 при 12 місяцях). Токсичність ізоніазіду становила 0,26% випадків при шестимісячному лікуванні та 0,52% — при 12-місячному. Розгляд режимів лікування ЛТІ у даній настанові був обмежений режимами тривалістю 6 місяців і менше.

У двох РКД серед дорослих з латентним ТБ порівнювалися режими профілактичного медикаментозного лікування тривалістю 6 місяців з режимами меншої тривалості у запобіганні розвитку активного ТБ. В одному дослідженні порівнювалося лікування рифампіцином протягом 3 місяців, лікування ізоніазідом і рифампіцином протягом 3 місяців і плацебо у китайців-чоловіків із сіліковозом, у яких проба Манту давала затвердіння діаметром 10 мм або більше. В іншому дослідженні порівнювалося трьохмісячне або шестимісячне лікування ізоніазідом та курс плацебо у туберкулін-позитивних учасників з фіброзами у семи європейських країнах.

Ще у декількох дослідженнях порівнювалися шестимісячні режими профілактичного лікування ізоніазідом з двомісячним лікуванням піразинамідом і рифампіцином.[239– 241] Проте, ці дослідження були виключені, тому що повідомленими результатами були несприятливі явища та показники завершення лікування, а не кількість випадків активного ТБ, який розвився в процесі наступного спостереження.

Було виявлено два дослідження серед дітей. В одном РКД порівнювалися групи туберкулін-позитивних дітей віком 5-15 років в Індії, які або не проходили профілактику, або отримували ізоніазід протягом 3 місяців, рифампіцин і ізоніазід протягом 1 місяця, рифампіцин та ізоніазід протягом трьох місяців або ізоніазід, рифампіцин і піразинамід протягом 1 місяця.[242] Це дослідження, однак, було виключено через методологічні
омеження. Єдиним іншим дослідженням, проведенім серед дітей, було спостереження дослідження, в якому описувалося використання режимів лікування ізоніазідом і рифампіцином різної тривалості протягом 15-річного періоду в одному з медичних округів Великобританії та розглядалися показники повідомлення про активний ТБ за цей період.[243]

У трьох систематичних оглядах розглядалася профілактика ТБ у людей з ВІЛ-інфекцією.[244–246] Останнім за часом серед цих оглядів був огляд за Кокранівською базою даних,[246] в якому розглядалося профілактичне лікування ТБ у порівнянні з курсом плацебо, а також дослідження, в яких порівнювалися різні режими профілактичного лікування (тобто без порівняння з плацебо). Огляд включав 11 досліджень із 8130 учасниками. Цей огляд замінив попередній огляд за Кокранівською базою даних.[247] Автори попереднього огляду додатково опублікували систематичний огляд профілактичного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, який включає тільки дослідження, в яких порівнювалося профілактичне лікування і з плацебо.[245] Це дослідження було виключено, тому що чотири випробування, включенні до нього, а також ще сім випробувань включені в оновлений огляд за Кокранівською базою даних.[246] Інший з цих оглядів[244] профілактичного лікування ізоніазідом порівняно з плацебо також був виключений, щоб уникнути подвійного врахування випробувань, тому що всі дослідження, включені до нього (за винятком двох, що щодо яких були опубліковані тільки анотації), присутні в огляді за Кокранівською базою даних.[246]

Визначення випадку ТБ, використане в різних дослідженнях, варіюється, як і частка випадків з перевіркою за культурою.

### 10.1.4. Доказові твердження

В одному з європейських досліджень[238], проведених серед туберкулін-позитивних учасників з фіброзом у семи країнах Європи, ризик активного ТБ був зменшений на 21% після 12 тижнів прийому ізоніазіду і на 65% — після 24 тижнів порівняно з плацебо. Різниця між 12-тихневим режимом і плацебо не була статистично значущою, на відміну від різниці між 12-тихневим і 24-тихневим режимами (p<0,05). (1++)

У дослідженні, проведеному в Гонконгу[237] серед китайсько-чоловіків з силікозом, сукупна відсоткова частка пацієнтів з активним ТБЛ прикладається до рівня 15% після прийому ізоніазіду на 12 тижнів порівняно з плацебо, а різниці між активними режимами з точки зору результативності знайдено незначною.

В одному з європейських досліджень[238] груп, які проходили лікування протягом 12 тижнів, 87% завершили лікування ізоніазідом, а 91% завершили лікування плацебо. Для груп, які лікувалися протягом 24 тижнів, ці показники становили відповідно 78% і 82%. (1++)

У європейському досліджені[238] на відсотковий ризик гепатиту на 1000 осіб, які приймали ізоніазід, посілася на 4% після прийому ізоніазіду протягом 12 тижнів, але зменшилася до 0,5% при прийомі ізоніазіду протягом 24 тижнів. (1++)

Несприятливі явища

У європейському дослідженні[238] надлишковий ризик гепатиту на 1000 осіб, які приймалися ізоніазідом, порівняно з плацебо становив 2,5 у перші 12 тижнів і 1,1 у 23-24 тижні. Кількість випадків гепатиту, яких можна було уникнути шляхом скорочення тривалості лікування ізоніазідом з 24 до 12 тижнів становила 6% за цей період.[243]

Діти

У дослідженні, проведеному в одному медичному окрузі Великобританії[243] серед дітей, які проходили лікування від активного ТБ, жодна дитина, в якій був виявлений ТБ за період 1987-1996 рр. (коли були введені коротші чотирихмісячні та трьохмісячні режими), до цього не прийшла лікування ізоніазідом. Крім того, жодна дитина, яка проходила лікування від активного ТБ, не потребувала припинення свого трьохмісячного режиму ізоніазідом через можливі побічні ефекти протягом дев'ятихнічного періоду з впровадження цих режимів. (3)

Особи з ВІЛ: розвиток активного туберкульозу

Систематичний огляд за Кокранівською базою даних[246] показав, що профілактичне лікування (будь-яким ПТП) порівняно з плацебо дає нижчу захворюваність на активний ТБ (ВР 0,64, ДІ 95%CI, 0,51-0,81). Усі медикаментозні режими, незалежно від типу, частоти або тривалості лікування, знижували рівень захворюваності на активний ТБ порівняно з плацебо, а різниці між активними режимами з точки зору результативності знайдено не було. (1++)
Огляд(246) показав, що в осіб, які мали позитивний туберкуліновий шкірний тест, профілактичне лікування знизило ризик активного ТБ на 62% (ВР 0,38, ДІ 95%, 0,25-0,57). Хоча в осіб з негативним ТШТ була виявлена аналогічна тенденція, ці результати не були статистично значущими. (1++)

Особи з ВІЛ: загальна смертність

Огляд(246) не виявив доказів того, що профілактичне лікування знижує загальну смертність порівняно з плацебо. (1++)

Особи з ВІЛ: частота небажаних лікарських реакцій

Порівняно з плацебо профілактичне лікування призвело до більшої кількості несприятливих явищ, результатом яких стало припинення лікування (ВР 2,49, ДІ 95%, 1,64-3,77). Вірогідність припинення лікування через несприятливі явища була вищою при комбінованій терапії, ніж при ізоніазідній монотерапії, порівняно з плацебо (наприклад, для ізоніазіду порівняно з плацебо: ВР 1,66, ДІ 95%, 1,09-2,51; для ізоніазіду та рифампіцині порівняно з плацебо: ДІ 16,72, ДІ 95% 3,29-84,9). (1++)

10.1.5. Від доказів до рекомендацій

Європейське дослідження(238) виявило, що шестимісячний курс ізоніазіду ефективніший, ніж трьохмісячний, тоді як у гонконгському дослідженні(237) не було виявлено різниці між трьохмісячним курсом ізоніазіду з рифампімон (3RH) та шестимісячним курсом ізоніазіду (6Н) для пацієнтів, які не були ВІЛ-позитивні. Таким чином, можна застосувати або 6Н, або 3RH.

Гонконгське дослідження також продемонструвало відсутність різниці між цими двома режимами та трьохмісячним курсом рифампіцині, й ГРН рекомендувала шестимісячний курс, щоб уникнути будь-якого ризику розвитку штамів, реєстрістентних до рифампіцині.

У 2000 р. для лікування ЛТІ у США був рекомендований двохмісячний курс рифампіцині та піразинаміду (2RZ). У Великобританії цей режим не був рекомендований до використання, хоча вважалося, що рифампіцині захистить від розвитку штамів, реєстрістентних до ізоніазіду.

Усі рекомендації визначають пацієнтів на основі двоетапного процесу тестування на латентний ТБ, що рекомендований у розділі 5.1. Очевидні винятки матимуть місце, коли, наприклад, пацієнт має ослаблений імунітет, а проба Манту не достовірна, тому слід оцінити її результат мінерально-клінічно.

У рекомендаціях зазначено, що лікування ЛТІ з іколоніальним впливом на організм (ВР 2,49, ДІ 95%, 1,64-3,77) зменшує ризик розвитку штамів, реєстрістентних до ізоніазіду.

10.1.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

P79 Лікування ЛТІ слід розглядати для пацієнтів наступних груп, якщо активний ТБ виключений рентгено-графією грудної клітки та оглядом: D(GPP)

• особи, виявлені шляхом скринінгу, які:
  - мають вік 35 років або менше (через зростання ризику гепатотоксичності з віком18)
  - мають будь-який вік і є ВІЛ-позитивними;
  - мають будь-який вік і є медичними працівниками та:
    - або мають позитивну пробу Манту (6 мм і більше) та раніше не проходили вакцинацію БЦЖ,
    - або мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше), позитивний результат гамма-інтерферон-тесту та раніше не проходили вакцинацію БЦЖ;
• діти віком 1-15 років, виявлені шляхом позапланового обстеження, які:
  - мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше); та
  - мають позитивний результат гамма-інтерферон-тесту (якщо цей тест проводився) та
  - раніше не проходили вакцинацію БЦЖ;

18 Для осіб віком 36 років і старше перед тим, як пропонувати лікування, слід розглянути його ризики та корисність.
• особи з явиами туберкульозними рубцями на рентгенограмі грудної клітки, у яких в анамнезі немає належного лікування.

P80 У ВІЛ-позитивних осіб, які знаходяться у близькому контакти з хворими на ТБ органів дихання з позитивним мазком мокротиння, слід виключити активну форму захворювання, а потім провести лікування від латентного ТБ (див. Р10-13).

Коментар робочої групи: В усіх хворих на ВІЛ-інфекцію (ВООЗ-4 редакція)

P81 Лікування ЛТІ не слід починати в осіб, які близько контактують з хворими на МР ТБ з позитивним мазком мокротиння та які мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше), тому що жоден режим лікування не має доведеної корисності, а захворювання розвинеться лише у малої частки інфікованих. Слід проводити довгостроковий моніторинг на активну форму захворювання. D(GPP)

Р82 Пациентам, які погодилися пройти лікування від ЛТІ, слід призначення одно з наступних режимів: С
• особам віком 16-35 років без відомої ВІЛ-позитивності — шестимісячний курс ізоніазіду (6Н) або трьохмісячний курс рифампіцину та ізоніазіду (3RH); А
• особам старше 35 років, яким рекомендовано лікування від ЛТІ (див. Р62) і які не мають відомої ВІЛ-позитивності, — шестимісячний курс ізоніазіду (6Н) або трьохмісячний курс рифампіцину та ізоніазіду (3RH); D(GPP)
• особам будь-якого віку з ВІЛ-інфекцією — шестимісячний курс ізоніазіду (6Н); А
• особам віком 35 років і менше, які контактують з хворими на ТБ органів дихання з позитивним мазком мокротиння та які мають різко позитивну пробу Манту (15 мм і більше), тому що жоден режим лікування не має доведеної корисності, а захворювання розвинеться лише у малої частки інфікованих. Слід проводити довгостроковий моніторинг на активну форму захворювання. D(GPP)

Особам, які відповідають критеріям лікування ЛТІ, але відмовляються проходити це лікування, слід надати інформацію за принципом «поінформуй та порадь» щодо ТБ та провести рентгенографію грудної клітки через 3 та 12 місяців. D(GPP)

Р83 Новонароджених, які знаходяться у близькому контакті з хворими на ТБ органів дихання з позитивним мазком мокротиння, після нього зробити пробу Манту.

P84 Дітей віком більше 4 тижнів, але менше 2 років, яким не зроблено щеплення БЦЖ і які знаходяться в близькому контакті з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння, слід ликувати наступним чином.

P85 Дітей, щеплених БЦЖ, віком більше 4 тижнів, але менше 2 років, які знаходяться у близькому контакті з хворим на ТБ, від латентного ТБ, слід лікувати наступним чином.

P86 Дітей, які потребують лікування від ЛТІ, слід спланувати й розпочати лікування шестимісячним курсом ізоніазіду (6Н), або трьохмісячним курсом ізоніазіду та рифампіцину (3RH) при невизначенні стадії активного ТБ (див. Р82). D(GPP)

Р87 Медичним працівникам слід знати, що певні групи людей з латентним ТБ піддаються підвишенню ризику розвитку активного ТБ, зокрема особи, які: D(GPP)
• є ВІЛ-позитивними;
• є споживачами ін'єкційних наркотиків;
• перенесли трансплантацію суцільного органу;
• мають злоякісне гематологічне захворювання;
• перенесли гастректомію;
• мають хронічну ниркову недостатність або проходять гемодіаліз;
• мають силікоз.
Пацієнтів з цих груп слід поінформувати про ризики та симптоми ТБ на основі індивідуальної оцінки ризиків, зазначивши стандартним листом типу, який називають інформацією за принципом «поінформуй та порадь».

Коментар робочої групи:

Фактори ризику, що призводять до розвитку туберкульозного процесу у дітей

Епідеміологічні (спеціфічні):
- контакт із хворою на ТБ людиною (тісний сімейний, квартирний, випадковий);
- контакт із хворою на ТБ твариною; вживання продуктів від хворих на ТБ тварин;
- гостропрогресуючий перебіг ТБ у джерела інфекції;
- наявність у джерела інфекції стійкості МБТ до ПТП.

Медико-біологічні (спеціфічні):
• інфікування МБТ;
• відсутність вакцинації проти туберкульозу.

Медико-біологічні (неспеціфічні):
- супутня патологія — хронічні та рецидивуючі захворювання: органів дихання, бронхіальна астма, алергічні дематити, хронічний гепатит, анемії, психоневрологічна патологія, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишці, колагенози, інфекції сечовивідний шляхів та ін.);
- часті ГРВІ в анамнезі, так звана група часто хворіючих дітей;
- ВІЛ-інфекція;
- імунодефіцитні стани (первинні та вторинні), прийом препаратів з імунодепресивною дією.

Віково-статеві (неспеціфічні):
- молодший вік (від 0 до 3 років);
- передуребертатний і підлітковий вік (від 13 до 17 років).

Соціальні (неспеціфічні):
- алкоголізм батьків, наркоманія у батьків;
- перебування батьків у місцях позбавлення волі, безробіття батьків;
- безпритульність дітей та підлітків, попадання дітей у дитячі притулки, соціальні центри та інше, позбавлення батьків батьківських прав;
- багатодітність;
- мігранти, біженці.

Групи ризику щодо захворювання на туберкульоз у дітей:
1. Діти і підлітки у ранньому періоді петвинної туберкульозної інфекції (віраж туберкулінових реакцій), незалежно від вираженості реакції на пробу Манту з 2 ТО та від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.
2. Діти і підлітки, інфіковані МБТ: з наростанням туберкулінової чутливості (збільшення розмірів реакції на проведення проби Манту з 2 ТО) на 6 мм і більше за рік, незалежно від вираженості реакції на пробу Манту з 2 ТО й від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.
3. Діти і підлітки, інфіковані МБТ: з гіперергічною реакцією на туберкулін, незалежно від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.
4. Діти і підлітки з монотонною чутливістю до туберкуліну (монотонно-позитивні проби Манту) в поєднанні з 2 та більше неспеціфічними факторами ризику щодо захворювання на ТБ.
5. Діти і підлітки з поступовим наростанням резистентності до туберкуліну протягом декількох років, незалежно від наявності факторів ризику щодо захворювання на ТБ.
6. Діти, які мають позитивну або сумнівну реакцію на АТР, або тест ПТ.
7. Діти, які не були щеплені БЦЖ у певний період новонародженості.
8. Діти, які мають контакт з хворою на ТБ людиною або твариною (як тісний сімейний або квартирний контакт, так і випадковий), незалежно від строків попереднього обстеження на ТБ.
9. Інфіковані МБТ з хронічними захворюваннями різних органів і систем при плановій щорічній диспансеризації з приводу основного процесу або при неефективності проведених традиційних методів лікування.
10. Інфіковані МБТ з первинним та вторинним імунодепрессивним, при тривалому прийомі (більше місяця) цитостатичних, глюкокортикоідних препаратів, імунодепресантів.
11. Інфіковані МБТ хворі з ВІЛ-інфекцією та з перинатальним контактом щодо ВІЛ-інфекції. 
12. Діти інфіковані МБТ із соціальними факторами ризику.

В залежності від наявності факторів ризику (специфічних та неспецифічних), їх кількості, слід застосовувати диференційовані схеми ХП ТБ у дітей.

Діагностика ТБ у дітей включає: 

- Показники для проведення превентивної хіміотерапії
- Діагностика ТБ у дітей
- Діагностика ЛТІ у дітей
- Застосування тесту з АТР (аналог рекомендованих даними настановами ГІТ) для діагностики ЛТІ
- Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ

Застосування тесту з АТР (аналог рекомендованого даними настановами ГІТ) для діагностики ЛТІ

- Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ
- Показники для проведення превентивної хіміотерапії
- Діагностика ТБ у дітей
- Діагностика ЛТІ у дітей
- Застосування тесту з АТР (аналог рекомендованих даними настановами ГІТ) для діагностики ЛТІ

Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ

- Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ
- Показники для проведення превентивної хіміотерапії
- Діагностика ТБ у дітей
- Діагностика ЛТІ у дітей
- Застосування тесту з АТР (аналог рекомендованих даними настановами ГІТ) для діагностики ЛТІ

Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ

- Алгоритм діагностики ТБ та ЛТІ
- Показники для проведення превентивної хіміотерапії
- Діагностика ТБ у дітей
- Діагностика ЛТІ у дітей
- Застосування тесту з АТР (аналог рекомендованих даними настановами ГІТ) для діагностики ЛТІ
Діти з вогнищ туберкульозу без бактеріовідлідів

Неінфікованим дітям при наявності додаткових факторів ризику профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 3-х міс.

Інфікованим МБТ дітям при відсутності додаткових факторів ризику, з незміненими клініко-лабораторними показниками, при низькій або помірній позитивній реакції Манту з 2 ТО призначається профілактичне лікування двома ПТП протягом 3-х міс.

Інфікованим МБТ при відсутності додаткових факторів ризику, при високій або гіперергічній реакції Манту з 2 ТО профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 3-х міс.

Інфікованим МБТ дітям при наявності додаткових факторів ризику на фоні помірної, високої і гіперергічної чутливості до туберкуліну профілактичне лікування проводиться двома ПТП протягом 3-х міс.

Призначення повторних курсів презентивного лікування вирішується індивідуально в залежності від збіжності факторів ризику захворювання. Тривалість повторного курсу лікування не повинна перевищувати 3-х місяців (за винятком індивідуальних ситуацій при нероз'єднаному контакті з хворим на ТБ).

Проведення хіміопрофілактики в групах ризику із застосуванням проби з АТР уточнює та спрощує підходи до проведення презентивного лікування та дозволяє більш чітко його контролювати.

Рекомендовані підходи до спостереження та режимів презентивної хіміотерапії в групі 5.2 диспансерного спостереження (контакти)

У дітей із групи 5.2 ХП проводиться незалежно від результатів проби. Її тривалість залежить від результатів проби при первинному та повторному проведенні.

Особливі уваги при проведенні презентивної ХТ потребують діти, які мають додаткові фактори ризику захворювання.

Кількість курсів презентивної ХТ визначається відповідно до ефективності першого курсу, призначеного за результатами комплексного обстеження, включаючи результат проби із АТР, та бактеріологічної небезпеки вогнища туберкульозної інфекції.

В групі 5.4. При негативній реакції на АТР при первинному обстеженні у фтизіатра та негативній реакції при повторному обстеженні через 3 і 6 місяців можна утриматись від проведення ХП. Після контрольного обстеження через 12 місяців при негативній реакції на АТР можливо зняти з диспансерного спостереження.

Якщо проба стає сумнівною або позитивною, проводиться повне клінічне та рентгенологічне обстеження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томографія через проекції коренів легеневих, або (бажаючи) КТ органів грудної клітки) та інші обстеження для виключення легеневого та позалегеневого ТБ. При виявлених середніх змін група диспансерного обліку залишається незмінною; показане проведення презентивної ХТ. Загальний термін спостереження у групі може бути продовжений до 2-х років із контрольним обстеженням не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з блік.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

Якщо результат проби стає позитивним, проводиться повне клінічне та рентгенологічне обстеження для виключення ТБ. При виявлених середніх змін група диспансерного обліку залишається незмінною; показане проведення презентивної ХТ. Загальний термін спостереження у групі може бути продовжений до 2-х років із контрольним обстеженням не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з блік.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.

При знятті з бліку випадку, якщо результат проби залишається сумнівним, група диспансерного обліку залишається незмінною. Дитина з'являється з диспансерного обліку через 12 місяців.
Контрольнеобстеження для виключення органного ТБ, в т.ч. рентгенологічне обстеження, не рідше 1 разу на 6 міс. і при знятті з обліку (оглядова рентгенограма органів грудної клітки, томограми через проекції кореня легенів (3 зрізи) або (бажано) КТ органів грудної клітки). При виявленні в легенях або внутрішньогрудних лімфатичних вузлах рентгенологічних змін — подальше обстеження проводиться в умовах туберкульозного стаціонару.

Режим превентивного лікування — комбінація й дози ПТП, тривалість їхнього прийому, терміни та зміст контрольних обстежень, а також організаційні форми проведення лікування — визначають залежно від групи ризику, до якої відносяться пацієнт.

Превентивна хіміотерапія повинна проводитися під контролем медичних працівників. В комплексну терапію окрім специфічних препаратів додають віт В6 та гепатопротектори. Лабораторний контроль (загальний аналіз крові, сечі, аналіз крові на печінковий комплекс) проводиться щомісяця. За показаннями — інші дослідження незалежно від строків попереднього обстеження.

Основним критерієм ефективності лікування є відсутність випадків захворювання на ТБ протягом 2 років після зняття превентивної ХТ.

Ведення новонароджених із вогнищ туберкульозної інфекції

Велике значення має запобігання інфікуванню МБТ дітей раннього віку, оскільки вони має тенденцію до прогресуючого перебігу, генералізації інфекції з розвитком менінгіту, частих летальних наслідків.

Якщо майбутня маті хворе на ТБ, то вона, ще до пологів повинна продовжити лікування, щоб не тільки запобігти загостренню процесу у себе, але й запобігти вродженному ТБ у дитини. Пологі у таких жінок проходять у спеціалізованих відділеннях, де забезпечується ізоляція хворої від здорових жінок і від всіх новонароджених.

Дитина після народження ізоляється від матері, хворі на ТБ з бактеріовіділенням. Після чого, при відсутності протипоказань, проводиться щеплення БЦЖ.

Після щеплення необхідно ізольувати дитину від матері, хворої на ТБ з бактеріовіділенням, до припинення бактеріовіділення, для чого новонародженого переводять у спеціалізоване відділення або випускають додому в порядку оточення матері. Перед випуском проводять обстеження майбутнього оточення дитини із дезінфекцією всього приміщення.

Якщо новонароджена дитина була в тісному контакті з хвоєю матір’ю до введення вакцини БЦЖ (наприклад, народження дитини поза пологовим будинком та ін.), вакцинація проти ТБ не проводиться. Дитини признається занесеними ХП на 2 міс., після чого, при негативній реакції на туберкулінову пробу Манту з 2 ТО ППД-Л, її щеплять вакциною БЦЖ-М. Дитина обстежується без призначення фтизіатра.

Якщо ТБ у матері новонародженого встановлено після введення вакцини БЦЖ, профілактичне лікування дитини проводиться незалежно від терміну щеплення. Такі діти перебувають під регулярним спостереженням протитуберкульозного диспансеру як найбільш уразливі групи ризику захворювання на ТБ.

У випадку захворювання на ТБ батька або іншого родича, який мешкає в одній квартирі з новонародженим, хворий повинен бути госпіталізований, а в інших випадках виділяють хворого, амбулаторно проводять негативні обстеження. Якщо до моменту випуску дитини з пологового будинку хворий родич вже госпіталізований у туберкульозний заклад (ізольований), у квартирі проводиться заключна дезінфекція і ХП новонародженій дитини не призначається.

При неможливості ізоляції дитини ХП починають одразу з моменту контакту з дитиною з дезінфекцією всього приміщення.

При знятті ВІЛ-статусу у випадку, якщо дитина не має ознак ТБ, не інфікувалась за цей час МБТ, відсутній контакт з хворим на ТБ, дитину переводять на щеплення БЦЖ за місцем проживання (туберкуліновегативним при відсутності інших протипоказань). Подальше спостереження у фтизіатра дитина не потребує. Обстеження на Б здійснюється за правилами, прийнятими в загальнопідірній медичній практиці для дітей відповідного віку.

У випадку, якщо до моменту зняття ВІЛ-статусу дитина інфікувалась МБТ або захворіла на ТБ, диспансерне обстеження у дитячого фтизіатра продовжується за місцем проживання дитини за загальноприйнятими в протитуберкульозній службі правилами (у відповідній групі диспансерного спостереження)

У випадку підтвердження ВІЛ-статусу дитина продовжує спостерігатись у дитячого фтизіатра у відповідній групі диспансерного спостереження до 18 років.
Для уточнення діагнозу слід проводити ВіЛ-інфікованим дітям та дітям з перинатальним контактом щодо ВіЛ-інфекції пробу з АТР. При оцінюванні її результатів слід враховувати стадію захворювання, рівень імуносупресії, ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому та наявні супутні захворювання.

Перехресні посилання:
Докладно про виключення активного ТБ див. у розділі 5.2.
Докладно про ДОТ див. у розділі 8.2.
Докладно про методи покращення дотримання режиму лікування див. у розділі 8.3.
Докладно про методи покращення дотримання режиму лікування див. у главі 12.
Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку N.

Коментар робочої групи: доцільно вставити фрагмент із наступного документу:

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

Лікування латентної туберкульозної інфекції — ВААРТ, протитуберкульозне лікування або подвійна терапія?

В одних з країн з обмеженими ресурсами, особливо з регіонів Африки, що розташовані нижче Сахари, часто виявляють туберкульоз, як першу маніфестацію імуносупресії. Інші особи, у яких діагностовано ВІЛ-інфекцію, мають високий ризик ЛТІ. Низька кількість CD4 клітин без АРТ також асоціювана з підвищеним ризиком реактивації ТБ. Широке застосування ВААРТ зменшує ризик розвитку ТБ у ВІЛ-інфікованих осіб. В декількох дослідженнях ризик ТБ знизився до 80% при призначенні ВААРТ. Захисна дія була максимальною у пацієнтів із симптомами, в яких була виражена імуносупресія, і була відсутньою у пацієнтів з кількістю CD4 більше 350 кл/мл (Ефект в більшій мірі пов’язаний з покращенням системного імунітету, що відображало підвищення кількості CD4 до рівня, коли ризик нової інфекції або реактивації значно зменшувався).

Було багато короткострокових контролюваних досліджень у ВІЛ-інфікованих осіб, які показали захисну дію ХП. Значна захисна дія із ізоніазиду виділена тільки в осіб з позитивним туберкульозним тестом або його відсутністю в хронічному періоді, що відображає підвищення кількості CD4 до рівня, коли ризик нової інфекції або реактивації значно зменшувався.

Існують дані з Бразилії, які пропонують ВААРТ і ХП ізоніазидом як більш ефективну стратегію контролю за ТБ, ніж проведення кожного лікування окремо. Однак, епідеміологічна ситуація у Великобританії відрізняється. ХП без ВААРТ має невеликий ефект, що до прогресування ВІЛ-інфекції і смертності у віддаленому періоді. Є тільки теоретичні припущення, що широке застосування ізоніазиду як монотерапії може сприяти поширенню медикаментозної резистентності. Немає достовірних даних із розвинутих країн, чи знижує ризик розвитку ТБ призначення ХП особам з СІР, для того щоб забезпечити основу для програмного клінічного підходу до цієї проблеми і встановити ступінь ризику щодо розвитку активного ТБ.

Іншим ризиком ХП ізоніазидом є гепатотоксичність. BTS Join Tuberculosis Committee використовує цифру 278 випадків на 100 тисяч серйозних випадків гепатотоксичності. Вона може бути більш частою у ВІЛ-позитивних пацієнтів і пацієнтів з активним вірусним гепатитом, хоча дані є суперечливими.

Хіміопрофілактика у ВІЛ-позитивних осіб Великобританії

Немає достовірних даних із розминутих країн, чи знижує ризик розвитку ТБ призначення ХП особам з СІР, для того щоб забезпечити основу для програмного клінічного підходу до цієї проблеми і встановити ступінь ризику щодо розвитку активного ТБ. Ризик розвитку активного ТБ проти ризику розвитку гепатиту при проведенні ХП ізоніазидом використовувався як контраргумент для того, щоб вирішити чи слід застосовувати ХП, чи ні. Подібне завдання виконувалося як призначення ХП у пацієнтів, які розпочали терапію антагоністами фактору некрозу пухлин, щоб знижити ризик розвитку активного ТБ проти ризику розвитку ізоніазид-індукованого гепатиту. У інфікованих пацієнтів з позитивним інтерфероновим тестом ризик розвитку активного ТБ і таким чином необхідність призначення ХП базується на визначенні:
- регіону-походження пацієнта;
- наявна кількість CD4 клітин;
- тривалість і час АРТ.

ВІЛ-позитивні особи з підвищеним ризиком ТБ потрапляють в наступні групи із країн-походження:
- Країни Африки, що знаходяться нижче Сахарі, якщо тривалість теперішнього курсу АРТ є менше 2 років незалежно від кількості CD4 клітин;
- Країни із середнім рівнем захворюваності на ТБ — якщо тривалість теперішнього курсу АРТ менше двох років і кількість CD4 клітин на даний момент менше 500 кл/мл.
- Країни з низьким рівнем захворюваності на ТБ, наприклад Великобританія (Кавказька раса) — якщо вони не отримують АРТ або якщо тривалість теперішнього курсу АРТ менше 6 місяців і кількість CD4 клітин на даний момент менше 350 кл/мл.

Пациентам слід запропонувати скринінг шляхом застосування інтерферонового тесту, якщо вони знаходяться в одній з цих груп і може бути корись від ХП.

Якщо його результат позитивний, ми рекомендуємо призначення ХП, якщо результат негативний — ХП не призначається.

Якщо пациент тестиувався за допомогою інтерферонового тесту, не спираючись на ці рекомендації (не відповідає жодній групі наведеній вище), йому не призначають ХП незалежно від позитивного результату.

Ці рекомендації базуються на екстраполяції від доступних даних і ведеться подальший аналіз по уточненню такого підходу. Якщо результат інтерферонового тесту є невизначеним, клініцист має керуватись клінічними призначеннями відносно призначення ХП. Комітет повідомлений про те, що нові рекомендації будуть потребувати локальної інтерпретації відповідно до наявних ресурсів і це може бути предметом раннього аудиту.

Наставана 2010 року NICE по проведенню інтерферонового тесту рекомендує використовувати інтерфероновий тест у пацієнтів з рівнем CD4 більше 200 кл/мл, у той же час виконується одночасно його і туберкуліновий тест — у пацієнтів з кількістю CD4 клітин нижче цього рівня.

Хоча лікарі можуть виконувати обидва тести у пацієнтів з вираженім імунодефіцитом, але існує мало даних в підтримку цієї стратегії, при виконанні якої буде збільшуватись складність, вартість обстеження і будуть виникати труднощі в інтерпретації. Ми сподіваємося, що інтерфероновий тест буде достатнім у пацієнтів з будь-яким рівнем CD4 клітин. Нові дані будуть запропоновані для вирішення цієї складної проблеми. Важливо зазначити, що ВІЛ-позитивні пацієнти, які знаходились в близькому контакті з доведеним або підозрі на активний ТБ, мають пройти скринінг на ТБ і у разі відсутності активного захворювання їм рекомендують ХП. Хоча існує мало даних для таких пацієнтів, які отримують ХТ з приводу онкологічних захворювань або високих доз кортикостероїдів протягом тривалого часу (більше 20 мг преднизолона більше ніж 2 місяці) та у яких прогноз виживання більше 1 року, це є підставою для призначення ХП особам з позитивним інтерфероновим тестом, які не мають активного ТБ.

Режими хіміопрофілактики

У осіб з позитивною інтерфероновою пробою, але без клінічних і рентгенологічних ознак активного ТБ, діагностиують латентну інфекцію. Активний ТБ необхідно виключити шляхом детального опитування і обстеження як мінімум за допомогою рентгенографії грудної клітки. Інші обстеження можуть бути необхідними, наприклад біопсія ураженого лімфовузла (у разі лімфаденопатії) або колоноскопія і біопсія (у разі діареї). Особливо важливо встановити субклінічний ТБ перед призначенням ВААРТ через ризик розвитку СІР. Альтернативи до лікування латентного ТБ: ізоніазид 6 місяців; ріфампіцин + ізоніазид 3 місяці щоденно в стандартних дозах або 2 рази на тиждень протягом 2 місяців успішно застосовувались у ВІЛ-позитивних пацієнтів, проте не рекомендовані через те, що у більшості неінфікованих пацієнтів даний режим супроводжувався тяжкими чи летальними реакціями.

Важливо встановити субклінічний ТБ перед призначенням ХП особам з позитивним інтерфероновим тестом, які не мають активного ТБ.

Коментар робочої групи: WHO Guidelines for intensified tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. 2011

1. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, мають проходити скринінг на ТБ на підставі алгоритма. Ті особи, які не повідомляють про наявність будь-якого з таких симптомів, як постійний кашель, підвищення температури, втрача ваги або пітливість уночі, скоріше за все, не хворі на активну форму ТБ і їм необхідно запропонувати ПЛІ (Настоятельна рекомендація, умерене качество доказательств)

2. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ та пройшли скринінг на ТБ на підставі клінічного алгоритма, які повідомили про один з таких симптомів (постійний кашель, підвищення температури, втрача ваги або пітливість уночі) можуть бути хворими на активний ТБ та мають пройти обстеження на ТБ та інші захворювання (Настоятельна рекомендація, умерене качество доказательств)

3. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ та мають невідомий та позитивний результат ТШП та, скоріше за все, не хворі на активний ТБ, мають пройти як мінімум 6-місячний курс ПЛІ в рамках комплексного догляду у зв'язку з ВІЛ. ПЛІ потрібно призначити таким особам незалежно від ступеня імуносупресії, а також особам, які отримують ABT, особам, які раніше лікувалися від ТБ і та вагітним жінкам. (Настоятельна рекомендація, високое качество доказательств)

4. Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, мають невідомий та позитивний результат ТШП, та, скоріше всього не хворі на активний ТБ, мають пройти як мінімум 36-ти місячний курс ПЛІ. ПЛІ потрібно призначати таким особам незалежно від ступеня імуносупресії, а також особам, які отримують АРТ, особам, які раніше лікувалися від ТБ та вагітним жінкам. (Условная рекомендация, умеренное качество доказательств)

5. Проведення ТШП не є обов'язковою умовою для початку ПЛІ у людей, які живуть з ВІЛ. (Настоятельна рекомендація, умерене качество доказательств)

6. Люди, якщо живуть з ВІЛ та які мають позитивний результат ТШП, отримують максимальну користь від ПЛІ. ТШП може бути використана там, де це можливо застосувати, для виявлення таких осіб. (Настоятельна рекомендація, високое качество доказательств)
7. Надання ПЛІ особам, які живуть з ВІЛ, не підвищує ризик розвитку ТБ, резистентного до ізоніазіду (INH). Тому, стурбованість з приводу можливого розвитку резистентності до INH не може бути перешкодою до проведення ПЛІ (Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств).

8. Діти, які живуть з ВІЛ, у яких не спостерігається слабка прибавка маси, підвищена температура, постійний кашель, вірогідно не хворі на активну форму ТБ. (Настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств)

9. Діти, які живуть з ВІЛ, у яких не спостерігається слабка прибавка маси, підвищена температура, постійний кашель, вірогідно не хворі на активну форму ТБ. (Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

10. Діти старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, з низькою вірогідністю наявності активного ТБ за результатами оцінки симптомів, а також які не мали контактів з хворими на ТБ, мають пройти 6-ти місячний курс ПЛІ (10 мг/кг в день) в рамках комплексного набору послуг з профілактики ВІЛ та допомоги при ВІЛ. (Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

11. Серед дітей молодше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, тільки ті діти, які мали контакт з хворим на ТБ та проїшли обстеження на ТБ (з використанням досліджень) мають пройти 6-ти місячний курс ПЛІ, якщо обстеження не виявить ознак захворювання. (Настоятельная рекомендация, умеренное качество доказательств)

12. Усі діти, які живуть з ВІЛ та успішно пройшли курс лікування ТБ, мають додатково пойти 6-ти місячний курс ПЛІ. (Условная рекомендация, низкаяе якість доказовості)

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

10.2.1. Клінічний вступ
Ризик розвитку клінічного ТБ залежить як від ризику інфікування, так і від ризику того, щоб після набуття інфекції вона перейшла у захворювання. У даному розділі розглядається другий з цих ризиків.

Іншими факторами є вік, у якому має місце первинне інфікування, та час після первинного інфікування. Інфікування на ранніх етапах життя, особливо до п'яти років, може бути пов’язане з підвищенными ризиками розвитку та поширення захворювання. Найбільша вірогідність переходу до захворювання існує у перші два роки після інфікування; половина всіх випадків захворювання має місце у п'ятирічний період після первинного інфікування.(252) Разом з цим, для всіх людей зі «сплячими» мікроорганізмами ризик переходу до захворювання збігається протягом усього життя. Ці люди становлять меншість інфікованих пацієнтів. Міжнародні дані показують,(253) що приблизно 32% населення світу (1,9 млрд. чол.), за оцінками, інфіковано, якщо судити за позитивною пробою Манту, але клінічне захворювання розвивається тільки приблизно у 8-11 млн. чол. на рік.

Існує набагато більше досліджень, в яких вивчаються фактори ризику щодо активного ТБ у групах, незалежно від результатів туберкулінового шкірного тесту. Ці дослідження не показують, чи більша у таких груп вірогідність розвитку латентної інфекції або чи розвивається в інфікованих клінічне захворювання, або ж діють обидва ці механізми.

Лікування ЛТІ може бути або вторинним, після виникнення латентної інфекції (див. розділ 10.1), або первинним, спрямованим на запобігання інфікуванню після контактів з джерелом зараження. У більшості досліджень увага зосереджена на вторинному лікуванні ЛТІ, але є обставини, де може бути доречним первинне лікування ЛТІ, наприклад, при контакті новонароджених з батьками, в яких позитивний мазок мокротиння, або при контакті ВІЛ-позитивних осіб з хворими на ТБ з позитивним мазком мокротиння.

10.2.2. Існуюча практика
Системи повідомлення і посиленого нагляду HPA (докладно див. у главі 14) не збирають дані про випадки латентного ТБ або про людей, які прошли скринінг і визнані неінфікованими.

В огляді існуючих служб досліджувалися респонденти, які повідомили, що у 2003 році перевірили на латентний ТБ більше п’яти осіб; було також здійснено розбивку на новоприбулих і на осіб, які контактували з хворими на інфекційний ТБ. Хоча всі клініки, що досліджувалися, змогли надати ту чи іншу відповідь, у більшості випадків вони повідомили, що не можуть вивести такі деталі з даних, які вони збирали на місцевому рівні. Багато з них повідомили, що продовжують роботу над удосконаленням процесу збирання даних про скринінг на місцевому рівні.

10.2.3. Методологічний вступ
Доказова база вивчалася на предмет того, в яких групах населення, заражених ТБ, існує більша вірогідність переходу від інфекції до активного ТБ. Ця інформація визначає тих, хто отримав би найбільшу користь від лікування ЛТІ.

У небагатьох дослідженнях розглядався ризик розвитку активного ТБ у тих, хто мав (або з великою вірогідністю міг мати) латентну інфекцію, ймовірно тому, що ці групи можуть проходити лікування від активного ТБ (за винятком більш старих досліджень). Крім того, у цих дослідженнях у цілому не має туберкулін-позитивної контрольної групи без фактору ризику, тому можна розрахувати тільки рівні захворюваності, а не відносні ризики.
Крім того, врахування ВІЛ-інфекції як фактору ризику щодо активного ТБ в осіб з латентною інфекцією є проблематичним. Це обумовлено труднощами діагностування активного ТБ в цій групі за допомогою традиційних шкірних тестів.

Існує багато досліджень, в яких вивчаються фактори ризику щодо активного ТБ в групах, незалежно від результатів проби Манту. Не ясно, однак, чи більша у таких груп вірогідність розвитку латентної інфекції або, якщо в них є інфекція, чи вищий у них ризик переходу до активного ТБ; обидва ці твердження можуть бути поясненням того, чому в цих групах високий рівень активного ТБ порівняно з контрольними групами.

10.2.4. Від доказів до рекомендацій

ГРН обговорила вищезазначені питання і домовилася про наступне: замість того, щоб намагатися синтезувати всю доказову базу в цій сфері, буде корисніше надати таблиці даних про фактори ризику. Ці таблиці, побудовані на основі офіційної заяви Американського торакального товариства про “цільові туберкулінові тести та лікування латентної інфекції”, (248) наведені нижче. У табл. 32 поданий діапазон рівнів захворюваності на активний ТБ у туберкулін-позитивних осіб з певними факторами ризику/медичними станами. У табл. 33 поданій діапазон відносних ризиків активного ТБ в групах з певними факторами ризику/медичними станами незалежно від результату проби Манту.

Хоча особи з пониженого масою тіла та/або діабетом зазнають підвищеного ВР ТБ, ГРН не вважає доречним застерігати всіх цих осіб щодо симптомів і ознак ТБ, тому що абсолютні ризики ТБ у них дуже низькі.

10.2.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Доказова база на підтримку цього розділу ягла в основу рекомендацій, наведених у розділі 10.1.

Табл. 32. Захворюваність на активний туберкульоз серед осіб з позитивним туберкуліновим тестом, по вибраних факторах ризику

<table>
<thead>
<tr>
<th>Фактор ризику</th>
<th>Кількість випадків на 1000 людино-років</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ВІЛ-інфекція (254)</td>
<td>35,0–162</td>
</tr>
<tr>
<td>Споживання ін'єкційних наркотиків (255)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ВІЛ-серопозитивний</td>
<td>76,0</td>
</tr>
<tr>
<td>ВІЛ-серонегативний або невідомий</td>
<td>10,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Силікоз (237)</td>
<td>68,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Недавній латентний ТБ (256)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Інфекція &lt;1 року тому</td>
<td>12,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Інфекція 1–7 років тому</td>
<td>1,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Результати рентгенографії відповідають наявності ТБ в минулому (257–259)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2,0–13,6</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Відхилення маси тіла від норми (260)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Менше на &gt;15%</td>
<td>2,6</td>
</tr>
<tr>
<td>Менше на 10–14%</td>
<td>2,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Менше 5–9%</td>
<td>2,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Менше на 0-5%</td>
<td>1,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Більше на &gt;5%</td>
<td>0,7</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Табл. 33. Відносний ризик розвитку активного туберкульозу по вибраних клінічних станах

<table>
<thead>
<tr>
<th>Клінічний стан</th>
<th>Відносний ризик</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Трансплантація сучільного органу</td>
<td>Нирка (261)</td>
</tr>
<tr>
<td>Серце (262), (263)</td>
<td>20–74</td>
</tr>
<tr>
<td>Еюноілеальний анастомоз (264), (265)</td>
<td>27–63</td>
</tr>
<tr>
<td>Силікоз (266)</td>
<td>30</td>
</tr>
<tr>
<td>Хронічна ниркова недостатність/гемодіаліза (267–269)</td>
<td>10–25,3</td>
</tr>
<tr>
<td>Гастректомія (270–272)</td>
<td>2,5</td>
</tr>
<tr>
<td>Цукровий діабет (273–275)</td>
<td>2,0–41</td>
</tr>
<tr>
<td>Лікування від ФНП-альфа (276), (277)</td>
<td>4–8</td>
</tr>
<tr>
<td>Контакт із хворим на ТБ з позитивним мазком (278)</td>
<td>5–10</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Коментар робочої групи:
З огляду на останні міжнародні рекомендації та Рекомендації ВООЗ здійснювати ХП туберкульозу усім, хто потребує її, тільки Ізоніазидом та протягом 6 міс., робочою групою було здійснено пошук інших поглядів та до-казів з цього питання.
До уваги прийнято відповідне масштабне репрезентативне дослідження російських вчених та колег (Стерліков, Аксенова та співавт., 2008р., НДІ фтизіопульмонології ММА ім. Сеченова), так як у Росії діюча нормативна база з цього питання аналогічна до української (використовуються 3-місячні курси Ізоніазидом та 3-місячні комбіновані курsci двома ПТП 2 ряду).
Розглянувши наведені результати дослідження (відсутність достовірної різниці у показниках вогнищеої за-хворюваності на ТБ серед дітей, які отримували ХП та не отримували її, а також між різними схемами ХП), у т.ч. встановлені ймовірні причини щодо цього (неконтрольованість проведення та часте переривання ХП, не завжди показане призначення тощо) робоча група вважає необхідним наголосити на важливості дотримання наступних принципів при вирішенні питання щодо доцільності, режимів та умов проведення ХП:
- Індивідуальний підхід (з урахуванням ТМЧ джерела та регіональних показників резистентності МБТ до окремих препаратів);
- Призначення та проведення тільки за умови контрольованості або інших гарантій безперервності ХП протягом усього курсу;
- Обмеження для рутинного застосування режиму Ізоніазид та Рифампіцин з метою зменшення ризиків селекції мультирезистентних штамів МБТ.
Настанова: профілактика ТБ і боротьба з ним

11. Вакцинація БЦЖ

11.1. Огляд

11.1.1. Загальний вступ

Вакцину Кальметта-Герена (БЦЖ) розробили Кальметт і Герен, працюючи в Інституті Пастера у Ліллі; вони застосували метод лабораторного ослаблення шляхом багаторазового перецеплення ізоляту M. bovis. Робота почалася у 1908 році, а на людей вакцина була випробована у 1921 році. Оскільки БЦЖ ніколи не клонувалася і вирощувалася в різних умовах і різних лабораторіях, то розвинулись генетичні відмінності між різними комерційно використовуваними штамами(279) — так званий «антигенний дрейф». Проведені з того часу дослідження геному показали, що при перецепленні мікроорганізму, але до його поширення з Інституту Пастера, частина геному, ділянка RD1, була видалена. Ця видалена ділянка, спільна для всіх штамів БЦЖ, містить такі антигени, як ESAT6, CFP10 та tb7.7, які зараз застосовуються в аналізі крові на основі гамма-інтерферону, отже попередня вакцинація БЦЖ на ці аналізи не впливає (докладніше див. у розділі 5.1).

Ефективність вакцини — це міра її дії на осіб, яким вона прищеплена; її можна визначити як частку вакцинованих, які завдяки вакцинації набули захисного імунітету.(280) Виявлені величезні коливання в оцінках ефективності щодо ТБЛ, від 0% до більш ніж 80%, для різних вакцин БЦЖ в різних географічних умовах.

Хоча можна запропонувати цілий ряд пояснень цієї різниці, здається, що особливо важливий вплив має географічна широта: на цей фактор припадає понад 40% коливання ефективності.(281) Отже, майже нульова ефективність щодо ТБ в Індії(282) контрастує з захисною ефективністю 64% цієї ж вакцини для людей індійського походження у вищих, більш помірних широтах.(283) Причиною впливу широти було запропоновано вважати вплив клімату на мікобактерії середовища, але це не доведено.

Інша загадка в ефективності БЦЖ полягає в тому, що навіть в тих регіонах світу, де зареєстрована низька ефективність щодо ТБ, реєструється ефективність 50-60% щодо туберкуліну, спричиненої БЦЖ. Інші проблеми з тлумоченням цих даних: хоча вважалося, що чутливість до туберкуліну, спричиненої БЦЖ, була пов’язана з захисною ефективністю, це не так. В одному масштабному дослідженні, проведеному у Великобританії, не було встановлено залежності між чутливістю до туберкуліну, спричиненою БЦЖ, та захисною ефективністю; в осіб із негативним туберкуліновим тестом після вакцинації БЦЖ був виявлений такий самий ступінь захисту, що й у осіб із позитивним результатом тесту.(284)

У багатьох контролюваних дослідженнях ефективність відстежувалася протягом 10-15 років, і було зафіксовано певне зниження з часом, але загальна тривалість будь-якої корисності не була відома й могла бути виражена тільки як ефективність протягом періоду до 15 років.(285) За опублікованими у 2004 році результатами єдиного по-справжньому довгострокового відстеження наслідків вакцинації БЦЖ, проведеного в одній з груп корінного населення Північної Америки, була продемонстрована захисна ефективність 50% протягом мінімум 50 років.(286)

БЦЖ — жива вакцина, і, як така, вона протипоказана у ряді ситуацій, де імунна система може бути ослаблена, особливо якщо особа має відомий або підозрюваний ВІЛ-позитивний статус, через ризик генералізованої інфекції БЦЖ. Іншими важливими розуміннями є тестування на ВІЛ, після належного консультування, але це питання виходить за рамки даної настанови. Читачам слід знати настанову Британської ВІЛ-асоціації щодо ко-інфекції ТБ/ВІЛ(8), а також наступні настанови щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів.(287) Деталі подальших дій щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів див. у розділі 10.1.)

11.1.2. ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

R88 Коли рекомендується БЦЖ, слід обговорити з даною особою (або, якщо це дитина, то з її батьками) переваги та ризики вакцинації та відмови від неї, щоб особа могла прийняти обґрунтоване рішення. Обговорення слід орієнтувати на даної особи та проводити відповідною мовою, а також ураховувати особливості культури та проблему стигматизації. D(GPP)

R89 Особам, визначеним для вакцинації БЦЖ шляхом професійного медичного огляду, безпосередніх контактів або скринінгу новоприбулих, щодо яких припускається підвищений ризик ВІЛ-пожитивності, слід пропонувати тестування на ВІЛ до вакцинації БЦЖ.(287) Докладно про подальші дії щодо ВІЛ-позитивних пацієнтів див. у розділі 10.1.) D(GPP)
11.2. Новонароджені

11.2.1. Клінічний вступ

Неонатальна вакцинація БЦЖ (немовлят віком до трьох місяців) проводиться у країнах або у підгрупах, визначених за етнічним походженням і (або) за ступенем позбавлень, де зареєстровані високі рівні захворюваності на ТБ. У дослідженнях ефективності вакцинації новонароджених використовувалися різні кінцеві точки, що сприяло певні глутанії щодо ефективності БЦЖ у різних умовах. Це, зокрема, такі кінцеві точки, як захворювання легень, смерть, туберкульозний менінгіт, дисеміноване (міліарне) захворювання і лабораторно підтверджена випадки.

В Англії та Уельсі, де programma вибіркової неонатальної вакцинації БЦЖ реалізується вже понад 20 років, оцінки охоплення відповідають показаний істотні відмінності як у політиці щодо БЦЖ, так і у проведенні вакцинації, а також недоліки цієї політики та процедури.(287) Це недоліки та системні проблеми були особливо помітні в округах з середнім і низьким рівнем захворюваності на ТБ, де часто не було системи для визначення тих новонароджених, яким рекомендована БЦЖ.

11.2.2. Існуюча практика

МОЗ рекомендує проводити вакцинацію БЦЖ усім новонародженим з підвищеним ризиком ТБ, а позапланову вакцинацію — старшим дітям у міру необхідності, виходячи з критеріїв, викладених нижче у рекомендаціях.

Огляд існуючих служб, проведений у році, що передував введенню неонатальної вакцинації та скасуванню вакцинації у школах, виявив, що поза межами Лондона тільки дві з 62 клінік (3%) (в одному й тому самому підрозділі з охорони здоров'я, районі з високою реєстрованою захворюваністю) повідомили про загальну вакцинацію БЦЖ новонароджених. У Лондоні про загальне охоплення повідомили 12 з 31 клінік (39%). Щодо груп ризику, використаних для вибіркової неонатальної вакцинації, узгодженості не було. Багато респондентів не назвали чітко групи ризику, а ті, хто вказав деталі, переважно згадували етнічне походження, імміграцію та сімейний анамнез як засоби виявлення новонароджених з підвищеним ризиком.

11.2.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, де вивчалась результативність вакцинації БЦЖ у новонароджених і немовлят щодо запобігання розвитку ТБ інфекції або захворювання. Результати порівнювалися з результатами в навігаціону гру г у відповідних популяціях. Було виявлено один мета-аналіз, одне когортне дослідження і одне дослідження «випадок-контроль».


Враховувалися наступні фактори, визначені мета-аналізом:
• Тривалість захисту, забезпеченої вакцинацією БЦЖ, проведеною у ранньому дитинстві, була встановлена неналежно, незважаючи на наявність інформації з цього питання у шести дослідженнях. Це було обумовлено малими кількостями випадків ТБ, коли дані аналізувалися окремо по роках виникнення.
• Вплив штаму БЦЖ на ефективність імунізації не був статистично щільним у розглянутих дослідженнях.
• Відмінності у характеристиках і методологічній якості окремих досліджень розглядалися в аналізі чутливості, результати якого виражалися як оценка достовірності якості досліджень.
• На оцінки достовірності якості досліджень припадало 15,3% неоднорідності результатів дев’яти досліджень «випадок-контроль», тоді як РКД були однорідними.
• Відстань від екватора не виявилася важливим корелятом ефективності БЦЖ, повідомлених у дослідженнях «випадок-контроль», тоді як РКД були однорідними.
• Відстань від екватора не виявилася важливим корелятом ефективності БЦЖ, повідомлених у дослідженнях «випадок-контроль», тоді як РКД були однорідними.
• Відстань від екватора не виявилася важливим корелятом ефективності БЦЖ, повідомлених у дослідженнях «випадок-контроль», тоді як РКД були однорідними.

Одне когортне дослідження, проведене спільно у Федеративній Республіці Німеччині (ФРН) і Німецькій Демократичній Республіці (НДР),(289) було опубліковано до вищезгаданого метаналізу, але в ньому не згадано. У цьому дослідженні проводилося ретроспективне вивчення вакцинації БЦЖ у всій популяції новонароджених у НДР за період 3,5 роки порівняно з відсутністю вакцинації у ФРН за цей самий період, метою чого було досягнути ефективності вакцини в профілактиці випадків туберкульозного менінгіту.

Дослідження «випадок-контроль», проведене у Іспанії,(290) яке постійно з відсутністю вакцинації у ФРН за цей самий період, метою чого було досягнути ефективності вакцини у профілактиці випадків туберкульозного менінгіту.
### 11.2.4. Доказові твердження

Було знайдено доказову базу щодо ефективності вакцинації БЦЖ у ранньому дитинстві для профілактики:
- ТБ легень;
- смертності від ТБ;
- туберкульозного менінгіту;
- випадків ТБ, підтверджених лабораторно;
- дисемінованого ТБ.

Доказова база щодо цих п'яти підсумків представлена у табл. 34.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Підсумки</th>
<th>Втручання: вакциновані БЦЖ проти невакцинованих немовлят</th>
<th>Результати</th>
<th>Зв'язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ТБ легень</td>
<td>Чотири РКД</td>
<td>Захисний ефект 0,74</td>
<td>Комбінований ВР 0,26 (ДІ 95% 0,17 — 0,38, p&lt; 0,05)</td>
<td>(288) 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Смертність від ТБ</td>
<td>Дев’ять досліджень «випадок-контроль»</td>
<td>Захисний ефект 0,52</td>
<td>Комбіноване СШ 0,48 (ДІ 95% 0,37 — 0,62, p&lt;0,05)</td>
<td>(288) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Туберкульозний менінгіт</td>
<td>П’ять РКД</td>
<td>Захисний ефект 0,65</td>
<td>Комбінований ВР 0,35 (ДІ 95% 0,14 — 0,88, p&lt;0,05)</td>
<td>(288) 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Випадки ТБ, підтвержені лабораторно</td>
<td>Три дослідження «випадок-контроль»</td>
<td>Захисний ефект 0,64 (за 171 випадками ТБ менінгіту)</td>
<td>Комбіноване СШ 0,36 (ДІ 95% 0,18 — 0,70, p&lt;0,05)</td>
<td>(288) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Дисемінований ТБ</td>
<td>Три дослідження «випадок-контроль»</td>
<td>Захисний ефект 0,78</td>
<td>Комбіноване 0,22 (ДІ 95% 0,12 — 0,42, p&lt;0,05)</td>
<td>(288) 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### 11.2.5. Економіка медичної допомоги

ГРН вважає, що взаємодія між програмами вакцинації БЦЖ новонароджених і дітей шкільного віку потребує економічного популяційно-динамічного моделювання, яке на час підготовки цієї настанови проводиться за дорученням МОЗ. Пам’ятуючи про це, до отримання результатів моделювання рекомендації щодо неонатальної вакцинації БЦЖ подаються виключно на основі клінічно доказової бази.

#### 11.2.6. Від доказів до рекомендацій

Неонатальна вакцинація БЦЖ значно краще, ніж відсутність вакцинації, якщо розглядати такі кінцеві точки, як захворювання легень, смерть, менінгіт, лабораторно підтверджений ТБ і дисемінований ТБ.

ГРН підтримала чіткі критерії, встановлені ВООЗ для припинення загальної вакцинації, але побажала, щоб клінічні спеціалісти з ТБ та планувальники послуг знали про можливі майбутні зміни у цих критеріях залежно від змін у глобальній епідеміології. Мета цього розділу — дати клініцистам настанови щодо вакцинації дітей з груп найвищого ризику.

Ураховуючи висновки щодо економічних параметрів вакцинації БЦЖ у школах (розділ 11.3), рекомендації спрямовані на те, щоб надати настанови щодо програм неонатальної вакцинації БЦЖ, яка забезпечить захист усіх дітей з груп ризику. У районі з високим рівнем захворюваності це якнайпростіше забезпечити за допомогою загальної програми.

Науковці висловлюють висновки щодо економічних параметрів вакцинації БЦЖ у школах (розділ 11.3), рекомендації спрямовані на те, щоб надати настанови щодо програм неонатальної вакцинації БЦЖ, яка забезпечить захист усіх дітей з груп ризику. У районі з високим рівнем захворюваності це якнайпростіше забезпечити за допомогою загальної програми.

Найбільша група новонароджених із підвищеним ризиком ТБ — це ті, чиї сім’ї іммігрували з країн з високим рівнем захворюваності. Новонароджені запилюються у зоні ризику, навіть якщо їхні батьки — британського походження, через безперервну міграцію, відвідання вдома і підвищені рівні ТБ у громадах.

178
Тому рекомендується здійснювати відбір за таким критерієм, як факт народження одного з батьків, дідуся або бабусі у країні з високим рівнем захворюваності. Членам ГРН відомо про практику відбору за кольором шкіри або прізвищем, тому вони поставили на меті надати чіткі рекомендації щодо усунення цієї практики.

Згідно з «Зеленою книгою» (3) туберкуліновий шкірний тест не рекомендується проводити в плановому порядку до вакцинації БЦЖ у дітей віком менше 6 років.

11.2.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р90 Питання вакцинації БЦЖ будь-якої новонародженої дитини, для якої існує підвищений ризик ТБ, слід обговорити з батьками чи офіційним опікуном. D(GPP)

Р91 Організації первинної медичної допомоги з високим рівнем захворюваності на ТБ7 повинні розглядати питання щодо вакцинації всіх новонароджених невдовзі після народження. D(GPP)

Р92 У районах з низьким рівнем захворюваності на ТБ7, організації первинної медичної допомоги повинні пропонувати вакцинацію БЦЖ відібраним новонародженим: D(GPP)

• які народилися у районі з високим рівнем захворюваності на ТБ17; або
• у яких один або декілька з батьків, бабусь і дідусів народилися у країні з високим рівнем захворюваності;22 або
• у сімейному анамнезі яких за останні п’ять років є ТБ. Р93 Проби Манту не слід проводити у плановому порядку до вакцинації БЦЖ у дітей віком менше 6 років. D(GPP)

Коментар робочої групи: ВООЗ 4 видання — суцільна вакцинація у зв’язку з високим рівнем захворюваності

Перехресні посилання:

Деталі визначення видів Mycobacterium до масштабного відстеження контактів наведені у розділі 5.3.

11.3. Немовлята і діти старшого віку

11.3.1. Клінічний вступ

Після клінічних випробувань, проведених на початку 1950-х років, вакцинація БЦЖ була введена для раніше не вакцинованих підлітків віком 10–14 років. (284) Вік 10–14 років був вибраний для вакцинації у 1953 році, тому що на той час у групі, яка майже повністю складалася з білого населення британського походження, ТБ був найбільш поширений серед осіб віком 15-29 років (з другим піком серед старших людей). Ця когорта, вік якої зараз перевищує 70 років, має найвищу рівень ТБ серед білого населення британського походження (див. Додаток Г). Таким чином, ідея полягала у проведенні вакцинації в цьому віці, щоб спробувати запобігти настанню ЗБЛ до настання цього піку, і ця програма стала відома як «Програма БЦЖ у школах». На момент написання цієї настанови МОЗ скасувала цю програму, замінивши її неонатальною вакцинацією за критеріями, наведеними вище.


Міжнародні критерії припинення невибіркової вакцинації БЦЖ

Міжнародна спілка по боротьбі з туберкульозом і захворюваннями легень опублікувала свої критерії припинення програм вакцинації БЦЖ у країнах з низькою поширеністю ТБ у 1993 році. Цим були встановлені загальні міркування і критерії. Загальні критерії, які мають бути виконані у країні, перш ніж можна буде припинити або змінити програму вакцинації БЦЖ, були наступними:

• існує добре функціонуюча програма боротьби з ТБ;
• в останні п’ять або більше років існує надійна система моніторингу, яка дозволяє оцінювати рівень захворюваності на ТБ у країні з низькою поширеністю на ТБ у 1993 році. [291] Цим були встановлені загальні критерії.

Критерії припинення програм вакцинації БЦЖ у країні з низьким рівнем поширеності ТБ були наступними:

• середньорічна реєстрована захворюваність на ТБЛ з позитивним мазком мокротиння за попередні три роки має становити 5 або менше випадків на 100 тис. населення; або
• середньорічна реєстрована захворюваність на туберкульозний менінгіт серед дітей менше п'яти років має становити менше 1 випадку на 10 млн. населення в цілому; або
• середньорічний ризик туберкульозної інфекції повинен становити 0,1% або менше.
Були також запропоновані інші міркування.

Вартість: рекомендується, але не обов'язково, підрахувати кількість випадків, які були б попереджені у разі продовження вакцинації БЦЖ, щоб економію можна було виразити через запобігання стражданням людей та заощадження коштів на лікування.

Небажані реакції на БЦЖ: корисно документально фіксувати рівень небажаних реакцій на вакцинацію БЦЖ у країні. Низький рівень захворюваності на активний ТБ, у поєднанні з високим рівнем небажаних реакцій, як правило, підкріплює рішення припинити або змінити програму вакцинації БЦЖ. Зареєстровані рівні небажаних реакцій залежать від конкретної країни, графічно на реєстрації реєстрованої захворюваності на активний ТБ.

11.3.2. Існуюча практика
МОЗ більше не рекомендує вакцинацію БЦЖ для школьників віком 10-14 років.

11.3.3. Методологічний вступ
Акцент був зроблений на дослідження, в яких вивчалася ефективність вакцинації БЦЖ дітей шкільного віку з метою профілактики інфікування або захворювання на ТБ. Було виявлено одне РКД і два когортні дослідження, де розглядалася ця тема.

В одном РКД, проведеному у Великобританії, повідомлялося про захисну ефективність вакцинації БЦЖ проти туберкульозу у вакцинованих і невакцинованих груп дітей шкільного віку в Англії за 20-річний період спостережень. У деяких когортних дослідженнях (обидва були проведені у Великобританії) були ретроспективно виявлені зареєстровані діти з ТБ, які відповідали критеріям вакцинації БЦЖ у рамках схеми вакцинації у школах при досягненні 13 років. У цих дослідженнях оцінюється захисна ефективність БЦЖ у вакцинованій групі дітей шкільного віку.

11.3.4. Доказові твердження
Ефективність вакцинації БЦЖ для профілактики захворювання на туберкульоз

Водночас були знайдені докази щодо вакцинації БЦЖ шкільних дітей в Англії та Уельсі й виявлені наступні багаторічні тенденції:
• зниження ефективності БЦЖ і захворюваності на ТБ;
• очікуваний ризик реєстрації ТБ у білої етнічній групі, яка відповідає критеріям шкільної схеми вакцинації БЦЖ;
• реєстрація ТБ як наслідок припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах для білої етнічної групи;
• очікуваний ризик реєстрації ТБ у білої етнічній групі в разі припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах.

Доказова база представлена у табл. 35.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Порівняння результатів у вакцинованих і невакцинованих дітей</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Захисна ефективність 0,77; середньорічна захворюваність 0,23 на 1000 проти 0,98 на 1000 (спостереження протягом 20 років)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(285) 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>1949–1981 рр.: захисна ефективність 0,80 (вік 15–19 років), 0,75 (вік 20–24 роки)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(292) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>1983 р.: захисна ефективність 0,75 (вік 15–24 роки); реєстрація захворюваності 3,3 на 100 тис. проти 13,2 на 100 тис.</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(292) 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Вакцинація БЦЖ дітей шкільного віку та багаторічні тенденції у профілактиці туберкульозу

| Табл. 36. Зведена доказова база: вакциновані та невакциновані діти шкільного віку |
|---|---|
| Вакцинація БЦЖ дітей шкільного віку та багаторічні тенденції у профілактиці туберкульозу | Були знайдені докази щодо вакцинації БЦЖ дітей шкільного віку в Англії та Уельсі й виявлені наступні багаторічні тенденції: |
| • зниження ефективності БЦЖ і захворюваності на ТБ; |
| • очікуваний ризик реєстрації ТБ у білій етнічній групі, яка відповідає критеріям шкільної схеми вакцинації БЦЖ; |
| • запобігання реєстрації ТБ завдяки вакцинації БЦЖ у білій групі дітей шкільного віку; |
| • реєстрація ТБ як наслідок припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах для білої етнічної групи; |
| • очікуваний ризик реєстрації ТБ у білій етнічній групі в разі припинення схеми вакцинації БЦЖ у школах. |
Табл. 36. Зведена доказова база: вакцинація і багаторічні тенденції щодо туберкульозу серед дітей шкільного віку

<table>
<thead>
<tr>
<th>Застосування БЦЖ та багаторічна тенденція</th>
<th>Порівняння результатів у вакцинованій та невакцинований групах / при припиненні та продовженні вакцинації</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Позначення та рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Поступове зниження захисної ефективності у наступні п'ятитрічні періоди спостереження</td>
<td>0,40, 0,33, 0,10, 0,09 проти 2,50, 1,06, 0,26, 0,08 на 1000</td>
<td>p=0,01</td>
<td>(285) 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Щорічне зниження зареєстрованої захворюваності на ТБ у трьох когортах за 29-річний період</td>
<td>Вік 15–19 років: 5% проти 10%</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(292) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Додаткові випадки зареєстрованого БЦЖ серед більшій більшій дітей шкільного віку</td>
<td>Вік 20–24 роки: 7% проти 11%</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(293) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Розрахункова кількість випадків БЦЖ серед більшій більшій дітей шкільного віку</td>
<td>Розрахунок кількість випадків БЦЖ серед більшій більшій дітей шкільного віку</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(293) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Додаткові випадки БЦЖ через припинення вакцинації БЦЖ у школах більшій більшій етнічній групі</td>
<td>Порівняння результатів у вакцинованій та невакцинованій групах / при припиненні та продовженні вакцинації</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(293) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Розрахунок кількість випадків БЦЖ серед більшій більшій дітей шкільного віку</td>
<td>Порівняння результатів у вакцинованій та невакцинованій групах / при припиненні та продовженні вакцинації</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(293) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Додаткові випадки вакцинації БЦЖ у школах більшій більшій етнічній групі</td>
<td>Порівняння результатів у вакцинованій та невакцинованій групах / при припиненні та продовженні вакцинації</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(293) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Додаткові випадки БЦЖ через припинення вакцинації БЦЖ у школах більшій більшій етнічній групі</td>
<td>Порівняння результатів у вакцинованій та невакцинованій групах / при припиненні та продовженні вакцинації</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(293) 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

11.3.5. Економіка медичної допомоги

Для оцінювання економічної ефективності чинної шкільної програми вакцинації БЦЖ застосовувалася аналітична модель прийняття рішень. У моделі розрізнялися групи дітей «високого ризику», яким уже мала бути запропонована БЦЖ до початку шкільної програми (за схемами вакцинації новонароджених або новоприбулих), та група «низького ризику», яка є залишком когорти віком 10-14 років. Шкільна програма вакцинації є потенційно корисною для дітей групи низького ризику та для охоплення дітей групи високого ризику, які не були вакциновані раніше. Дана модель побудована на тому припущені, що передача між групами високого та низького ризику є неістотною.

Ця модель є простим деревом рішень, яке дозволяє оцінити кількість первинних випадків у когорті віком 10-14 років, відповідну кількість вторинних випадків у популяції та супутні витрати й наслідки для здоров'я — з шкільною програмою БЦЖ та без неї. Ефективність шкільної програми вакцинації для групи низького ризику та кількість вторинних випадків на 1 первинний випадок були взяте з роботи Saeed та співав. (2002), що є оновленням роботи Sutherland та Springett,1989. Потім були оцінені вигоди для невакцинованих дітей групи високого ризику.

У всіх можливих випадках вхідні параметри та припущення для моделі були основані на найкращі наявні емпіричні доказові бази. Проте, ми не змогли знайти доказів для обґрунтування всіх важливих параметрів. У таких випадках оцінки грунтуються на думці економіста, який брав участь у підготовці настанови, та ГРН. Існує певна невизначеність щодо результатів моделі через невизначеність деяких вхідних параметрів аналізу. Зокрема, ці результати чутливі до частки 10-14-річних дітей у групах високого ризику, розрахункової втрати РЖСЯ через ТБ та орієнтовних витрат на лікування 1 випадку ТБ.

181
якщо ризик для 10-15 років дуже високий — приблизно 0,13-0,15%. Це є порівнянням з існуючию міркуваннями — 0,03% (15-24 роки) або 0,05% (15-29 років) (див. табл. 37).

Табл. 37. Економічна ефективність шкільної програми вакцинації БЦЖ тільки для групи низького ризику за виходом ризиком

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ризик ТБ за період захисту БЦЖ (%)</th>
<th>Захист на 10 років</th>
<th>Захист на 15 років</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Додаткові витрати (тис. ф.ст.)</td>
<td>Набуті РЖСЯ</td>
</tr>
<tr>
<td>0,03</td>
<td>718</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>0,05</td>
<td>671</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>0,07</td>
<td>625</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>0,09</td>
<td>578</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>0,11</td>
<td>532</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>0,13</td>
<td>485</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>0,15</td>
<td>439</td>
<td>16</td>
</tr>
<tr>
<td>0,17</td>
<td>392</td>
<td>19</td>
</tr>
<tr>
<td>0,19</td>
<td>346</td>
<td>21</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Економічна ефективність шкільної вакцинації БЦЖ щодо охоплення невакцинованих дітей групи високого ризику

Виходячи з припущення про те, що 64% дітей групи високого ризику раніше вакцинувалися, що вони мають ВР 40 (порівняно з групою низького ризику) та що БЦЖ дає захист на 10 років, шкільна програма виглядає економічно ефективною для районів, де приблизно 25-30% або більше дітей потрапляють до групи високого ризику. Якщо припустити захист на 15 років, то шкільна програма є економічно ефективною при наявності приблизно 10-15% або більше дітей у групі високого ризику (див. табл. 38).

Табл. 38. Економічна ефективність шкільної програми вакцинації за відсотком когорти у групі високого ризику

<table>
<thead>
<tr>
<th>«Високий ризик» як% когорти</th>
<th>Захист на 10 років</th>
<th>Захист на 15 років</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Дод. витрати (тис. ф.ст.)</td>
<td>Набуті РЖСЯ</td>
</tr>
<tr>
<td>0</td>
<td>718</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>646</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>574</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>502</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>430</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>25</td>
<td>358</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>286</td>
<td>17</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ці результати чутливі до орієнтовної середньої вартості лікування та втрати РЖСЯ на 1 випадок ТБ у віці 15–24/29 років.

11.3.6. Від доказів до рекомендацій

ГРН зазначила, що програма вакцинації БЦЖ у школах розрахована на дітей групи низького ризику щодо ТБ та раніше не вакцинованих, тоді як діти з більш високим ризиком щодо ТБ (див. розділ 10.2) проходять вакцинацію БЦЖ або при народженні, або при в'їзді до Великобританії.

Хоча для дітей шкільного віку БЦЖ має захисну ефективність 75-80% протягом 10-15 років, захворюваність на активний ТБ у групі низького ризику зараз становить приблизно 1 випадок на 100 тис. населення, причому спостерігається триваюча низхідна тенденція.

Англія та Уельс відповідають прийнятим міжнародним критеріям припинення загальної вакцинації БЦЖ у країні з низькою поширеністю захворювання(291) і зробили це принаймні з 2000 року.

Економічне моделювання показує, що шкільна програма вакцинації не є економічно ефективною; вона є вкрай дорогою, зокрема КЕДВ становить для дітей групи низького ризику від 696 тис. до 767 тис. ф.ст.

Шкільна програма вакцинації стає економічно ефективною тільки за умови, що 15% і більше охоплених нею дітей мають підвищений ризик і раніше не були вакциновані.
Через ці причини було вирішено, що планову вакцинацію БЦЖ дітей віком 10-15 років у школах не слід продовжувати. Діти з групи ризику вже будуть вакциновані або після народження (див. розділ 11.2), або при в'їзді до Великої Британії (див. розділ 11.4). Якщо загальній скринінг і вакцинація у дитинстві вважаються доречними в якомусь районі через дуже високу місцеву захворюваність, то це краще забезпечити за допомогою місцевої програми загальної неонатальної вакцинації БЦЖ.

11.3.7. РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Р94** Планова вакцинація БЦЖ не рекомендується для дітей віком 10-14 років.

- Медичним працівникам слід позапланово визначити невакцинованих дітей старше 4 тижнів і молодше 16 років, для яких існує підвищений ризик ТБ (див. розділ 10.2) і які відповідали б критеріям неонатальної вакцинації БЦЖ, та проводити пробу Манту та вакцинацію БЦЖ (у разі негативного результату проби Манту). С

- Ця позапланова вакцинація повинна відповідати рекомендаціям Головного медичного спеціаліста з вакцинації цієї вікової групи після завершення шкільної програми вакцинації БЦЖ.

**Р95** Пробу Манту не слід проводити планово до вакцинації БЦЖ дітей менше 6 років, якщо тільки у них в анамнезі немає проживання або тривалого перебування (довше одного місяця) у країнах з високою захворюваністю ТБ.

11.4. Новоприбулі з країн з високою захворюваністю

11.4.1. Клінічний вступ

Захворюваність на ТБ серед новоприбулих з країн з високою захворюваністю (40 і більше випадків на 10 тис. населення на рік) є високою, сягаючи піку за 2-3 роки після першого в'їзду та значно високою через 10 років, але зноситься значно поширеною. Якщо серед населення Великобританії в цілому, ліній Додаток G. До 30% таких новоприбулих з індійського субконтиненту мають негативний результат туберкулінового тесту.

Співстави вони житимуть у громадах, де рівень захворюваності на ТБ до 25 разів перевищує рівень серед білої громади британського походження, то вони можуть скористатися вакцинацією БЦЖ для зниження ризику набуття захворювання на ТБ. Така політика вакцинації, однак, має враховувати можливість хибно-негативної пробы Манту через ко-інфікування ВІЛ.

11.4.2. Існуюча практика

У документі МОЗ «Імунізація від інфекційних захворювань» («Зелена книга») 1996 року надано наступну рекомендацію для новоприбулих з країн з високою поширеністю ТБ, їхніх дітей та немовлят незалежно від місця народження.

У розділі 32.4.1d цього документа ВІЛ-позитивні особи зазначений як одна з груп з протипоказами, якій вакцинацію БЦЖ проводити не слід. При цьому подані наступні рисунки:

- «БЦЖ безумовно протипоказана ВІЛ-позитивним особам з клінічними проявами. У таких країнах, як Великобританія, де ризик ТБ низький, рекомендується не проводити вакцинацію БЦЖ усіма особами з відомим ВІЛ-позитивним статусом або підозрі, які народилися в країнах з річним рівнем захворюваності 40 і більше випадків на 10 тис. населення».

У нещодавно виправленій главі проекту «Зелена книга» 2006 р. зазначено:

- «Імунізацію БЦЖ слід пропонувати… раніше не вакцинованим, туберкулін-негативним новоприбулим віком 40 і більше випадків на 100 тис. населення».

Увага: Читачам слід також враховувати рекомендації щодо новонароджених (див. розділ 11.2).

11.4.3. Методологічний вступ

Був здійснений пошук досліджень, в яких би вивчалася результативність вакцинації БЦЖ новоприбулих з країн високого ризику з точки зору запобігання туберкульозній інфекції або захворюванню. Не було виявлено жодного систематичного огляду, РКД, когортного дослідження або дослідження «випадок-контроль», в яких би конкретно розглядалася ця сфера.

---

24 Див. веб-сайт www.dh.gov.uk
25 Більше 40 випадків на 100 тис. населення на рік; див. перелік Агентства захисту здоров'я (зайдіть на сайт to www.hpa.org.uk і здійність пошук за словами 'TB WHO country data')
Один мета-аналіз, проведений у США, продемонстрував, що БЦЖ має захисну ефективність у широко-му діапазоні умов дослідження, штамів БЦЖ, груп населення, вікових груп і методів підготовки вакцини. Ефективність БЦЖ для новоприбулих з країн з високою захворюваністю на ТБ не розглядалася.

Оскільки у мета-аналізі не проводився перехресний аналіз, було доречно класифікувати доказові твердження за тим, звідки вони були виведені: з РКД (рівень 1), з клінічного контрольованого дослідження (рівень 2) або з результатів дослідження «випадок-контроль» (рівень 2).

Мета-аналіз виявив наступні фактори для врахування:
• відмінності у характеристиках і методологічній якості окремих досліджень розглядалися в аналізі чутливості, результати якого виражалися як оцінка достовірності якості досліджень;
• серед 13 перспективних випробувань достовірність досліджень пояснювала 30% дисперсії між дослідженнями, а на географічну широту припадав 41% дисперсії;
• серед 10 досліджень «випадок-контроль» оцінка достовірності даних була єдиною змінною, яка пояснювала значний рівень (36%) різномірності;
• різні штами БЦЖ не були пов’язані з більш або менш сприятливими результатами у 13 дослідженнях, тому що різні штами БЦЖ, застосовані для одних і тих самих груп давали схожі рівні захисту.

Одне неаналітичне дослідження з Великобританії було виключено через методологічні обмеження, наведені у Додатку I.

11.4.4. Доказові твердження

Була знайдена доказова база щодо ефективності вакцинації БЦЖ для профіпактики:
• ТБ легень;
• смертності від ТБ;
• туберкульозного менінгіту;
• дисемінованого ТБ.

Доказова база щодо цих чотирьох наслідків наведена у табл. 39.

Табл. 39. Зведені дані показових досліджень: вакцинація БЦЖ новоприбулих

<table>
<thead>
<tr>
<th>Підсумки</th>
<th>Втрати: вакциновані БЦЖ проти невакцинованих немовлят</th>
<th>Результати</th>
<th>Зв’язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ТБ легень</td>
<td>Сім РКД</td>
<td>Захисний ефект 0,63</td>
<td>Комбінований ВР 0,37 (ДІ 95% 0,18-0,74)</td>
<td>[298] 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>Шість ККД</td>
<td>Захисний ефект 0,51</td>
<td>Комбінований ВР 0,49 (ДІ 95% 0,34 to 0,70)</td>
<td>[298] 2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10 досліджень «випадок-контроль»</td>
<td>Захисний ефект 0,50</td>
<td>Комбіноване СШ 0,50 (ДІ 95% 0,39-0,64)</td>
<td>[298] 2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Смертність від ТБ</td>
<td>Три РКД та чотири ККД</td>
<td>Захисний ефект 0,71</td>
<td>Комбінований ВР 0,29 (ДІ 95% 0,16-0,53)</td>
<td>[298] 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Туберкульозний менінгіт</td>
<td>5 досліджень «випадок-контроль»</td>
<td>Захисний ефект 0,64 (на основі 181 випадку ТБ менінгіту)</td>
<td>Комбіноване СШ 0,36 (ДІ 95% 0,18-0,70)</td>
<td>[298] 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Дисемінований ТБ</td>
<td>3 дослідження «випадок-контроль»</td>
<td>Захисний ефект 0,78</td>
<td>Комбіноване СШ 0,22 (ДІ 95% 0,12-0,42)</td>
<td>[298] 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ККД — клінічно контролюване дослідження

11.4.5. Від доказів до рекомендацій

ГРН відзначила, що даних у цій сфері мало. З епідеміологічних даних за останні 25 років також були зазначені високі рівні захворюваності на ТБ серед нових іммігрантів, які нещодавно прибули з країн з високою захворюваністю на ТБ.

Хоча прямих доказів щодо цієї групи в Великобританії немає, згаданий вище мета-аналіз вважався застосованим.

Аналіз доказової бази щодо ефективності БЦЖ не виявив доказів для осіб старше 35 років. ГРН вирішила, що з цієї прагматичної причини вакцинацію БЦЖ слід обмежити особами віком менше 35 років, якщо тільки в них немає факторів професійного ризику.
11.4.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ
Читачам слід також ураховувати рекомендації щодо скринінгу новоприбулих (розділ 12.8). Цей процес повинен включати проведення до вакцинації проб Манту для відповідних новоприбулих і оцінки ризику ВІЛ-інфекції.

Р96 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати новоприбулим з негативним результатом проби Манту,26 які:
• прибули з країн з високою захворюваністю; та
• раніше не вакцинувалися (тобто не мають відповідного документа чи характерного рубця); та В
• мають вік:
  - менше 16 років D(GPP) або
  - від 16 до 35 років27 та прибули з регіону Африки на південь від Сахари або з країни з захворюваністю на ТБ
   500 випадків на 100 тис. населення.

11.5. Медичні працівники

11.5.1. Клінічний вступ
Хоча більш ранні дослідження не продемонстрували цього зв’язку, у 1990-ті роки очікувався рівень захворюваності на ТБ серед медичних працівників був удвічі вищий, уражаючи вік, стать та етнічні фактори.(300) Через ризик дії при контакті стандартною практикою стало рекомендувати вакцинацію БЦЖ особам, які починають працювати в медицині та контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами, якщо вони раніше не проходили вакцинацію БЦЖ та мають негативну пробу Манту.

11.5.2. Існуюча практика
У документі «Імунізація від інфекційних захворювань» («Зелена книг»)(3) МОЗ рекомендувало проводити вакцинацію БЦЖ усім особам, які мають підвищений ризик ТБ. У розділі 32.3.2а зазначено, зокрема:

«Представники наступних професійних груп з більшою вірогідністю, ніж населення в цілому, мітимуть контакт з особою з ТБ:
• медичні працівники, які контактують з пацієнтами або клінічними матеріалами;
• персонал лабораторій, який контактують з пацієнтами, клінічними матеріалами або одержаними ізолятами…».

11.5.3. Методологічний вступ
Був здійснений пошук дослідження, в яких би вивчалася результативність вакцинації БЦЖ медичних працівників з точки зору запобігання розвитку туберкульозної інфекції або захворювання порівняно з невакцинованими працівниками. Був виявлений один систематичний огляд, в якому розглядалася ця тема.

Систематичний огляд, проведений у США,(301) включав два рандомізовані контролювані дослідження, два перспективні когортні дослідження, одне історичне контролюване дослідження, одне ретроспективне когортне дослідження і шість неаналітичних досліджень. Інформація щодо методики та результатів дослідження була зазначена для чотирьох з шести неаналітичних досліджень. Сфера досліджень була міжнародною, але всі 12 досліджень були проведени у північній півкулі, 10 — у помірних зонах, розташованих далеко від екватора, одинадцять — у Каліфорнії, а щодо дванадцятого місце не було зазначено.

Систематичний огляд був методологічно обґрунтований, отже йому технічна можна було надати оцінку 1+. Проте, у ньому не було проведено мета-аналізу через різномірність схем дослідження і методологічні обмеження в кожному з досліджень. Методологічні обмеження окремих досліджень, охопленних оглядом, означали, що немає достатньо достовірних даних, з яких можна було б ввести доказові твердження для цієї сфери. Автори огляду зазначили, що, незважаючи на технічні обмеження, у всіх шести контрольованих дослідженнях повідомлялося про захисний ефект вакцинації БЦЖ.

11.5.4. Від доказів до рекомендацій
При всій обґрунтованості систематичного огляду всі дослідження мали численні методологічні недоліки. Проте, у шести контрольованих дослідженнях спостерігалася стійка тенденція щодо корисності. Крім того, враховуючи вагу доказової бази для ефективності БЦЖ в інших умовах, не здавалося, що БЦЖ буде неефективною у

26 Особи, які недавно прибули або повернулися до Великобританії з країн з високою захворюваністю на ТБ
27 У проекті «Зеленої книги » 2006 р. БЦЖ рекомендується новоприбулим тільки до 16 років. Проте, у цій настанові БЦЖ рекомендується особам віком до 35 років, які прибули з країн з дуже високими рівнями захворюваності на ТБ, тому що є певні докази економічної ефективності
даній групі населення. ГРН зазначила також, що потенційна дія ТБ зберігається протягом усієї кар’єри осіб, які контактується з пацієнтами або клінічними матеріалами, і не обмежена віком.

Немає достатньої доказової бази з віком для того, щоб дати рекомендації з вакцинації БЦЖ щодо осіб старше 35 років, але вакцинація рекомендується для медичних працівників будь-якого віку через існування підвищеного ризику для них — і, отже, для пацієнтів, за якими вони доглядають — в разі невакцинування.

11.5.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р97 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати медичним працівникам незалежно від віку,28 які:
• раніше не вакцинувалися (тобто не мають відповідного документа чи характерного рубця); та
• контактують з пацієнтами або клінічними матеріалами; та
• мають негативний результат проби Манту (або гама-інтерферон-тесту).

Перекресне посилання:
Детально про обстеження в рамках професійної гігієни див. у розділах 13.1 і 13.2.

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

11.6.1. Клінічний вступ

Особи, які контактують з хворими на ТБЛ, ризикують заразитися ТБ. Це особливо характерно для осіб, які контактують удома чи мають інші близькі контакти з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння, де заражаються до 10% (див. розділ 12.2). Для вироблення імунної реакції на інфекцію може знадобитися декілька тижнів; це показує позитивний туберкуліновий шкірний тест. Особам, у яких перша проба Манту була негативною, необхідно зробити другу пробу Манту за шість тижнів після першого та приймати рішення за другим результатом. Перевесній тест слід провести за шість тижнів, і імунізацію слід проводити тільки якщо вторинний тест дав негативний результат. Якщо вторинний тест виявить позитивний результат, особам, у яких перша проба Манту була позитивною, необхідно зробити третій тест за шість тижнів, і імунізацію слід проводити тільки якщо третій тест дав негативний результат.

11.6.2. Існуюча практика


«Особи, які контактують з особами, відомими як хворі на активний ТБЛ. Особи, які контактують із хворим з позитивним мазком мокротиння, можуть мати негативний результат туберкулінового шкірного тесту при першому огляді, але знаходяться на ранніх етапах інфекції, коли чутливість до туберкуліну ще не виробилася. Наступний шкірний тест слід провести за шість тижнів, і імунізацію слід проводити тільки якщо другий тест дав негативний результат. (Якщо другий тест позитивний, то у пацієнта відбулася конверсія, і його необхідно направити на предмет проходження ХП) Проте, якщо через якську причину наступний тест провести неможливо, то вакцинацію можна здійснити після першого тесту. Новонародженим слід проводити профілактичну ХТ ізоніазідом, і через три-шість місяців провести туберкуліновий шкірний тест. Якщо він позитивний, ХП слід продовжити; якщо негативний, ХП слід провести вакцинацію БЦЖ за умови, що особа вже контактнується з хворим на інфекційний ТБ. Новонароджених, які контактують з іншими хворими, слід імунізувати негайно».

У виправленій главі проекту «Зелена книжка» 2006 р.[21] зазначено: «Імунізацію БЦЖ слід пропонувати… раніше не вакцинованим туберкулін-негативним особам, які контактують з хворим на активний ТБЛ. Особи, які контактують із хворим з позитивним мазком мокротиння, можуть мати негативний результат туберкулінового шкірного тесту при першому огляді, але знаходяться на ранніх етапах інфекції, коли чутливість до туберкуліну ще не виробилася. Наступний шкірний тест слід провести за шість тижнів, і імунізацію слід проводити тільки якщо другий тест дав негативний результат. (Якщо другий тест позитивний, то у пацієнта відбулася конверсія, і його необхідно направити на предмет проходження ХП) Проте, якщо через якську причину наступний тест провести неможливо, то вакцинацію можна здійснити після першого тесту. Новонародженим слід проводити профілактичну ХТ ізоніазідом, і через три-шість місяців провести туберкуліновий шкірний тест. Якщо він позитивний, ХП слід продовжити; якщо негативний, ХП слід провести вакцинацію БЦЖ за умови, що особа вже контактнується з хворим на інфекційний ТБ. Новонароджених, які контактують з іншими хворими, слід імунізувати негайно».

11.6.3. Методологічний вступ

Акцент був зроблений на дослідженнях, де вивчається ефективність вакцинації БЦЖ для осіб, які контактують з хворими на активний ТБЛ, порівняно з невакцинованими контактними особами з цієї самої групи. Було виявлено одне когортне дослідження і п’ять неаналітичних досліджень. В усіх дослідженнях розглядалася вакцинація БЦЖ контактних осіб до їхнього контакту із хворим.

В одному перспективному когортному дослідженнях, проведенному у Південній Кореї[302] протягом приблизно двох з половиною років, повідомлено про захисну ефективність вакцинації БЦЖ щодо захворювання на ТБ у дітях, які контактують з хворими. У чотирьох дослідженнях[278],[303],[304],[305] повідомлені результати відстеження контактів, які включали стратифікацію контактів за статусом вакцинації БЦЖ. Статус вакцинації БЦЖ був головною змінною, використаною для розбивки на групи або для стратифікації аналізу результатів,

28 Як зазначено у «Зеленій книзі», немає достатньої доказової бази з розбивкою по віковим групам для того, щоб дати рекомендації про вакцинацію БЦЖ осіб старше 35 років (див. деталі у повній настанові). Проте, у цій настанові вакцинація БЦЖ рекомендується медичним працівникам будь-якого віку через підвищений ризик для них — і, отже, для пацієнтів, за якими вони доглядають, у випадку їхньої невакцинування.
і через цю причину дані дослідження були класифіковані як неаналітичні. Одне дослідження було проведено у Великобританії (Англії, Уельсі та Шотландії), а два — у Шотландії. Четверте дослідження, проведене у Бразилії, стосувалося осіб, які контактують із хворими та яким поставлено діагноз «МР ТБ». Хоча на результати цього дослідження міг вплинути ефект широти, це дослідження було включено, тому що воно стосувалося вакцинації БЦЖ контактних осіб, для яких існує ризик захворювання на МР ТБ. У трьох дослідженнях, проведених у Великобританії, питання МР ТБ не вивчалось.

П'яте неаналітичне дослідження було виключено через методологічні обмеження, які зазначені у Додатку І.

11.6.4. Доказові твердження

Доказова база щодо ефективності вакцинації БЦЖ для профілактики захворювання на ТБ була знайдена для:

• осіб, які контактують із хворими;
• осіб, які контактують із хворими, яким поставлено діагноз «МР ТБ»;
• контактних осіб, які належать до різних етнічних груп. Доказова база представлена у табл. 40.

11.6.5. Від доказів до рекомендацій

Оцінена доказова база демонструє певну захисну ефективність вакцинації БЦЖ, проведеної до контакту з хворим на ТБ, але у жодному з цих досліджень не розглядалася ефективність вакцинації, проведеного туберкулін-негативним особам після контакту з джерелом ТБ. У той же час ці особи можуть мати підвищений ризик вторинного ТБ, якщо їх не вакцинувати. Що стосується новоприбулих, то потенційна користь вакцинації БЦЖ зменшується з віком, і немає жодних причин змінювати верхню вікову межу (35 років), яка зараз широко застосовується.

Табл. 40. Зведена доказова база: вакцинація БЦЖ осіб, які контактують із хворими на туберкульоз

<table>
<thead>
<tr>
<th>Група населення</th>
<th>Результати (N (%)): випадки ТБ серед вакцинованих та невакцинованих</th>
<th>Зв'язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Осіб, які контактують із хворими</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Діти, які контактують, віком 0-5 років: захисний ефект 0,70; 46/806 (5,7) проти 80/417 (19,2) з оцінкою шість або вище, що показує наявність ТБ</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(302) 2+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Стратифікація за віком: захисний ефект 0,74</td>
<td>Сумарний ВР 0,26 (ДI 95% 0,62-0,82)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(302) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Близькі контакти: 14/1081 (1,3) проти 149/3587 (4,2)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(278) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Контакти: 16/1821 (0,88) проти 62/3595 (1,72)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(303),(304) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Контакти з новим випадком ТБ (лікування активного захворювання плюс особи, які лікуються від ЛТІ): захисний ефект 0,62; (1,15) проти (3,06)</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>(303),(304) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Контакти: 14/1605 (0,87) проти 34/1761 (1,93)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(303),(304) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Контактні особи, які проходили ХТ/лікування від ЛТІ або від ТБ захворювання/ інфекції: захисний ефект0,59; 23/1605 (1,4) проти 60/1761 (3,4)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(303),(304) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Захисний ефект 0,69 (за винятком трьох випадків контактного ТБ з лікарсько-чутливими ізолятами); 8/153 (5) проти 9/65 (14)</td>
<td>ВР 0,35 (95% ДI 0,13 — 0,99, p&lt; 0,05)</td>
<td>(305) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Захворювання та ТБ виявляється набагато частіше у невакцинованих осіб, які контактують з хворими на МР ТБ</td>
<td>ВР 3.1 (95% ДI 1.2 — 8.1)</td>
<td>(305) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Контактні особи, які належать до різних етнічних груп</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Азіатські контакти: 7/425 (1,6) проти 57/1479 (3,9)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(278) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неазіатські (переважно білі) контакти: 7/656 (1,1) проти 92/2108 (4,4)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(278) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Азіатські контакти: 0/86 проти 5/228 (2,19)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(303),(304) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Неазіатські (переважно білі) контакти: 16/1735 (0,92) проти 57/3367 (1,69)</td>
<td>Не повідомляється</td>
<td>(303),(304) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Захворюваність на ТБ серед чорношкірих африканців порівняно з білими контактами: 2,2 проти 0,4 на 1000 людино-років</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>(305) 3+</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

29 Регресійний тест Кокса показує, що етнічне походження вже не пов'язано з захворюваністю на ТБ
РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р98 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати особам з негативною пробою Манту, які контактуєть з хворим на ТБ органів дихання (докладно про відстеження контактів див. у розділі 12.2), якщо вони раніше не вакцинува-лися (тобто не мають відповідного документа чи характерного рубця) і:
• мають вік 35 років або менше;
• мають вік 36 років або більше та є медичними або лабораторними працівниками, які контактуєть з пацієн-тами чи клінічними матеріалами (див. розділ 11.5).

Перехресне посилання:
Докладно про відстеження контактів див. у розділах 12.2-12.6.

11.7. Інші групи

МОЗ наразі рекомендує проводити вакцинацію БЦЖ цілому ряду інших категорій осіб, для яких може існува-ти ризик ТБ.{21} У цій настанові увага зосереджена на групах, зазначених вище, але для повноти в цьому розділі розглянути й інші групи ризику, для яких вакцинація БЦЖ є корисною. Для ветеринарних хірургів, працівників боєнь та інших осіб, які піддаються підвищеному ризику боєн від контактів з тваринами, існує цілий ряд можливих джерел інфекції, але стандартної проце-дури професійного медичного огляду немає. Огляд на робочому місці можуть забезпечувати приватні фірми в той чи інший галузі, тому це задача виходить за межі компетенції NICE. Проте, діє ряд нормативних актів:
• Положення про звітування про травми, захворювання і небезпечні випадки 1995 р., згідно з яким роботодавці повинні інформувати Комітет з питань охорони здоров’я та безпеки;
• Положення про управління безпекою та гігієною праці 1999 р., яке вимагає наявності загальних стандартів оцінки ризиків;
• Положення про контроль за робочим середовищем, небезпечними для здоров’я, 2002 р., яке вимагає від роботодавців оцінювати ризик інфікування та запобігати контактам або контролювати їх.

11.7.1. РЕКОМЕНДАЦІЯ

Р99 Вакцинацію БЦЖ слід пропонувати раніше не вакцинованим особам з негативною пробою Манту віком 35 років і менше з наступних груп, які піддаються підвищеному ризику боєн ТБ, згідно з «Зелена книга» {21} D(GPP)
• ветеринарам та іншим працівникам, таким як робітники боєн, які контактуєть з видами тварин, відомими як чутливі до ТБ, наприклад, з мавпами;
• персоналу міськ зобов’язань волі, який безпосередньо працює з ув’язненими;
• персоналу будинків для осіб похилого віку;
• осіб, які мають намір жити або працювати з місцевим населенням у країні з високою захворюваністю на ТБ протягом більш ніж 1 місяця.30

Рекомендації щодо медичних працівників наведені у розділі 11.5.

Коментар робочої групи:
В Україні щеплення новонароджених проводиться при народженні. Протипоказання враховують світову практику. За даними досліджень останніх років перинатальний контакт щодо ВІЛ-інфекції є протипоказанням для щеплення БЦЖ (Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for DCG vaccination in HIV-infected infants, 2008).
Найбільш доцільна тактика в країні — це максимально швидке обстеження (ПЦР), з метою зняття ВІЛ-статусу та подальшого щеплення туберкуліно-негативних дітей.
Ревакцинація в 7 років зберегена з урахуванням епідемічної ситуації та тривалості протитуберкульозного імунітету (Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595) Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів).

30 Зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і здійсніть пошук за словами ‘WHO country data TB’
12. Активне виявляння захворювання

12.1. Огляд

12.1.1. Клінічний вступ
Активне виявляння захворювання — це систематичний пошук випадків активного ТБ та латентної інфекції у групах, які зазнають — або вважаються такими, що зазнають — підвищеного ризику ТБ, замість того, щоб очікувати, поки у цих осіб розвинуться симптоми активного захворювання. Активне виявляння захворювання грунтується на знанні загальної епідеміології ТБ у країні та підгрупах населення. Зараз захворюваність на активний ТБ в Англії та Уельсі становить 12,9 випадку на 100 тис. населення на рік, при цьому в окремих етнічних групах цей показник становить 4 на 100 тис. (білі), 104 на 100 тис. (пакистанці) та 211 на 100 тис. (чорношкірі африканці).[140] Даних про рівні захворюваності на латентний ТБ серед населення в цілому немає. Якщо активне виявляння захворювання спрямоване на відповідні групи або підгрупи, то воно повинне давати результат, істотно перевищуючий показник, який був би отриманий шляхом випадкового скринінгу. У Плані дій щодо ТБ Головного медичного спеціаліста[2] покращення виявляння захворювання визначено як один з основних напрямів діяльності щодо покращення лікування ТБ в Англії та Уельсі та зупинення тенденції зростання захворюваності.

12.1.2. Існуюча практика
Огляд існуючих служб включав надання послуг і організацію активного виявляння захворювання у частині відстеження контактів (розділи 12.2 і 12.3), скринінгу новоприбулих (розділ 11.7) і скринінгу інших груп ризику. Поза межами Лондона у 25% надавачів послуг проводився певний скринінг груп високого ризику, тоді як у Лондоні такий скринінг проводили 39%. Приклади групи високого ризику — наркомани, бездомні та алкоголіки.

12.2. Відстеження контактів: передача від людини до людини

12.2.1. Клінічний вступ
Відстеження і вивчення контактів традиційно проводиться для пошуку супутніх випадків захворювання, виявлення осіб, які заражені, але не мають свідчення захворювання (латентна інфекція), та визначення осіб, які не заражені й для яких вакцинація БЦЖ може бути доречною. Там, де інфікування трапилося недавно (наприклад, при клінічному захворюванні у дітей), відстеження контактів проводиться для пошуку джерела зараження та всіх співпервинних випадків. Питання вакцинації БЦЖ розглядається у главі 10 цієї настанови.

П'ять досліджень контактів в Англії та Уельсі,[306–310] згідно з якими на початку 1990-х років було виявлено 22971 контакт, показали, що до 10% нових випадків ТБ діагностуються саме шляхом відстеження контактів, що захворювання виникає приблизно у 1% контактуючих осіб і що захворювання зазвичай встановлюється при першому відвіданні у невакцинованих осіб, контактуючих з хворими з позитивним мазком мокротиння. Три менш масштабні дослідження, проведені наприкінці 1990-х років в Англії та Уельсі,[311–313] та обмежені переважно близькими контактами, показали, що середня кількість вивчених контактів становить 6,5 на 1 випадок, та підтвердили, що показник вторинних випадків становить 1% (1000/100 тис.). ТБЛ з негативним мазком значно менш заразний, ніж з позитивним мазком, певна передача все ж має місце. Дослідження, проведені в Сан-Франциско[314] та Західній Канаді[315] з використанням ДНК-дактилоскопії, оцінили цей ризик передачі із частку ризику передачі ТБ з позитивним мазком відповідно цифрами 0,22 та 0,18-0,35, що близько до оцінок (0,28), отриманих «традиційними» методами.[316] Дослідження на основі ДНК-дактилоскопії також можуть виявити кластери, які не визначені «традиційним» відстеженням контактів та в деяких випадках вважаються недавно зв’язаними.[314,315]

12.2.2. Існуюча практика
Огляд існуючих служб виявив, що поза межами Лондона у 70% надавачів послуг є клініки відстеження контактів, а 16% відвідують пацієнтів удома. У Лондоні клініка відстеження контактів є у 91% надавачів послуг, а вдома пацієнтів не відвідують, крім як у виняткових випадках.

Оцінку обсягу існуючої практики відстеження контактів можна здійснити шляхом порівняння кількості зареєстрованих випадків з кількістю перевірених контактів. На наведеному нижче графіку, де кожна точка відповідає надавачеві послуг, а клініки, які проводять тільки відстеження, вилучені, видно, що існує значна варіація у кількості відстежених контактів на 1 випадок. (Ідеальній узгодженні, яка є необґрунтованим очікуванням, відповідала б пряма лінія.)
12.2.3. Методологічний вступ

Були сформульовані два клінічні запитання для пошуку в доказовій базі на цю тему. Результати пошуків та критичні оцінки викладені нижче по черзі.

Чи є процедури відстеження контактів ефективними у виявленні випадків захворювання на ТБ або зараження ТБ (за винятком контактів з худобою з ТБ)?

Систематичних оглядів або рандомізованих контролюваних досліджень, які б відповідали критеріям включення до цього запитання, знайдено не було.

Пошук у літературі виявив 10 досліджень, проведених в Англії та Уельсі, в яких були наведені епідеміологічні описи конкретних заходів з відстеження контактів. Ці дослідження не включали порівняльних даних про кількість випадків захворювання, виявлених в інших заходах з відстеження контактів або виявляння захворювання в аналітичних групах населення і умовах, тому в оцінювані вони не враховувалися. Без порівняльних даних ці дослідження не могли оцінити результативність конкретного методу відстеження контактів. Тим не менш, ці дослідження сприяють епідеміологічному огляду відстеження контактів в Англії та Уельсі, і основні результати цих досліджень зведены у табл. 41, що дозволяє отримати місцеву базову інформацію щодо цього аспекту активного виявляння захворювання.

Табл. 41. Описові дослідження відстеження контактів, проведені в Англії та Уельсі

<table>
<thead>
<tr>
<th>Назва</th>
<th>Опис</th>
<th>Результати</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rudy MC, Davies AP, Yates MD, Yates S et al. Outbreak of isoniazid</td>
<td>Тип дослідження: описове. Пролюпція: відстеження контактів у спалаху ТБ, резистентного до ізонаїзду, в Лондоні, т.ч. в тюрмах. Период дослідження: ретроспективний аналіз за 1995-2001 рр.</td>
<td>• До цього часу мінімум 440 підтверджених близьких контактів пацієнтів з підтвердженим або ймовірним ТБ. • Скринінг 269 близьких контактів дав 13 підтверджених або ймовірних випадків ТБ, 13 клінічних випадків і 3 зв'язаних випадків. • Це становить рівень передачі 11% між близькими контактами, перевереними до цього часу. • 27 заражених контактуючих осіб поміщені на лікування від ЛТП.</td>
</tr>
<tr>
<td>Corless JA, Stockton PA, Davies PD. Mycobacterial culture results</td>
<td>Тип дослідження: описове. Пролюпція: відстеження контактів цьоє до підозри на ТБЛ у двох лікарнях Ліверпуля. Период дослідження: ретроспективний аналіз за 1996-1999 рр.</td>
<td>• Усього було виявлено 937 контактуючих осіб 57 пацієнтів з вирощеною M. tuberculosis. • У жодної контактуючої особи, охопленої дослідженням, не розвинувся ТБ у період нагляду.</td>
</tr>
<tr>
<td>of smear-positive patients with suspected pulmonary tuberculosis</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>tuberculosis contact tracing in a low incidence area. Respiratory</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Назва Опис Результати</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>------------------------</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Irish C, Jolly E, Baker T.</strong> Contact tracing smear positive and non-pulmonary tuberculosis in a high incidence area. Thorax 1997;52:A34.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Один з 158 (0,5%) контактів хворих на ТБ з позитивним мазком, чотири з 196 (2%) контактів хворих на ТБ з негативним мазком і 0 з 57 контактів хворих на ПЗТБ лікувалися від ТБ.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• 22 з 158 (14%) контактів хворих на ТБ з позитивним мазком, 21 з 196 (11%) контактів хворих на ТБ з негативним мазком і 5 з 57 контактів хворих на ПЗТБ лікувалися від ЛТІ.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>• Відмінності у частках контактів хворих на ТБ з позитивним мазком, ТБ з негативним мазком і хворих на ПЗТБ, які потребували одного чи кількох повторних рентгенографічних досліджень, подальшого клінічного спостереження, лікування ЛТІ або повного лікування ТБ, були незначними.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

| Тип дослідження: перехресне обстеження. Популяція: 155 округів Англії та Уельсу, де у попередні три роки було обстежено більше 100 контактуючих осіб як захід реагування на конкретні випадки. Період дослідження: квітень 1994 р. |
| • 44 випадки захворювання на ТБ були виявлені у 18 з 56 розслідуваннях, що дало рівень виявлення 0,375%. |
| • Ще 106 (0,9%) контактів пройшли лікування від ЛТІ. |
| • Розвиток ТБ у 39 розслідуваннях з нашими даними істотно корелював з часткою контактуючих осіб, які були позитивними результатами туберкульінового шкірного тесту (P=0,008). |

| • Усього було виявлено 522 близькі контакти 172 випадків. |
| • Серед цих контактів було виявлено три випадки ТБ (0,6%). |
| • 48 контактів (9,2%) мали або позитивний результат проби Гіффа, або ознаки минулої первинної інфекції на рентгенограмі грудної клітки. |
| • 19,6% контактів пацієнтів з захворюванням з позитивним мазком були «позитивними» проти 9,8% контактів пацієнтів з ПЗТБ (P=0,0002). |

| • Було виявлено 369 контактів 72 випадків. |
| • Серед контактів було виявлено 8 хворих на ТБ, ще 4 — при первинному скринінгу (1%); усі вони близько контактували з випадками з ТБЛ з позитивним мазком. |
| • З контактування особи пройшли лікування від ЛТІ (0,8%), а 143 (38%) — вакцинація БЦЖ. |

<p>| • Було виявлено 7017 близькіх контактів 649 випадків. |
| • Було виявлено 50 випадків ТБ (0,7% усіх контактів): 13 — у білій етнічної групі, 37 — в азійській. |
| • 38% хворих на ТБ в індійській етнічній групі контактували з хворими на ТБЛ з позитивним мазком, а 46% — з хворими на інші форми захворювання легень. |
| • Усі особи, хворі на ТБ, відносилися до білій етнічної групи контактів випадків з захворюванням легень з позитивним мазком. |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th>Назва</th>
<th>Опис</th>
<th>Результати</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>Hussain SF, Watura R, Cashman B, Campbell IA, Evans MR. Audit of a tuberculosis contact tracing clinic. BMJ. 1992;304:1213–15.</strong></td>
<td>Тип дослідження: описове. Популяція: відстеження контактів хворих на ТБ у Південному Гламоргані. Усі пацієнти з діагнозом «активний ТБ», які зазначені у документації з відстеження контактів і лабораторних даних референс-підрозділу з мікобактеріології Санітарно-гієнічної лабораторної служби (PHLS) за цей період, були включені в дослідження, як і всі зареєстровані контакти цих пацієнтів. Період дослідження: ретроспективний аналіз за 1987–89 рр.</td>
<td>• Було виявлено 611 контактів 101 пацієнта. • Активний ТБ був діагностований у п’ятир контактів (двох з індійського субконтиненту, трьох — іншого походження); діагноз був поставлений при первинному скринінгу. Усі ці особи близько контактували з хворими, і жодна з них не була вакцинована. • Чотири контактуючі особи, які пройшли лікування від ЛТІ, також близько контактували з хворими на ТБЛ з позитивним мазком і не були вакциновані.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

З 17 оцінених досліджень 11 були виключені через методологічні обмеження, які наведені у Додатку I. Шість неаналітичних досліджень були включені як доказова база у двох основних сферах:
- небездомна та бездомна група;
- відстеження контактів і ДНК-дактилоскопічний аналіз.

Чи є процедури відстеження контактів, за якими виявляються не тільки близькі, а й випадкові контакті, ефективними у виявленні випадків захворювання на ТБ або зараження ТБ?

Були включені дослідження, в яких порівнювався кількість випадків ЛТІ та/або активного захворювання на ТБ, виявлених під час відстеження контактів у групах близьких та випадкових контактів. Систематичних оглядів, РКД, когортних досліджень або досліджень «випадок-контроль», які б відповідали критеріям включення до цього запитання, знайдено не було.

Було визначено сім досліджень щодо відстеження близьких і випадкових контактів, але шість із них (316–321) були виключені через методологічні обмеження, зазначені у Додатку I. Одне перспективне неаналітичне дослідження(322) було включено як доказова база рівня 3 з даного питання.
12.2.4. Доказові твердження

Порівняння відстеження контактів у небездомній та бездомній групах

У дослідженні, проведенному в США,(323) встановлено, що відстеження контактів виявило значно більше контактуючих осіб у небездомних, ніж у бездомних хворих на ТБ. Доказова база наведена у табл. 42.

Табл. 42. Зведена доказова база: відстеження контактів у небездомній та бездомній групах

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показник</th>
<th>Результати для бездомніх і небездомніх хворих на ТБ</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Середня кількість виявлених контактів</td>
<td>2,7 проти 4,8</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Виявлено 4 та більше контактів</td>
<td>40 (26) проти 1419 (50)</td>
<td>p&lt;0,0001</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Контактів не виявлено (%)</td>
<td>70 (46) проти 304 (11)</td>
<td>p&lt;0,0001</td>
<td>3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Відстеження контактів і ДНК-дактилоскопічний аналіз

У п’яті неаналітичних дослідженнях порівнювалися результати ГНК-дактилоскопічного аналізу зв’язків щодо передачі між хворими на ТБ та кількість епідеміологічних зв’язків, установлених шляхом відстеження контактів для цієї самої групи хворих. Контрольної групи в цих дослідженнях не було. Фактори, які враховувалися, зазначені нижче.

• ДНК-дактилоскопічний аналіз можна проводити тільки у випадках M. tuberculosis з позитивною культурою. Відстеження контактів охоплює хворих з позитивною та негативною культурою й дозволяє виявити випадки латентної інфекції. Отже, відстеження контактів включає ширшу популяцію контактуючих осіб з групи ризику, ніж ДНК-дактилоскопію, тому ці процедури не є еквівалентними для порівняння.

• Використання ізолятів M. tuberculosis означає, що молекулярне типування зазвичай відбувається через певний час після початку відстеження контактів і не може доповнювати в реальному часі епідеміологічні зв’язки, встановлені при відстеженні контактів.

• Жодне з цих досліджень не проводилося у Великобританії.

• Відстеження контактів, як правило, погано висвітлюється та різниться залежно від умов конкретного дослідження.

У чотирьох дослідженнях(324-327) було встановлено, що при відстеженні контактів і проведеній ДНК-дактилоскопії в одній групі контактів відстеження контактів виявило менше зв’язків щодо передачі між виявленими випадками активного ТБ, ніж ДНК-дактилоскопічний аналіз. Доказова база з цих досліджень представлена нижче у табл. 43.

Табл. 43. Зведена доказова база: ДНК-дактилоскопія

<table>
<thead>
<tr>
<th>Результати: ДНК-дактилоскопічний аналіз</th>
<th>Результати: відстеження контактів</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>155 згрупованих випадків ТБ</td>
<td>Виявлені зв’язки у 37/155 (24%) згрупованих випадках; відсутність зв’язків, які можна виявити, у 10/155 (6%) згрупованих випадках; зв’язки, які неможливо виявити (відстеженням контактів) у 106/155 (68%) згрупованих випадках.</td>
<td>(324) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>4 групи випадків ТБ з визначеними зв’язками щодо передачі</td>
<td>Виявлені зв’язки у 3/4 (75%) групах.</td>
<td>(325) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>84 випадки ТБ у 26 групах</td>
<td>Виявлені зв’язки у 20/84 (24%) зв’язаних випадках ТБ.</td>
<td>(326) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>96 випадків ТБ у 8 групах</td>
<td>Два випадки ТБ, виявлені у незазначеній кількості осіб в цій самій групі, що і «контакти».</td>
<td>(327) 3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

В одному дослідженні(328) було встановлено, що ДНК-дактилоскопічний аналіз виявив помилкові зв’язки щодо передачі, відстежених відстеженням контактів як існуючих між хворими на ТБ.

8 з 13 епідеміологічних зв’язків щодо передачі (61,5%), виявлених шляхом відстеження контактів, були переверені за допомогою ДНК-дактилоскопії, але в інших 5 (38,5%) випадках, зв’язаних відстеженням контактів, інфекція не була набута з гаданого джерела. (3+)

Близькі контакти порівняно з випадковими у виявлених латентної туберкульозної інфекції

В одному дослідженні(322) було встановлено, що показник випадків як ЛП, так і активного ТБ значно вищий для близьких, ніж для випадкових контактів 302 випадків, діагностованих в окремих нелікарняних умовах. Доказова база зведена у табл. 44.
Табл. 44. Зведенка доказова база: відстеження близьких і випадкових контактів

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показник</th>
<th>Близькі контакти, N (%)</th>
<th>Випадкові контакти, N (%)</th>
<th>Зв'язок/статистична значущість (ȘŞ)</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ЛТІ</td>
<td>488 (55,9)</td>
<td>94 (26,4)</td>
<td>СШ 3,54 (ДІ 95% 2,68-4,69 p&lt;0,00001)</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Активне захворювання на ТБ</td>
<td>40 (4,6)</td>
<td>2 (0,6)</td>
<td>СШ 8,51 (ДІ 95% 2,18-73 p&lt;0,001)</td>
<td>3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

12.2.5. Від доказів до рекомендацій

Загальні питання

Процедури відстеження контактів слід проводити на засадах орієнтації на пацієнта. ГРН вважає, що важливо ретельно враховувати спосіб життя/джерела випадку інфекції, тому що це може виявити інші місця близького контактування, ніж дім або робота, наприклад, притулки для бездомних, кінотеатри, бари, клуби, тюри або пілатічні апарати.[329]

Відстеження контактів зазвичай проводиться за принципом «кидання каменю у ставок», і саме з врахуванням цього сформульовані викладені нижче рекомендації. У першу чергу виявляють і оцінюють найближчі контакти (з найбільшою дією, зазвичай контакти у сім'ї). Якщо встановлено ТБ, достатній для виникнення клінічної підозри на подальший інфікування, то відстежується наступний рівень контактів і так далі. Це допомагає обмежити зусилля, що докладаються для проведення цієї роботи.

Визначення близьких контактів

Описові британські дослідження, розглянуті ГРН, не дають чіткого визначення терміну «близькі контакти», тому важко дати вказівки щодо того, кого саме слід відстежувати.

Було б корисно надати медсестрам-спеціалісткам з ТБ об’єктивне визначення близьких контактів, але немає достатньої доказової бази для вироблення рекомендації щодо таких факторів, як час, проведений в одній кімнаті без вентиляції до того моменту, коли, як вважається, мав місце «близький контакт».

ДНК-дактилоскопічний аналіз

Аналіз генетичних відбитків пальців використовується для визначення груп, які не були виявлені шляхом відстеження контактів. Він може підтвердити гадані зв’язки між пацієнтами.

Тільки в одному дослідженні перевірялася результативність молекулярного типування шляхом наступного спостереження, і ГРН вирішила, що ця доказова база не є достатньою для обґрунтування клінічних рекомендацій.

При молекулярному типуванні недооцінюють епідеміологічні зв’язки, важливі для відстеження контактів, тому що воно основується виключно на аналізі тукальькових ізолятів з позитивною культурою.

Інформація за принципом «поінформуй та порадь» є важливим мінімальним рівнем просвіти щодо ТБ для всіх контактуючих осіб після їхнього виявлення. Проте, для близьких контактів це не повинно випереджувати скринінг і бесіду з медичним спеціалістом (як звичайну частину відстеження контактів), ураховуючи конфіденційність пацієнтів.

12.2.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

P100 Після того, як у пацієнта діагностовано активний ТБ, лікар, який поставив діагноз, повинен повідомити відповідних колег, щоб можна було невідкладно оцінити необхідність відстеження контактів. Відстеження контактів не слід відкладати до реєстрації. D(GPP)

P101 Скринінг слід пропонувати особам, які мають побутовий контакт з будь-яким хворим на активний ТБ, незалежно від осередку інфекції. Побутові контакти визначаються як контакти з особами, які користуються однією спальнюю, кухнею, ванною або вітальню з хворим. Скринінг повинен включати: D(GPP)

- стандартне тестування на латентний ТБ для осіб віком 35 років і менше та розгляд питання про БЦЖ або лікування латентного ТБ, якщо активний ТБ виключений;
- рентгенографію грудної клітки (за умови відсутності протипоказань) для осіб старше 35 років, з можливим наступним дослідженням на предмет активного ТБ.

P102 Для хворих на ТБ з позитивним мазком слід оцінити інші близькі контакти. Вони можуть включати друзів або подруг та осіб, які часто відвідують хворого у домі. Іноді може вважатися, що колега по роботі мав контакт, еквівалентний побутовим контактам, і нічого не відомого у такий самий спосіб. D(GPP)
12.3. Відстеження контактів: передача від худоби до людини

12.3.1. Клінічний вступ

ТБ у худоби, як показують посмертні дослідження та туберкулінові реактори, набув більшого поширення в Англії та Уельсі в останні 20 років. Найвищі рівні захворюваності у худоби спостерігаються на південному заході Англії, районах Уельсу та графстві Уест-Мідлендс. ТБ худоби майже повністю спричиняє бактерію M. bovis, яку можна відрізнити від M. tuberculosis у лабораторії після проведення культурального дослідження. Після зростання захворюваності на ТБ худоби було посилено нагляд за інфікуванням M. bovis людей. Проте, система звітності PHLS (MycobNet, див. главу 13) повідомила за період 1993-1997 рр. про наявність тільки 210 людей з ізолятами M. bovis, що становить приблизно 1% зареєстрованих ізолятів комплексу M. tuberculosis у людей.

Люди з ізолятами M. Bovis дуже сильно відрізнялися від людей з іншими ізолятами комплексу M. tuberculosis. З вищезгаданих 210 осіб 200 відносилися до білої етнічної групи, а три чверті мали вік 50 років і більше, що дає підстави зробити висновок про реактивацію захворювання, набутого раніше.

Для переважної більшості населення Великобританії ризик інфікування M. bovis незначний завдяки пастеризації молока. Дани системи MycobNet з 1997 року показують відсутність збільшення кількості ізолятів M. bovis у людей.

Читачам слід ураховувати рекомендації Міністерства охорони здоров'я щодо впливу ТБ худоби на здоров'я населення.

12.3.2. Існуюча практика

При проведенні огляду існуючих служб конкретні запитання щодо деталей не ставилися, але деякі респонденти надали інформацію про свою роботу з ТБ худоби. Його вважали причиною значного навантаження у трьох зонах ПОЗ. Три клініки повідомили про 28 випадків інфікування M. bovis, що від відстані які вони відстежили у середньому по шість контактів на 1 випадок. Для служб відстеження контактів у розкиданих сільських населених пунктах це мало бути неабиякою за навантаженням роботою.

12.3.3. Методологічний вступ

Систематичних оглядів, РКД, досліджень «випадок-контроль» або неаналітичних досліджень, які б відповідали критеріям включення до цього питання, знайдено не було. Одне когортне дослідження, проведене у США, було виключено через методологічні обмеження, наведені у Додатку I. У двох канадських дослідженнях вивчалися контакти людей з хворими посівами, а одне британське дослідження було суттєво описовим, але не містило оцінку відстеження контактів як заходу втручання. Тому для даного питання доказових тверджень немає.

12.3.4. Від доказів до рекомендацій

Оськільки у національних епідеміологічних даних мало доказів щодо передачі M. bovis від худоби до людини або від людини до людей, а дані по Великобританії обмежені, ГРН вирішила, що проведення туберкулінових
шкірних тестів і ГІТ слід обмежити раніше не вакцинованими дітьми та підлітками (віком менше 16 років), які регулярно пили непастеризоване молоко від тварин з ураженнями вимені, а лікування від ЛТІ пропонувати осо-
бам з позитивним результатом.

12.3.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р106 Людям, які контактуєть з тваринами, хворими на ТБ, слід надавати інформацію за принципом «поін-
формуй та порадь». Проведення діагностичних тестів на латентний ТБ слід розглядати тільки для дітей молоди-
ше 16 років, які не вакциновані БЦЖ та регулярно пили непастеризоване молоко від тварин з туберкульозними
ураженнями вимені. D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.
Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.
Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

12.4. Відстеження контактів: випадки туберкульозу у повітряному транспорті

12.4.1. Клінічний вступ

Доказова база, на основі якої можна проводити оцінку ризиків передачі ТБ у повітряному транспорті, від-
носно мала. Обмежений простір і рециркуляція повітря, безсумнівно, викликають потенційну небезпеку. Чи є
така небезпека — принципово теоретично — виявити, ніж пасажирів інших видів транспорту. Можливість виявлення і простежування, однак, не є синонімом, й зазвичай повітряні паса-
жиря не здійснюють численних повторних поїздок і широко розповсюджуються після досягнення пункту призна-
чення. Крім того, авіакомпанії (в яких знаходяться списки пасажирів) можуть неохоче поширювати інформацію
про небезпеки польотів на їхніх літаках.

Отже, рекомендації щодо відстеження контактів у випадку, коли у пасажира повітряного транспорту виявле-
ній інфекційний ТБ, мають грунтуватися на практичних особливостях процесу.

12.4.2. Методологічний вступ

Був здійснений пошук досліджень, спрямованих на те, щоб установити, чи були ЛТІ і активний ТБ, виявлені
шляхом відстеження контактів пасажирів та екіпажу, обумовлені недавньою передачею від хворого на ТБ на
борту повітряного судна. Систематичних оглядів, рандомізованих контролюваних досліджень або досліджень
«випадок-контроль», які б відповідали критеріям включення, знайдено не було.

В одному когортному дослідженні, проведеному у США,(334) порівнювалися рівні виявлення ЛТІ шляхом від-
стеження контактів членів екіпажу, які контактували з хворим на ТБ і раніше не піддавалися дії заразного ТБ.
Були виявлені п’ять неаналітичних досліджень{335-339}, в яких вивчалося питання про те, чи були ЛТІ, виявлена
в осіб, які контактували з пасажирами та екіпажем, викликана попередніми факторами ризику щодо ТБ або не-
давнім контактам з хворим на ТБ на борту повітряного судна. З методологічної точки зору всі шість досліджень
відрізнялися за наступними показниками:
• різні географічні пункти;
• різні країни проживання контактуючих осіб;
• різна тривалість контакту;
• відмінності у попередній вакцинації БЦЖ контактуючих осіб залежно від країні проживання;
• розміри вибірки коливалися від 100 до 760.
Попередні фактори ризику щодо ЛТІ та контамінації результатів туберкулінових шкірних тестів, виявлені у
dосліджуваних популяціях, включали:
• високі рівні вакцинації БЦЖ;
• контакт з людьми зі спільними діями та близькими друзями, хворими на ТБ;
• народження або проживання у країні з високою захворюваністю на ТБ;
• інтенсивні поїздки до районів з високою захворюваністю на ТБ;
• наявність старого, неактивного ТБ;
• вплив ТБ на робочому місці (за винятком екіпажів повітряних суден);
• вплив іншої мікробіотичного інфекції.

12.4.3. Доказові твердження

Нескладна передача латентної туберкульозної інфекції

В одному дослідженні(334) було знайдено набагато більше випадків нещодавньої передачі туберкульозної
інфекції серед екіпажів повітряних суден, які мали контакт з хворим на ТБ, ніж у контрольній групі, що склада-
lася з екіпажів, які не мали такого контакту. У двох дослідженнях(336),(337) були знайдені докази нещодавньої
передачі туберкульозної інфекції при контактах з хворими на ТБ у літаках, а ще у трьох(335),{338},{339} не було виявлено переконливих доказів нещодавньої передачі при контактах з хворим на активний ТБ на борту літака. У жодному з цих досліджень не повідомлялося про симптоми активного ТБ в контактуючих осіб. Доказова база представлена нижче у табл. 45 і 46.

Табл. 45. Екіпажі повітряних суден, які контактували та не контактували з джерелом туберкульозу

<table>
<thead>
<tr>
<th>N (%) — експериментальна група, по- зитивна проба Манту</th>
<th>N (%) — контрольна група, по- зитивна проба Манту</th>
<th>Зв'язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Травень-липень 1993 р.: 10/169; 5,9</td>
<td>Травень-липень 1993 р.: 13/247; 5,3</td>
<td>Не зазначено</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Серпень-жовтень 1993 р.: 13/43; 30 (позитивність проби Манту: індурація ≥5 мм)</td>
<td>Серпень-жовтень 1993 р.: 13/247; 5,3 (позитивність проби Манту: індурація ≥5 мм)</td>
<td>ВР 5,74 (ДІ 95% 2,86-11,54, p&lt;0,01)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>11/43; 25,6 (позитивність проби Манту: індурація 10 мм)</td>
<td>4/247; 1,6 (позитивність проби Манту: індурація 10 мм)</td>
<td>ВР 15,8 (ДІ 95% 5,27-47,34, p&lt;0,01)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Табл. 46. Контакти на борту повітряних суден з джерелами латентної туберкульозної інфекції через по- передні фактори ризику проти передачі на борту повітряного судна

<table>
<thead>
<tr>
<th>N (%) — контакти з позитивною про- бою Манту з попередніми факторами ризику ТБ</th>
<th>N (%) — контакти з позитивною пробою Манту через передачу на борту повітряного судна</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>6/9 (66,6)</td>
<td>3/9 (33,3). Рівень перетворення на ЛТІ, пов'язаний з контактами під час польоту, становив 1,3% (3/225 контактів)</td>
<td>(336) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>14/20 (70%)</td>
<td>6/20 (30). Рівень перетворення на ЛТІ, пов'язаний з контактами під час польоту, становив 0,8% (6/760 контактів)</td>
<td>(337) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>24/24 (100%)</td>
<td>0</td>
<td>(335) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>32/34 (94%)</td>
<td>2/34 (5,8) Неможливо визначити, чи був позитив- ний результат проби Манту у двох осіб, народже- них у США, обумовлений передачею на борту літака, тому що позитивну пробу Манту мають приблизно 4-6% населення США.</td>
<td>(338) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>5/5 (100%)</td>
<td>0</td>
<td>(339) 3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Тривалість дії при контакті
В одному дослідженні(334) було встановлено, що тривалість дії при контакті з хворим була фактором, най- сильніше зв'язаним з ЛТІ серед членів екіпажу, які контактували з хворим.
За три місяці у 49 (96%) членів екіпажу, які контактували з хворим, тривалість контакту становила мінімум 14,5 годин. Загальний час контакт з хворим за цей період був змінною, най- сильніше зв'язаною з вірогідністю наявності позитивної проби Манту (p<0,001) серед усіх змінних і взаємодій. (2++)

Близькість розташування інфікованих контактуючих осіб щодо хворого
В одному дослідженні (N=760){337} була встановлена статистично значуща залежність між кількістю контактуючих осіб з позитивною пробою Манту у двох осіб, народжених у США, обумовлений передачею на борту літака, тому що позитивну пробу Манту мають приблизно 4-6% населення США. (3+)
У трьох дослідженнях (N=120,{338} N=100,{339} та N=225){336} не було виявлено доказів того, що контактуючі особи з позитивною пробою Манту без попередніх факторів ризику щодо ТБ сиділи в літаку ближче до хворого з ТБ, ніж контактуючі особи з позитивною пробою Манту та попередніми факторами ризику. (3+)

12.4.4. Від доказів до рекомендацій
Доказова база на цю тему схильна до систематичної помилки публікації, де звіти про успішне відстеження контактів з більшою вірогідністю викликають інтерес, тому результат цих процедур, скоріше за все, переоцінений.
В одному з досліджень(334) хворим був член екіпажу, і оцінювалась передача штучної екіпажу. Тому це — до- слідження щодо робочого місця, і воно не може безпосередньо застосовуватися до вивчення передачі інфекції від пасажира до пасажира.
Доказова база показує низький результат відстеження контактів на повітряному транспорті, але близькість розташування до хворого розглядалася як фактор ризику. Проте, визначення близькості розташування є до-
рогим і складним. Документація щодо розташування місць і навіть списки пасажирів доступні не завжди, і обов'язково щодо спілкування з пасажирами лежить на авіакомпанії. Аналогічні можливості передачі виникають в інших формах транспорту далекого сполучення, але плани розташування місць у таких ситуаціях, як правило, недоступні.

Інформація за принципом «поінформуй та порадь» має обмежену корисність у таких ситуаціях, де ризик інфікування вкрай низький, ані туберкульозна служба, ані авіакомпанія не знає, які пасажири чутливі до інфекції, а пасажири, які отримують таку інформацію, не матимуть зв'язку з туберкульозною службою, від якої вони можуть одержати подальші поради в індивідуальному порядку.

Тому було вирішено, що проведення відстеження контактів серед пасажирів повітряного транспорту або в аналогічних ситуаціях на транспорті не буде ефективним використанням ресурсів, якщо немає плану розташування місць або якщо відсутні виняткові обставини.

Винятковими обставинами були визначені: хворий з МР ТБ, частий кашель, переліт тривалістю понад 8 годин. Восьмигодинний поріг був визначений як доволі довільний, але він установлений на основі тієї малої доказової бази, що існує. Неможливо визначити «частий кашель» при суб'єктивній оцінці, яка може проводитися через кілька тижнів після рейсу. У всіх таких випадках доведеться користуватися клінічною оцінкою, щоб визнати, скільком пасажирам авіакомпанії слід надіслати інформацію.

Якщо хворий є членом екіпажу, то відстеження контактів серед окремих пасажирів не потрібне, тому що контакт з пасажирами має мінімальну тривалість.

12.4.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р107 Після діагностики ТБ у пасажира повітряного транспорту відстеження контактів серед інших пасажирів у плановому порядку проводити не слід.

Р108 Клініцист, який реєструє захворювання, повинен повідомити відповідного консультанта з питань боротьби з інфекційними захворюваннями, якщо: D(GPP)
• пройшло менше трьох місяців з моменту польоту, а політ тривав більше восьми годин, та D(GPP)
• хворий має позитивний мазок мокротиння; та D(GPP)
• хворий має МР ТБ; або C
• хворий часто кашляє протягом польоту. D(GPP)

Консультант з питань боротьби з інфекційними захворюваннями повинен надати авіакомпанії інформацію за принципом «поінформуй та порадь», яку слід розіслати пасажирам, які сиділи в тій самій частині повітряного судна, що й хворий. D(GPP)

Р109 Якщо хворий на ТБ — член екіпажу повітряного судна, то відстеження контактів серед пасажирів у плановому порядку проводити не слід. D(GPP)

Р110 Якщо хворий на ТБ — член екіпажу повітряного судна, то необхідно провести відстеження контактів серед решти екіпажу за звичайними принципами огляду колег по роботі (див. розділ 12.4). В

Перехресні посилання:
Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.
Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у главі 11.
Докладно про відстеження контактів у цілому див. у розділі 12.2.

12.5. Відстеження контактів: випадки туберкульозу у школах

12.5.1. Клінічний вступ

ТБ в учнів або персоналу шкіл потребує особливої уваги через потенціал поширення інфекції, а також через тривогу, що може виникнути серед учнів, батьків, викладачів тощо. Усім їм слід провести індивідуальну оцінку ризику після бесіди з консультантом з питань боротьби з інфекційними захворюваннями.

Якщо хворий на ТБ є дорослим викладачем школи, то задача полягає у виявленні вторинних випадків у всій школі; якщо це — учень, то задача полягає не тільки у виявленні вторинних випадків, а й також у виявленні джерела інфекції, якщо воно ще не відомо.

12.5.2. Методологічний вступ

Були включені дослідження, в яких робилася спроба встановити, чи є відстеження контактів ефективним для виявлення латентного і активного ТБ у школярів і викладачів, контактуючих з хворим на ТБ у шкільних умовах.

Були знайдені цісість когортних досліджень і чотири неаналітичні дослідження. Жодне з когортних досліджень не було проведено у Великобританії; тут було проведено тільки одне неаналітичне дослідження. Одне когортне дослідження[11] і одну неаналітичне дослідження[340] були виключені через методологічні обмеження, які на-
ведені у Додатку І. Незважаючи на обмежені звіти щодо базових характеристик учасників, були включені п’ять когортних досліджень (341–345) і три неаналітичні дослідження (346–348).

12.5.3. Доказові твердження
Показники виявлення випадків латентної туберкульозної інфекції
У шести дослідженнях (341-343), (345), (347), (348) вивчались показники виявлення ЛТІ в учнів шкіл з різними рівнями контактів з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння. Результати виявлення ЛТІ повідомлені по наступних чотирьох категоріях контактів:
• школи з випадками захворювання на ТБ порівняно з контрольними школами без зареєстрованих випадків;
• школярі, які контактує з хворим на ТБ, порівняно з школярами, які не контактує з хворим;
• школярі з різними рівнями контактів з хворим на ТБ у класі;
• школярі, які безпосередньо контактує з хворим на ТБ у класі порівняно з школярами, які не контактує з хворими у класі.
Доказова база щодо ЛТІ представлена у табл. 47.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Категорія контактів</th>
<th>Результати: N (%) учнів з позитивною пробою Манту</th>
<th>Зв'язок / статистична значущість</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Школи з хворим проти контрольних шкіл</td>
<td>277/388 (8,7) проти 123/332 (3,7)</td>
<td>p&lt;10^-7</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Контактуючі учні старших шкіл школярів з хворими</td>
<td>51/722 (7,1) проти 19/702 (2,7)</td>
<td>p&lt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Різні рівні контактів з хворими</td>
<td>95/118 (81) проти 30/88 (34)</td>
<td>Не повідомлено</td>
</tr>
<tr>
<td>4a. Учні, які контактували з хворими, проти учнів, які не контактували з ними</td>
<td>22/110 (20) проти 54/616 (9)</td>
<td>Не повідомлено</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Таблиця 47. Виявлення латентного туберкульозу шляхом відстеження контактів у школах.
Показники виявлення активного захворювання на туберкульоз
У трьох дослідженнях (343), (344), (347), (348) вивчалися показники виявлення активного ТБ в учнів шкіл з різними рівнями контакту з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння. Активне захворювання в учнів, які контактували з хворим, у різних дослідженнях визначалося як:
• аномальна рентгенограма грудної клітки; (342), (343), (347), (348)
• не зазначене результатом тесту або осередком захворювання (344)
• наявність/відсутність позитивного мазка мокротиння щодо КСБ або результатів рентгенографії, сумісних з кавернозним ТБЛ (343)

Результати виявлення активного захворювання на ТБ були повідомлені наступних двох категоріях контактів:
• школи з випадками захворювання на ТБ порівняно з контрольними школами без зареєстрованих випадків;
• школярі, які контактували з хворим на ТБ, порівняно з школярами, які не контактували з хворими.

Доказова база щодо активного захворювання на ТБ представлена у табл. 48.

Таблиця 48. Зведена доказова база щодо виявлення активного туберкульозу з при відстеженні контактів у школах

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ознака контактів</th>
<th>Контекст контакту школяра з хворим на ТБ</th>
<th>Результати: N (%) учнів з ТБ</th>
<th>Зв'язок / статистична значущість</th>
<th>Місце проведення дослідження</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Школи з випадками против контрольних шкіл</td>
<td>4 середні школи проти 10 середніх школ</td>
<td>14/3188 (0,4) проти 1/3321 (0,03)</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>Італія</td>
<td>(343) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2 початкові школи проти 3 початкових школ</td>
<td>1/722 (0,1) проти 0/702</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>Канада</td>
<td>(344) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Учні, які контактує з хворим учителем-у класі, проти учнів, які з ним не контактує</td>
<td>Учні початкової школи, які перебувають в одному класі з випадком, проти учнів без контакту в класі</td>
<td>8/28 (29) проти 0/27</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>Ірландія</td>
<td>(342), (343), (347), (348) 3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Загальний показник виявлення туберкульозу
В одному дослідженні, проведеному у Великобританії (342), (343), (347), (348) повідомлено загальний показник виявлення випадків ТБ (суму виявлених випадків ЛТІ та активного ТБ) в учнів початкової школи порівняно з учнями, які не мали контакту в класі з учителем, хворим на ТБ з позитивним мазком і позитивною культурою, в якого симптоми розвинулися протягом трьох місяців до спалаху.
У 31 з 46 (67%) учнів двох класів, які контактували з хворим, було діагностовано туберкульозну інфекцію або захворювання на ТБ, тоді як серед учнів п’яти класів, які не контактували з хворим, так було 15 з 46 (33%). Про перевірку статистичної значущості не повідомляється. (3+)

Передача захворювання на туберкульоз від хворого школярам, які контактують з ним у школі, за результатами ДНК-дактилоскопічного аналізу
У дослідженні, проведеному в Новій Зеландії (346) було встановлено, що випадки активного ТБ, виявлені шляхом відстеження контактів серед учнів середньої школи, були підтверджені ДНК-дактилоскопічним аналізом як викликані безпосередньо передачею від хворого у школі. (3+)

12.5.4. Від доказів до рекомендацій
Мають місце наступні потенційні труднощі з формуванням рекомендацій на цій доказові базі.
• Існує можливість систематичної помилки публікації в доказовій базі, де звіти про успішне відстеження контактів з більшою вірогідністю викликають інтерес, тому результат цих процедур, скоріше за все, переоцінений.
• Доказова база не враховує країну народження або етнічне походження учнів, що може бути викривляльним фактором. У школах з великою часткю учнів, прийнятих з груп населення з високим рівнем захворюваності на ТБ, латентна інфекція та активне захворювання у деяких перевірених учнів можуть помилково пояснюватися як викликані передачею від хворого.

32 Ін'єкційна проба позитивна
33 Вакцинація БЦЖ була припинена в Італії, перш ніж народилася дана досліджувана когорта, тому позитивність ін'єкційної проби не можна пояснити ревакцинаційним ефектом
34 І факт вакцинації БЦЖ, і іноземне походження були значно пов'язані з позитивним результатом проби Манту в усіх школярах

201
• Багато з досліджень, проведених поза межами Великобританії, були проведени у групах, не вакцинованих БЦЖ.
• Рівні захворюваності розраховані у малих мірах і тому є неточними.

Мета відстеження контактів відрізняється по вікових групах. У малих дітей шукається джерело, тоді як у підлітків та дорослих учителів єдиною причиною цієї роботи зазвичай є (але не завжди) пошук контактів.

ГРН прагнула обмежити ресурси, які можуть бути використані на ці масштабні та переважно непродуктивні заходи, і тому єдиною причиною цієї роботи зазвичай є (але не завжди) пошук контактів.

Вивяти учнів, які піддаються найвищому ризику, можна за допомогою шкільних реєстрів.

Слід також пам’ятати про позашкільні, спортивні та релігійні заходи, де ступінь контакту може бути еквівалентним контактам у класі. ГРН прагнула обмежити ресурси, які можуть бути використані на ці масштабні та переважно непродуктивні заходи, і тому не створюватимуть ризик передачі ТБ, якщо вони не передбачають використання закритого простору, наприклад, у кемпінгу, протягом тривалого періоду часу. Було вирішено, що такі очевидні винятки не потребують окремої рекомендації.

12.5.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р111 Після встановлення діагнозу ТБ в учня школи або викладача консультант з питань боротьби з інфекційними захворюваннями повинен бути готовий роз’яснити процедури профілактики та контролю персоналу, батькам і пресі. Рекомендації щодо ведення цих випадків та інформування громадськості надає ПОЗ. D(GPP)

Р112 Якщо в учня школи діагностовано ТБ з позитивним мазком мокротиння, то решту учнів його класу (якщо є одна класна група) або решту групи даного року навчання, яка спільно користується класними кімнатами, слід перевірити на предмет відстеження контактів.

Р113 Якщо у вчителя діагностовано ТБ з позитивним мазком мокротиння, то учнів, які відвідували його уроки у попередні три місяці, слід перевірити на предмет відстеження контактів.

Р114 Клініцисти, які проводять відстеження контактів у школі, повинні розглянути питання про охоплення цією роботою дітей та вчителів, які беруть участь у позакласних заходах, з невикладацьким складом, виходячи з:

• ступеню заразності хворого;
• тривалості періоду часу, протягом якого хворий контактував з іншими;
• того, чи є контактуючі особи надзвичайно вразливими до інфекції;
• близькості контакту.

Р115 Вторинні випадки ТБ з позитивним мазком мокротиння повинні розглядатися як хворий для відстеження контактів (клас рекомендації див. вище у Р111-114).

Р116 Якщо випадок інфікування ТБ учня школи не виявлений, а дитина не належить до групи високого ризику щодо ТБ, то відстеження контактів і скринінг (шляхом вивчення симптомів або рентгенографії грудної клітки) слід розглянути для всіх відповідних працівників школи. D(GPP)

Перехресні посилання:

Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.
Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.
Докладно про відстеження контактів у цілому див. у розділі 12.2.

12.6. Відстеження контактів: громадські заклади догляду за дітьми

12.6.1. Клінічний вступ

Діти, особливо дошкільного віку, скоріше набувають туберкульозної інфекції та зазнають розвитку туберкульозного захворювання, ніж інші діти та дорослі, якщо вони піддаються дії інфекційного ТБ — зазвичай при контакті з дорослими. Щороку в Англії та Уельсі має місце ряд випадків, коли діти у яслах та інших закладах догляду за дітьми перевіряються на ТБ після контакту з дорослим працівником. Урядова політика і соціальні зміни означають, що кількість дітей, які відвідують до дитячих закладів, і діагностовано ТБ з позитивним мазком, див. розділ 12.6.

Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

12.6.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчаються питання про те, чи існують конкретні стратегії ведения, ефективні для профілактики передачі ТБ інфекції та захворювання в дитячих закладах і для боротьби з такою передачею. Було виявлено одне когортне дослідження, в якому вивчалося це питання.

Дане дослідження, проведене у відділенні для новонароджених у США,(349), було зосереджено на обстеженні на ТБ немовлят і медичних працівників, які мали контакт з хворим на ТБ. Відбір немовлят для різних процедур обстеження на ТБ грунтувався на ступені дії при контакті з хворим на ТБ. Результати проби Манту у медичних
працівників, які працювали у цьому відділенні на момент присутності хворого, порівнювалися з результатами у медичних працівників лікарні, які у даному відділенні не працювали.

12.6.3. Доказові твердження
Латентна туберкульозна інфекція у немовлят і медичних працівників з високим та низьким ступенем дії при контакті з хворим на туберкульозу

Різниці між групами з високим і низьким ступенем дії при контакті за кількістю туберкулін-позитивних реакцій виявлено не було.(349) Доказова база зведена у табл. 49.

Табл. 49. Зведена доказова база: виявлення латентного туберкульозу у громадських закладах догляду за дітьми

<table>
<thead>
<tr>
<th>Група пацієнтів і ступінь дії при контакті</th>
<th>N (%) позитивних реакцій на пробу Манту в учасників з низьким ступенем дії при контакті з хворим</th>
<th>N (%) позитивних реакцій на пробу Манту в учасників з високим ступенем дії при контакті з хворим</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Немовлята</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>З низьким/високим ступенем дії при контакті в одному відділенні з хворим протягом 8-12/0-8 тижнів перед діагностикою</td>
<td>1/259 (реакція 7 мм у віці 11 тижнів, вакцинація БЦЖ у віці 3 дні)</td>
<td>0/139 (у т.ч. 30 віком більше 56 днів)</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Медичні працівники</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>З низьким/високим ступенем дії, які ніколи не працювали /працювали у відділенні під час перебування там хворого</td>
<td>Конверсія у 14/619 (2,26)</td>
<td>Конверсія у 4/130 (3,08)</td>
<td>Немає р&lt;0,6</td>
<td>2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Показник завершення ізоніазідної профілактики серед немовлят з високим ступенем дії при контакті з хворим

132 з 139 (95%) немовлят, щодо яких мав місце високий ступінь дії при контакті з хворим на ТБ, пройшли трьомісячний курс ізоніазідної профілактики.(349) (2+)

12.6.4. Від доказів до рекомендацій
Доречено доказової бази, на які можна було б побудувати рекомендації, немає. Через відсутність інфраструктури для проведення скринінгу в таких дуже різноманітних умовах, які включають неофіційні механізми догляду за дітьми, рекомендації стосуються тільки відстеження контактів.

12.6.5. РЕКОМЕНДАЦІЯ
Р117 Якщо у дорослого, який працює у сфері догляду за дітьми (включаючи осіб, які надають догляд на неофіційних засадах), діагностовано ТБ з позитивним мазком мокротиння, то ведення здійснюється так, як при відстеженні контактів (див. розділ 12.2). D(GPP).

12.7. Відстеження контактів: пацієнти стаціонару

12.7.1. Клінічний вступ
При зростанні кількості клінічних випадків ТБ, які призводять до госпіталізації хворих, мають місце випадки, коли пацієнти з ТБ не ізолюються в лікарні належним чином, що призводить до потенційної дії на інших пацієнтів, серед яких можуть бути особи з ослабленим імунітетом. Такі ситуації, строго кажучи, не є спалахами, але вони можуть використати значних ресурсів на виявлення пацієнтів, які контактували з хворим, багато з яких зазнають мінімального ризику.

Бувають також ситуації іншого характеру: коли у медичного працівника виявлено активний ТБ, а пацієнти піддаються можливим ризикам інфікування. У такій ситуації часто присутній персонал, найнятий в іноземних країнах, який, можливо, пройшов обстеження тільки на рівні, встановленому для медичних працівників, а не на більш високому рівні, рекомендованому для новоприбулих з районів з високою захворюваністю (див. розділ 12.1). D(GPP).

12.7. Відстеження контактів: пацієнти стаціонару
12.7.2. Методологічний вступ
Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалося питання про те, чи є відстеження контактів ефективним для виявлення ЛТІ та активного захворювання на ТБ у пацієнтів і медичних працівників, які контактують з хворим на ТБ у лікарні.
Були виявлені одне дослідження «випадок-контроль» і чотири неаналітичні дослідження. У дослідженні «випадок-контроль», яке проводилось у США,(350) оцінювалося відстеження контактів персоналу лікарні, проведених щодо хворого пацієнта, в якого діагностували ПЗТБ. Незважаючи на обмежений обсяг даних про базові характеристики та відсутність перевірки значущості щодо результатів проби Манту в осіб, які контактували з хворим, та контрольної групи, яка не мала контакту, це дослідження було враховано. Були також враховані два неаналітичні дослідження, проведені у Великобританії(351) та США(352).
Три неаналітичні дослідження з США(353) та Великобританії(232),(354) були виключені через методологічні обмеження, наведені у Додатку I.

12.7.3. Доказові твердження
Показники виявлення латентної туберкульозної інфекції
У двох дослідженнях(350),(352) вивчалася ЛТІ у персоналу, який зазнав різних ступенів дії при контакті з хворим на активний ТБ у лікарнях. Жодне з цих досліджень не було проведено у Великобританії.
Доказова база щодо ЛТІ представлена у табл. 50.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Категорія дії при контакті</th>
<th>Зміст дії</th>
<th>Результати: медичні працівники з конверсією проби Манту, N (%)</th>
<th>Зв’язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Медичні працівники, які мали контакт з хворим пацієнтом з ТБЛ, порівняно з тими, що його не мали</td>
<td>Медсестри, які контактують з хворим після хірургічного втручання, порівняно з медсестрами та студентами, які контактували до хірургічного втручання, порівняно з не контактуючою історичною контрольною групою медсестер</td>
<td>12/95 (13) проти 2/1435 (0,14) проти 0/23</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>(350) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Медичні працівники, які мали контакт, порівняно з тими, що його не мали (хворий — медичний працівник)</td>
<td>Медичні працівники двох відділень (А і В) порівняно з медичними працівниками відділень, де контакт не було</td>
<td>Відділення А 21/70 (30) проти 10/76 (13,2) у відділеннях без контакту</td>
<td>ВР 2,3 (ДІ 95% 1,2-4,5, p=0,02)</td>
<td>(352) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Відділення В 29/61 (47,5) проти 10/76 (13,2) у відділеннях без контакту</td>
<td>ВР 3,6 (ДІ 95% 1,9-6,8, p&lt;0,001)</td>
<td></td>
<td>(352) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Контроль контакту з заразними хворими на ТБ (N=25): ризик конверсії проби Манту залишився високим для медичних працівників відділень А і В</td>
<td>Зважений ВР 3,0 (ДІ 95% 1,9–4,5, p&lt;0,001)</td>
<td></td>
<td>(352) 3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Показники виявлення активного захворювання на туберкульоз
У двох дослідженнях(351),(352) вивчалися показники виявлення активного ТБ у пацієнтів і персоналу лікарень, де були виявлені випадки активного ТБ. Одне з цих досліджень було проведено у Великобританії. Результати виявлення активного ТБ були повідомлені по наступних категоріях:
• персонал, який контактував з хворим на ТБ, і персонал, який з ним не контактував;
• персонал лікарні, хірургічні хворі та пацієнти з захворюваннями нирок, які контактували з хворим на ТБ.
Доказова база щодо ефективності захворювання на ТБ представлена у табл. 51.
Табл. 51. Виявлення активного туберкульозу при відстеженні контактів серед медичних працівників

<table>
<thead>
<tr>
<th>Популяція</th>
<th>Контакт з хворими — медичними працівниками</th>
<th>Результати: медичні працівники з ТБ, N (%)</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Медичні працівники, які мали контакт, порівняно з тими, які його не мали</td>
<td>Медичні працівники, які мали контакт, двох відділень (А і В) порівняно з медичними працівниками відділень, де контакт не було</td>
<td>8/51 (16) у відділеннях А і В проти 0/76 у відділеннях, де контакт не було</td>
<td>Не повідомлено (352) 3+</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Медичні працівники порівняно з пацієнтами з захворюваннями нирок, порівняно з хірургічними хворими</td>
<td>Усі групи, які мали контакт у лікарні</td>
<td>0/135 проти 1/220 (0.45%) проти 0/57</td>
<td>Не повідомлено (351) 3+</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Вид дії при контакті з хворим

В одному дослідженні(350) було встановлено, що контакт із післяопераційними ранами хворого на ТБ не органів дихання істотно пов'язаний з латентним ТБ у медсестер, в яких проба Манту раніше була негативною.

Зрозуміло, або тампонада ран була єдиною статистично значущим фактором ризику для позитивної проби Манту (США 9, ДД 95%, 1,2-67, p=0,03), при цьому у медсестер, задіянних у цей роботі ризик конверсії змін ТБ в двох відділеннях з інфекційними хворими на ТБ, ніж персонал з негативною реакцією на пробу Манту (відділення А: у середньому 8 проти 4 змін, p=0,004; відділення В: в середньому 124 проти 5 змін, p<0,001). (352) (3+)

Тривалість дії при контакті

Медичний персонал, якого мала місце конверсія проби Манту, та хворі загалом відпрацювали більше змін у двох відділеннях з інфекційними хворими на ТБ, ніж персонал з негативною реакцією на пробу Манту (відділення А: у середньому 80 проти 4 змін, p=0,004; відділення В: в середньому 124 проти 5 змін, p<0,001). (352) (3+)

12.7.4. Від доказів до рекомендацій

Широке різноманіття умов і можливостей означає, що вузько сформульовані настанови недоречні. Ефективність відстеження контактів дуже низька, тому важливо уникати зайвого скринінгу. Доказова база з Північної Америки може показувати рівні потенційної передачі, але не є доречною для ефективності моделей обслуговування у Великобританії. Міркування ГРН також були обмежені браком доказової бази, корисної для Великої Британії.

Обізнаність щодо ризиків ТБ та його передачі необхідно підтримувати у медичних працівників, які працюють з пацієнтами з ослабленим імунітетом — наприклад, у хірургів, які працюють з пацієнтами, яким пересаджено органи, та онкологів. Перш ніж уживати будь-яких заходів, слід провести ретельну оцінку ризиків.

ГРН визнала необхідність обмежити роботу з відстеження контактів випадками, де існує реальний ризик передачі ТБ, і прийняла в якості ліміту тривалості контакту 8 годин. Доказової бази на підтримку цього немає, але це рішення відповідає порогу, встановленому в інших сферах для відстеження контактів.

12.7.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р118 Після діагностування ТБ у пацієнта стаціонару слід провести оцінку ризику. Вона повинна враховувати:
- ступінь заразності хворого;
- час до ізолявання заразного пацієнта;
- те, що інші пацієнти надзвичайно вразливі до інфекції;
- близькість контакт.

Відстеження контактів і тестування слід проводити тільки щодо пацієнтів, для яких ризик вважається значним. D(GPP)

Р119 Пацієнтів слід вважати такими, що піддаються ризику інфікування, якщо вони провели більше восьми годин в одному боксі зі стаціонарним хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння і кашлем. Цей ризик слід документально зафіксувати у клінічній картці особи, яка контактувала з хворим, до відома його консультанта. Цей особи слід надати інформацію за принципом «поінформуй та порадь», а також необхідно поінформувати її лікаря загальної практики. D(GPP)

Р120 Якщо пацієнти контактували з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння достатньо довго для того, щоб цей контакт вважався еквівалентним побутовим контактам (згідно з результатами оцінки ризику), або якщо пацієнт, який контактував з хворим, особливо чутливий до інфекції, цих пацієнтів слід вести так само, як при побутових контактах (див. розділ 12.2). D(GPP)

Р121 Якщо у стаціонарного хворого на ТБ з позитивним мазком мокротиння виявлений МР ТБ або якщо пацієнти, які з ним контактували, є ВІЛ-позитивними, то відстеження контактів слід проводити згідно з настановами Міжвідомчої робочої групи з питань ТБ.(386)D(GPP)
Перехресні посилання:
Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.
Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.6.
Докладно про відстеження контактів у цілому див. у розділі 12.2.
Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

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

12.8.1. Клінічний вступ


У цих документах були визнані недоліки офіційної системи ідентифікації у порту прибуття і рекомендовано за допомогою місцевих систем та інформації розширити ідентифікацію новоприбулих. Було рекомендовано також проводити скринінг новоприбулих з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ (ці країни визначені як такі, де рівень захворюваності становить мінімум 40 випадків на 100 тис. населення). На практиці це стосувалося всіх новоприбулих, крім тих, які прибувають з країн Європейського Союзу, Австралії, Нової Зеландії, Канади та США,(6)

Послідовні ідентифікації відповідних новоприбулих скринінг має здійснюватися тими ж засобами, що й для осіб, які мають побутові контакти з хворими на туберкульоз. Це опитування щодо симптомів ТБ (та фактів його наявності раніше), отримання інформації про БЦЖ з підтвердження документом або рубцем, туберкуліновий шкірний тест і рентгенографія.(6) Імунологічних ГІТ у 1990-х роках у Великобританії не було.

12.8.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб показав, що там, де надаються послуги щодо новоприбулих, це може робитися через спеціалізовану службу для новоприбулих — часто це інтегрована програма для новоприбулих на базі первинної медичної допомоги. Інший варіант — огляд новоприбулих у загальних туберкульозних клініках. У деяких клініках узагалі не були передбачені жодні можливості для скринінгу новоприбулих. Даний огляд не охоплював новіші механізми у центрах прискореного інструктажу новоприбулих, які організовані Міністерством внутрішніх справ.

Поза межами Лондона 44% надавачі послуг мали спеціалізовану клініку для новоприбулих, а у 35% новоприбулі оглядалися у загальній клініці, зазвичай там, де проводиться вакцинація БЦЖ. У двох місцевих службах (3%) новоприбулі оглядалися вдома. В інших респондентів не було конкретної програми скринінгу новоприбулих. У Лондоні спеціалізовану клініку мали 55%.

12.8.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких порівнювалися різні моделі обслуговування щодо скринінгу нових іммігрантів на ТБ, з метою оцінити, які з них є найбільш ефективним.

Були знайдені два когортні дослідження з Великобританії,(297),(356) та одне когортне дослідження з Нідерландів.(357) У жодному з цих досліджень не повідомляється, чи здійснювалося «осліплення» дослідників щодо різних оцінюваних моделей. Два дослідження — одне з Великобританії(296) і одне з Італії(358) — були виключені через додаткові методологічні обмеження, наведені у Додатку І.

Крім того, був проведений пошук досліджень, в яких порівнювалися різні методи скринінгу на латентний та активний ТБ у нових іммігрантів і місцевих мешканців-членів етнічних меншин, які повертаються з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ. Мета пошуку полягала у визначенні найбільш ефективного з цих методів.

Було виявлено три неаналітичні дослідження. Одне з них(359) було зосереджено на методах скринінгу, осно- ваних на опитуванні щодо симптомів та рентгенографії грудної клітки, у групі біженців зі Східного Тимору при їхньому в'їзді до Австралії. У другому дослідженні(360) виявилася чутливість проби Манту та рентгенографії грудної клітки на предмет наступної діагностики активного ТБ у тибетських біженців, які в'їжджали до США. Третє дослідження, проведене у США,(361) було виключено через методологічні обмеження, представлені у Додатку І.
12.8.4. Доказові твердження: моделі обслуговування

Частки нових іммігрантів, виявлені за різними моделями обслуговування

У двох дослідженнях[297],[356] порівнювалися частки нових іммігрантів, перевірених на ТБ, за різними моделями обслуговування на одній території. Моделі обслуговування були наступними:

• ідентифікація у порту прибуття;
• ідентифікація при первинній медичній допомозі (лікарем загальної практики або сімейним лікарем);
• цільовий скринінг бездомних.

Доказова база щодо часток новоприбулих, виявлених за різними моделями, представлена у табл. 52.

Табл. 52. Зведенна доказова база: моделі скринінгу новоприбулих

<table>
<thead>
<tr>
<th>Модель ідентифікації у порту прибуття, N (%) перевірених</th>
<th>Модель ідентифікації при первинній допомозі, N (%) перевірених</th>
<th>Модель скринінгу бездомних, N (%) перевірених</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>199 (48)</td>
<td>45 (11) — лікарі загальної практики</td>
<td>172 (41) — цільовий скринінг</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(297),(356) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>905 (53)</td>
<td>787 (47) — сімейні лікарі</td>
<td>Не проводився</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(297),(356) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>4/103 (3.8) бездомних нових іммігрантів, які прибули до Великобританії за попередні два роки</td>
<td>Немає даних</td>
<td>103/172, які прибули до Великобританії за попередні два роки</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(297),(356) 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Частки нових іммігрантів, у яких виявлено латентний туберкульоз

В одному дослідженні[356] у моделі ідентифікації в порту прибуття було виявлено більше нових іммігрантів із слабкими туберкулін-позитивними реакціями, але менше — з дуже позитивними реакціями на пробу Манту порівняно з цільовим скринінгом бездомних нових іммігрантів і нових іммігрантів, яких перевіряли лікарі загальної практики. Доказова база наведена у табл. 53.

Табл. 53. Виявлення латентного туберкульозу при відстеженні контактів серед новоприбулих

<table>
<thead>
<tr>
<th>Модель ідентифікації у порту прибуття, N (%) осіб, яким зроблену пробу Гіффа, оцінка</th>
<th>Модель ідентифікації при первинній допомозі, N (%) осіб, яким зроблено пробу Гіффа, оцінка</th>
<th>Модель скринінгу бездомних, N (%) осіб, яким зроблено пробу Гіффа, оцінка</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>100/181 (55) оцінка 2</td>
<td>14/39 (35) оцінка 2</td>
<td>84/172 (49) оцінка 2</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td>9/181 (5) оцінка 3 або 4</td>
<td>8/39 (21) оцінка 3 або 4</td>
<td>13/172 (8) оцінка 3 або 4</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Частки нових іммігрантів, у яких виявлено активний туберкульоз

У двох дослідженнях[356],[297] порівнювалися частки нових іммігрантів з активним ТБ, виявлені за різними моделями обслуговування. Моделі обслуговування були наступними:

• ідентифікація у порту прибуття;
• ідентифікація при первинній медичній допомозі (лікарем загальної практики або сімейним лікарем);
• цільовий скринінг бездомних.
• пасивне виявляння захворювання.

Доказова база представлена у табл. 54 та 55.

Табл. 54. Виявлення латентного туберкульозу при відстеженні контактів серед новоприбулих

<table>
<thead>
<tr>
<th>Модель ідентифікації у порту прибуття, N (%)</th>
<th>Модель ідентифікації при первинній допомозі, N (%)</th>
<th>Модель скринінгу бездомних, N (%)</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>3/181 (2)</td>
<td>0/39</td>
<td>0/172</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(297) 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Табл. 55. Виявлення активного туберкульозу у новоприбулих за цей самий п’ятирічний період, N (%)  

<table>
<thead>
<tr>
<th>Разом моделі ідентифікації у порту прибуття та при первинній допомозі</th>
<th>Модель пасивного виявлення захворювання</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>11/57 (19)</td>
<td>27/57 (47.3)</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(356) 2+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Порівняння кількості госпіталізованих і тривалості симптомів у хворих на туберкульоз, виявлених шляхом скринінгу нових іммігрантів і пасивного виявлення захворювання

В одному дослідженні (357) встановлено, що хворі на активний ТБ, виявлені шляхом скринінгу нових іммігрантів, мали у середньому коротшу тривалість симптомів і меншу кількість випадків госпіталізації порівняно з хворими на ТБ, виявленими шляхом пасивного виявлення захворювання. Доказова база наведена у табл. 56.

Табл. 56. Симптоми та госпіталізація новоприбулих, у яких виявлено активний ТБ

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показник</th>
<th>Скринінг нових іммігрантів</th>
<th>Пасивне виявлення захворювання</th>
<th>Зв’язок / статистична значущість</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Середня (медіанна) тривалість симптомів, усі випадки ТБ</td>
<td>4,2 (0) тижнів</td>
<td>10,5 (7,5) тижнів</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Середня (медіанна) тривалість симптомів, тільки випадки з позитивним мазком</td>
<td>4,2 (0) тижнів</td>
<td>11,4 (6) тижнів</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Середня (медіанна) тривалість симптомів, випадки ТБ в осіб, які проживають у країні шість і більше місяців</td>
<td>4,6 (0) тижнів</td>
<td>10,5 (8) тижнів</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>2+</td>
</tr>
<tr>
<td>Госпіталізовані хворі, N (%)</td>
<td>91/446 (20) госпіталізовано</td>
<td>215/361 (60) госпіталізовано</td>
<td>СШ 0,2 (ДІ 95% 0,1-0,2)</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

12.8.5. Доказові твердження: методи скринінгу

Ефективність опитування щодо симптомів порівняно з рентгенографією грудної клітки для прогнозування діагнозу «активний туберкульоз»

В одному дослідженні з Австралії (359) встановлено, що опитування щодо симптомів менш точне у прогнозуванні випадків активного ТБ серед біженців зі Східного Тимору порівняно з рентгенографією грудної клітки.

Рентгенограма грудної клітки, характерна для ТБ, була єдиним значимим прогнозним показником діагнозу ТБ: у 95,8% пацієнтів, яким поставлено такий діагноз, були аномалії на рентгенограмі (СШ 2,76, ДІ 95%, 1,25-6,07, p=0,01). (3+) Ефективність проб Манту порівняно з рентгенографією грудної клітки для прогнозування діагнозу «активний туберкульоз»

В одному дослідженні з США (360) встановлено, що рентгенограма грудної клітки була значно пов’язана з випадками активного ТБ у тибетських біженців, тоді як з розміром затвердіння при пробі Манту в даній вибірці такого зв’язку не було.

Аномалії на рентгенограмі грудної клітки були пов’язані з підвищеним ризиком наступного діагнозу «активний ТБ» (ВР 6,78, p=0,005). (3+)

12.8.6. Моделювання економіки медичної допомоги

Для оцінки економічної ефективності альтернативних алгоритмів скринінгу новоприбулих з країн високого ризику використовувалася аналітична модель прийняття рішень. Ця економічна модель грунтувалася на початковому алгоритмі, який включав первинний скринінг на предмет активного захворювання за допомогою переліку запитань щодо симптомів і клінічніх спостережень за пацієнтами з підозрою на ТБ, а також шкірні проби для виявлення латентної інфекції у новоприбулих віком 35 років і менше. Було припущено, що особам з позитивними шкірними пробами та відсутністю активного ТБ буде запропонована профілактика, а особам з негативними пробами — вакцинація БЦЖ.

Модель включала припущення щодо рівня відвідуваності та дотримання режиму лікування. Потім ми оцінили економічну ефективність варіантів алгоритму скринінгу та загальну економічну ефективність цього алгоритму скринінгу. У моделі застосовувався простий метод дерева рішень, який передбачав фіксовану кількість вторинних випадків на 1 первинний, але моделью динаміки передачи в популяції. Отже, ці результати слід тлумачити з обережністю. Обережність, крім того, потрібна через істотну невизначеність щодо різних вхідних даних і припущень, а також через вірогідне коливання ефективності та вартості програми у різних районах. Наскільки мож-
ливо, модель ґрунтувалася на найкращих доступних емпіричних доказах. Проте, з деяких ключових параметрів даних не було, тому для оцінки ймовірних діаганозів змінних використовувалася думка членів ГРН.

Важливо визнати, що ця модель не враховує інші потенційні переваги скринінгу: наприклад, скринінг за місцем проживання може сприяти направленню новоприбулих до місцевих медичних служб, а також виявлює інших можливих проблем із здоров’ям. Крім того, модель не враховує інші способи покращення адресності скринінгу та лікування. Наприклад, рішення про пропонування профілактики може бути основане на їмовірному приналежності осіб до джерел ТБ, факторах ризику щодо вироблення активного ТБ та (або) доказах латентної інфекції, отриманих за допомогою рентгенографії.

12.8.7. Економічна ефективність профілактики при підозрі на латентну інфекцію

Економічна модель показує, що профілактика не є економічно ефективною в контексті скринінгу новоприбулих. Виходячи з базових припущення, розрахунки додаткових витрати на 1 набутий РЖСЯ при включені профілактики в алгоритм скринінгу новоприбулих склали майже 400 тис. ф.ст. Цей результат був стійким до варіації у параметрах моделі.

Економічна ефективність БЦЖ для новоприбулих з негативною пробою Манту

Модель прогнозує, що вакцинація БЦЖ є економічно ефективною для NHS у контексті скринінгу новоприбулих. Вилучення вакцинації новоприбулих з негативною пробою Манту з алгоритму скринінгу новоприбулих призвело до збільшення витрат на 20 тис. ф.ст. і втрати 1,8 РЖСЯ на 100 тис. перевірених, якщо виходити з базових припущення.

Анкета щодо симптомів порівняно з рентгенографією грудної клітки у виявленні активного захворювання

Економічна ефективність первинного скринінгу на предмет наявності активного ТБ за допомогою анкети щодо симптомів порівняно з рентгенографією грудної клітки залежить від відповідної вартості та точності цих методів. На основі базових припущення модель показує, що, хоча рентгенографія коштує дорожче, вона призводить до загальної економії витрат NHS завдяки прогнозованому зменшенню кількості хибно-позитивних результатів.

Гамма-інтерферон-тест порівняно з туберкульіновим шкірним тестом у виявленні латентної інфекції

При низьких рівнях поширеності ТБ у перевіреній когорті здорових з алгоритмів скринінгу не був економічно ефективним. Алгоритм без профілактики дозволяє отримати КЕДВ 30 тис. ф.ст. на 1 РЖСЯ при поширеності ТБ близько 3% та КЕДВ 20 тис. ф.ст. на 100 тис. перевірених. Це — відносно високий показник порівняно з рівнями поширеності, виявленими у багатьох програмах скринінгу новоприбулих.

Економічна ефективність скринінгу новоприбулих

При низьких рівнях поширеності ТБ перевіреній когорті здорових з алгоритмів скринінгу не був економічно ефективним. Алгоритм без профілактики дозволяє отримати КЕДВ 30 тис. ф.ст. на 1 РЖСЯ при поширеності ТБ близько 3% та КЕДВ 20 тис. ф.ст. на 100 тис. перевірених. Це — відносно високий показник порівняно з рівнями поширеності, виявленими у багатьох програмах скринінгу новоприбулих.

12.8.8. Від доказів до рекомендацій

Нинішній стратегічний курс спрямований на розширення скринінгу за місцем проживання новоприбулих до латентної інфекції. Наприклад, скринінг за місцем проживання може сприяти направленню новоприбулих до місцевих медичних служб, зокрема здійсненню скринінгу та лікування. Наприклад, рішення про пропонування профілактики може бути основане на їмовірному приналежності осіб до джерел ТБ, факторах ризику щодо вироблення активного ТБ та (або) доказах латентної інфекції, отриманих за допомогою рентгенографії.
розвивається через деякий час після прибуття до Великої Британії. Крім того, зараз впроваджуються політичні зміни щодо скринінгу на активний ТБ перед в'їздом до Великобританії. ГРН розробила наведений нижче алгоритм, який відображує її консенсус щодо скринінгу новоприбулих.

Процес виявлення новоприбулих для скринінгу шляхом інформування місцевого консультанта з питань боротьби з інфекційними захворюваннями у порту прибуття має обмеження, тому в рекомендаціях наведені різні джерела, які можна використовувати. Це дороєчно для інших станів, а не тільки для ТБ, але наразі не практикується однаково по всій країні, тому це зазначено тут.

12.8.9. РЕКОМЕНДАЦІЇ

P123 Медичні працівники, в тому числі персонал первинної медичної допомоги, відповідальні за скринінг новоприбулих, повинні вести скоординовану програму для:
- виявлення активного ТБ і початок лікування; В
- виявлення латентного ТБ і початок лікування; В
- проведення вакцинації БЦЖ осіб з груп високого ризику, які не інфіковані й раніше не були вакциновані; D(GPP)
- надавати всім новоприбулим відповідну інформацію; D(GPP)

P124 Скринінг новоприбулих на предмет туберкульозу слід інтегрувати до ширших програм медичного огляду новоприбулих, прив'язаних до місцевих служб. D(GPP)

P125 Оцінка на предмет ТБ у новоприбулих і ведення ТБ у них мають складатися з наступного. D(GPP). Щодо оцінки на предмет латентного ТБ в розд. 5.1.4.

- Оцінка ризику щодо ВІЛ-інфекції, у т.ч. рівнів поширеності ВІЛ-інфекції у країні походження, яка потім ураховується для проведення профілактики ТБ.
- Оцінка на предмет активного ТБ, якщо ГІТ позитивний, яка може включати рентгенографію грудної клітки.
- Лікування ЛТІ в осіб віком 35 років і менше, в яких виключено активний ТБ, позитивна проба Манту суперечить їхньому вакцинаційному анамнезу, а ГІТ позитивний.
- Розглядається питання про вакцинацію БЦЖ невакцинованих осіб з негативною пробою Манту (див. розділ 11.4).
- Надання інформації за принципом «поінформуй та порадь» особам, в яких немає активного ТБ і яким не пропонується вакцинація БЦЖ або лікування ЛТІ.

Деталі див. в алгоритмі на рис. 12.

P126 Новоприбулих слід виявляти для скринінгу на ТБ на основі наступної інформації:
- документації порту прибуття; D(GPP)
- нових випадків реєстрації у закладах первинної медичної допомоги; В
- вступу до навчальних закладів (у т.ч. університетів); D(GPP)
- зв’язків з передбаченими законом і добровільними групами, працюючими з новоприбулими. D(GPP)

P127 Будь-який медичний спеціаліст, який працює з новоприбулими, повинен заохочувати їх до реєстрації у лікаря загальної практики. D(GPP)

Перехресні посилання:
Докладно про діагностику латентного ТБ див. розділ 5.1.
Докладно про діагностику активного ТБ див. розділ 5.2.
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. розділ 11.4.
Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

Рис. 12. Алгоритм скринінгу новоприбулих
Цей алгоритм зарах переглядається і тимчасово видалений.

12.9. Вуличні бездомні

12.9.1. Клінічний вступ
Злідні давно асоціюються з ТБ. Уже багато років серед вуличних бездомних і мешканців притулків спостерігаються набагато вищі рівні захворюваності на ТБ.362,363. Скринінг за допомогою рентгенографії грудної клітки бездомних відвидувачів благодійної й інших груп у Лондоні у 1993 році показав, що у 4,3% є підозра на активний ТБ; з цих осіб у 1,5% цей діагноз був підтверджений бактеріологічними дослідженнями. У більшості своїх таких бездомних у Великобританії до кінця 1990-х років були чоловіки білої етнічної групи, в якій очікуваний рівень захворюваності на ТБ, виходячи з національних даних, мав бути приблизно 5 випадків на 100 тис. на рік.26,140

36 У цій настанові новоприбулі визначені як особи, які нещодавно прибули або повернулися до Великобританії з країн з високою захворюваністю на ТБ, згідно з визначенням НРА; зайдіть на сайт www.hpa.org.uk і здійсніть пошук за словами ‘WHO country data TB’
12.9.2. Методологічний вступ
Був проведений пошук досліджень, в яких порівнювалися різні методи скринінгу бездомних на ЛТІ та активне захворювання на ТБ з метою оцінити, який метод є найбільш ефективним.
Шість неаналітичних досліджень були спрямовані на вивчення різних методів скринінгу на ТБ, застосовувань до бездомних учасників досліджень. У жодному з цих досліджень не повідомлялися результати імунологічних ГІТ бездомних. У чотирьох дослідженнях [308],[328],[365],[366] не проводилося порівняння різних методів скринінгу, тому вони були включені.
У двох дослідженнях,[367],[368] проведених у Великобританії та США, порівнювалися бездомні, в яких було діагностовано активний ТБ, з попередніми результатами перевірки на основі опитування щодо симптомів, туберкулярного шкірного тесту та рентгенографії грудної клітки. Ці дослідження були включені, незважаючи на наступні методологічні обмеження:
• кількість осіб, залучених до скринінгу, та отриманий результат не були чітко вказані;
• не всі тести були інтерпретовані, а пояснень щодо цього не надано;
• у деяких дослідженнях учасникам скринінгу пропонувалися стимули, а в деяких — ні;
• особи, залучені до збирання перспективних даних шляхом співбесід, знали про ретроспективні висновки, в яких суб’єкти класифікувалися за клінічним підсумком;
• не було повідомлено, як проводилися та інтерпретувалися скринінгові тести й ким саме;
• застосовані методи скринінгу не демонстрували поєднання належної чутливості та специфічності;
• охоплення скринінгом коливалося у різних місцях від 40% до 90%;
• перевірка статистичної значущості не проводилася.

12.9.3. Доказові твердження
Порівняльна ефективність опитування щодо симптомів, туберкулярного шкірного тесту та рентгенографії грудної клітки для виявлення латентної туберкульозної інфекції
В одному ретроспективному дослідженні[367] було встановлено, що туберкулярний шкірний тест більш ефективний у виявленні латентного ТБ та визначенні доречності лікування ЛТІ у бездомних, ніж опитування щодо симптомів або рентгенографія грудної клітки. Доказова база представлена у табл. 57.

Табл. 57. Зведена доказова база: методи виявлення латентного туберкульозу

<table>
<thead>
<tr>
<th>Особи з аномальними показниками за опитуванням щодо симптомів</th>
<th>Особи з позитивними результатами туберкулярного шкірного тесту, оцінка за Гіффом 4</th>
<th>Особи з аномаліями на рентгенограмі грудної клітки</th>
<th>Статистична значущість NICE</th>
<th>Рівень</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0/5 з оцінкою за Гіффом 4 (чутливість 0%)</td>
<td>5/5 приписано лікування латентного ТБ (чутливість 100%)</td>
<td>0/5 з оцінкою за Гіффом 4 (чутливість 0%)</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Порівняльна ефективність опитування щодо симптомів, туберкулярного шкірного тесту та рентгенографії грудної клітки для виявлення активного туберкульозу
У двох ретроспективних дослідженнях[367],[368] не були виявлені переконливі докази того, щоб якийсь з трьох порівняних методів скринінгу є ефективнішим за інші у виявленні ознак і симптомів ТБ у бездомних, у яких згідом було діагностовано активний ТБ. Доказова база представлена у табл. 58.

Табл. 58. Зведена доказова база: методи виявлення активного туберкульозу

<table>
<thead>
<tr>
<th>N (%) хворих на ТБ з аномальными показниками за опитуванням щодо симптомів</th>
<th>N (%) хворих на ТБ з позитивними результатами туберкулярного шкірного тесту</th>
<th>N (%) хворих на ТБ з аномаліями на рентгенограмі грудної клітки</th>
<th>Статистична значущість NICE</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>У 2/10 (20) зареєстровано кровохаркання</td>
<td>1/10 (10) (7/10 випадків не мали пробы Манту)</td>
<td>8/10 (80)</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(367),{368}</td>
</tr>
<tr>
<td>13/16 (81), чутливість 81%, специфічність 51%, ППЗ 23%, НПЗ 94%</td>
<td>11/16 (69), чутливість 69%, специфічність 83%, ППЗ 42%, НПЗ 94%</td>
<td>5/16 (31), чутливість 31%, специфічність 94%, ППЗ 50%, НПЗ 88%</td>
<td>Не повідомлена</td>
<td>(367),{368}</td>
</tr>
</tbody>
</table>

ППЗ = позитивна прогностична значущість; НПЗ = негативна прогностична значущість.
12.9.4. Від доказів до рекомендацій

Рівень захворюваності на ТБ серед бездомних залишається високим. Цю групу важко охопити. Тому наголос слід робити на активне виявляння захворювання, яке, можливо, доведеться забезпечувати позапланово та (або) симптоматично. У містах швидкі результати щодо ймовірного активного захворювання дозволяє отримати цифрова рентгенографія грудної клітки.

Можуть бути корисними прості стимули для проходження скринінгу, наприклад гарячі напої чи їжа. Через мобільність цієї групи вважається, що туберкулінові шкірні тести та ГІТ в цілому менш корисні, тому що люди можуть переїхати, перш ніж результати тестів будуть інтерпретовані, а також навряд чи проходитимуть повний курс лікування від латентного ТБ. Визнана важлива роль туберкульозної служби у сприянні поінформованості про ТБ і про осіб, з якими слід контактувати, серед працюючих з бездомними, зокрема серед спеціалістів ПМСД, соціальних працівників і волонтерів.

ГРН не змогла надати рекомендацію щодо конфігурації служби на предмет визначення періодичності скринінгу в цій групі, враховуючи брак доказів у цій сфері.

12.9.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р128 Активне виявляння захворювання слід проводити серед вуличних бездомних (у т.ч. тих, які користуються вільними притулками для бездомних) шляхом рентгенографії грудної клітки на позаплановій та (або) симптоматичній основі. Слід розглянути можливість надання простих стимулів для проходження скринінгу, таких як гарячі напої та їжа. D(GPP)

Р129 Медичні спеціалісти, працюючі з хворими на ТБ, повинні посилювати та поширювати поінформованість щодо ТБ і шляхів направлення серед колег із служб первинної медико-соціальної допомоги, соціальних працівників і волонтерів, працюючих з бездомними. D(GPP)

Перервісні посилання:
Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.
13. Профілактика інфекції у конкретних умовах

13.1. Лікувальні заклади: нові працівники

13.1.1. Клінічний вступ

Дослідження, проведені наприкінці 1980-х років, показали, що захворюваність на ТБ серед медичних працівників, за загальним винятком працівників моргів, не вище, ніж серед населення у цілому. Проте, в одному з останніх досліджень було встановлено, що ризик серед медичних працівників удвічі більший. Крім того, останніми роками NHS набирає персоналу, особливо медсестер, з країн, які розвиваються, де спостерігається високий рівень захворюваності на ТБ. Це питання визнано одним з основних напрямків для вдосконалення у Плані дій щодо ТБ Головного медичного спеціаліста 2004 р., де поставлено наступну мету: «забезпечити комплексний професійний огляд медичних працівників, які поступають на роботу до NHS».

13.1.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень щодо профілактики передачі ТБ серед нових працівників у лікарнях. Тільки одне неаналітичне дослідження відповідало критеріям включення.

Крім того, проводився пошук досліджень, зосереджених на проведенні медичного огляду перед прийманням на роботу з метою запобігання передачі ТБ у медичних працівників з ВІЛ-інфекцією та боротьби з такою передачею. Доказової бази виявлено не було, тому доказових тверджень для цього питання немає.

13.1.3. Доказові твердження

Заходи з профілактики туберкульозу та боротьби з ним при професійному медичному огляді перед прийманням на роботу

В одному ретроспективному неаналітичному дослідженні повідомлялося про наступні заходи щодо професійного медичного огляду перед прийманням на роботу в лікарнях NHS графства Уест-Мілдендс:

- виявлення нових лікарів, які відповідають критеріям проходження скринінгу на ТБ;
- виявлення нових лікарів і медсестер, для яких існує ризик активного ТБ;
- доречність туберкулінового шкірного тесту для нових працівників.

Доказова база зведена у табл. 59.

Табл. 59. Зведена доказова база: скринінг перед прийманням на роботу

<table>
<thead>
<tr>
<th>Захід</th>
<th>Професійний медичний огляд перед прийманням на роботу</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Лікарі, які відповідають критеріям скринінгу на ТБ, N (%)</td>
<td>Виявлено 7/14 (50%) нових лікарів, у яких під час роботи розвинувся активний ТБ.</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Медичні працівники з ризиком активного ТБ, виміряні за шкалою проби Гіффа</td>
<td>- Не вжити заходи за доказами передачі ТБ у новопризначених лікарів, і не знайдено доказів передачі ТБ у новопризначених медсестер.</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Проба Манту, проба Гіффа</td>
<td>- Неналежним чином проведені проби Манту у 3/26 нових працівників.</td>
<td>3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

13.1.4. Від доказів до рекомендацій

Ця настанова не повинна дублювати настанову, яку на момент її підготовки розробляло Міністерство охорони здоров'я («Медична перевірка на важкі інфекційні захворювання: нові медичні працівники»). Рекомендації також грунтуються на пораді головного медичного спеціаліста Національної служби охорони здоров'я Англії «забезпечити комплексний професійний огляд медичних працівників, які поступають на роботу до NHS».

Це можливість того, що нові працівники лікувальних закладів, які нещодавно в'їхали до Великобританії, не будуть охоплені послідовним скринінгом, що проводиться серед новоприбувших. У цьому відношенні рекомендації відхиляють читача до розділу цієї настанови, який стосується новоприбувих.

Недоліки методів перевірки перед прийняттям на роботу відзначено у доказові базі. Тому ГРН погодилася, що спочатку слід перевірити наявність симптомів, можливо, за допомогою опитування, що дасть можливість ви-
явити нових працівників, у яких може бути активний ТБ. Для тих, у кого є ознаки або симптоми, першим кроком для перевірки є рентгенографія грудної клітки.

Для більшості нових працівників без будь-яких ознак або симптомів ресурси слід використовувати ефективно, проводячи оцінку ризику в індивідуальному порядку та відповідним чином обираючи методи скринінгу. Це — знайома звична практика для більшості підрозділів професійної медицини.

Рекомендації покликані забезпечити, щоб нові працівники проходили огляд, перш ніж ставати до роботи. Відзначалося, що настанова NICE не може диктувати методи скринінгу відомствам, що їй не підпорядковані, та, крім того, що такий скринінг може проводитися в інших країнах, де мають місце труднощі з отриманням документації. Проте, ризики для здоров'я, пов'язані з найманням заразного працівника, були визнані такими, що обумовлюють проведення ретельної перевірки перед початком роботи новими працівниками.

Доказова база не підтримує значного відходу від деталей рекомендацій, наведених у кодексі практики BTS.

13.1.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р130 Нові працівники NHS, які працюватимуть з пацієнтами або клінічними зразками, не повинні починати роботу доти, доки вони не пройдуть скринінг на ТБ або медичний огляд або доки не буде надано документальне свідчення проведення такого скринінгу в попередні 12 місяців. D(GPP)

Р131 Нові працівники NHS, які не контактуватимуть з пацієнтами або клінічними зразками, не повинні починати роботу, якщо в них є ознаки або симптоми ТБ. D(GPP)

Р132 Медичні огляди нових працівників NHS, які контактуватимуть з пацієнтами або клінічними матеріалами, повинні включати: D(GPP)

- оцінку особистого або сімейного анамнезу щодо ТБ;
- вияснення симптомів і ознак, наприклад, шляхом опитування;
- перевірку спеціалістом з професійної медицини документального свідчення проведення туберкулінового шкірного тесту (або гамма-інтерферон-тесту) і (або) наявності рубця від БЦЖ, незалежно від особистої оцінки заявником;
- перевірку результатів проб Манту за останні п'ять років, якщо вони є.

Коментар робочої групи: скринінгову рентгенографію усіх медичних працівників, що працюють з хворими на активний ТБ

Р133 Скринінг нових працівників NHS на латентний ТБ висвітлений у Р14-7.

Р134 Працівники, які працюватимуть з пацієнтами або клінічними зразками та мають негативну пробу Манту (менше 6 мм) повинні до вакцинації БЦЖ проїти індивідуальну оцінку ризику щодо ВІЛ-інфекції. D(GPP)

Р135 Новим працівникам NHS слід пропонувати вакцинацію БЦЖ незалежно від віку, якщо вони контактуватимуть з пацієнтами або клінічними зразками, мають негативну пробу Манту (менше 6 мм) і раніше не вакцинувалися. D(GPP)

Р136 Нові працівники NHS будь-якого віку, які приїхали з країн з високим рівнем захворюваності на ТБ або мали контакт з пацієнтами в умовах високої поширюваності ТБ, повинні проїти ГІТ. Якщо його результат негативний, їм слід пропонувати вакцинацію БЦЖ, як при позитивному результаті проби Манту (див. Р134 і Р135). Якщо результат позитивний, працівника слід направити на клінічне обстеження на предмет діагностики та можливого лікування латентної інфекції або активного захворювання. D(GPP)

Р137 Існує новий працівник з Великобританії або іншої країни з низькою захворюваністю, раніше не вакцинований БЦЖ, він повинен проїти медичну оцінку та рентгенографію грудної клітки. Працівника слід направити до туберкульозної клініки для вирішення питання про лікування від ТБ, якщо на рентгенограмі присутні відхилення, або про лікування ЛТІ, якщо рентгенограма нормальна. D(GPP)

Р138 Якщо потенційний або діючий медичний працівник, який має негативну пробу Манту (менше 6 мм), відмовляється від вакцинації БЦЖ, як при позитивному результаті проби Манту (див. Р134 і Р135). Якщо результат позитивний, працівника слід направити на клінічне обстеження на предмет діагностики та можливого лікування активного захворювання. D(GPP)

Р139 Новий працівник з Великобританії або іншої країни з низькою захворюваністю, раніше не вакцинований БЦЖ, має позитивну пробу Манту або позитивний ГІТ, він повинен проїти медичну оцінку та рентгенографію грудної клітки. Працівника слід направити до туберкульозної клініки для вирішення питання про лікування від ТБ, якщо на рентгенограмі присутні відхилення, або про лікування ЛТІ, якщо рентгенограма нормальна. D(GPP)

Р139 Студенти-медики, представники агенцій, тимчасовий персонал і контрактні допоміжні працівники, які контактують з пацієнтами або клінічними матеріалами, повинні проходити скрінінг на ТБ за тим самим стандартом, що й нові працівники лікувальних закладів, згідно з вищезгаданими рекомендаціями. Документальні свідчення проходження скрінінгу за цим стандартом слід зазначати при наданні медичних документів. D(GPP)

Р140 Трасти NHS, які організують надання медичної допомоги пацієнтам NHS в установах, не підпорядковані NHS, повинні забезпечити, щоб медичні працівники, які контактували з пацієнтами або клінічними матеріалами в цих установах, проходили скрінінг на ТБ за тим самим стандартом, що й нові працівники лікувальних закладів (див. Р130-Р139). D(GPP)
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.5.
Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.

Цей алгоритм наразі переглядається і тимчасово видалений.
Рис. 13. Алгоритм для нових працівників NHS

13.2. Лікувальні заклади: професійна гігієна

13.2.1. Клінічний вступ

ТБ передається аерозольним шляхом. До цього часу найкраща практика у лікарнях(6) полягає в тому, що пацієнти з підозрою на ТБЛ спочатку поміщаються в окремі палати з вентиляцією, направленою назовні, і пере- бувають там доти, доки не стане відомий результат мікроскопії мокротиння і не будуть проведені оцінки ризиків щодо інфекційності та МР ТБ. Оцінка ризиків повинна враховувати імунний статус інших пацієнтів даного відділення. Ці заходи повинні значно зменшити ймовірність передачі ТБ персоналу, але обстеження практики інфекційного контролю свідчать про погане дотримання цього порядку.(371)

Читачам слід знати настанову Комітету з питань охорони здоров'я та безпеки на цю тему, що має назву «Біологічні збудники: управління ризиками в лабораторіях і приміщеннях лікувальних закладів» (вона розміщена на веб-сайті www.hse.gov.uk).

13.2.2. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень щодо профілактики захворювання на ТБ серед персоналу, який на мо- мент дослідження працював у лікарнях. Були знайдені одне когортне дослідження і чотири неаналітичні дослід- дження.


В одному когортному дослідженні[376] та чотирьох неаналітичних дослідженнях [235],[370],[377],[378] на- ведені докази щодо:
- впливу нових заходів інфекційного контролю у зменшенні передачі ТБ серед працівників лікарень;
- зв'язку між заходами щодо вентиляції та конверсією туберкулінового шкірного тесту у працівників ліка- рень;
- ефективності професійного медичного огляду у виявленні випадків активного ТБ у працівників лікарень;
- ефективності послідовних туберкулінових шкірних тестів у вакцинованих працівників лікарень.

Здійснювався також пошук досліджень щодо заходів скринінгу, спрямованих на профілактику та боротьбу з передачею ТБ у працюючого медичного персоналу з ВІЛ-інфекцією. Доказової бази, яка б відповідала критері- ям включення, знайдено не було, тому в цій сфері доказових тверджень немає.
### 13.2.3. Доказові твердження
Вплив нових заходів інфекційного контролю у зменшенні передачі туберкульозу серед працівників лікарень
Доказові твердження наведені у табл. 60.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Нові заходи інфекційного контролю</th>
<th>Популяція</th>
<th>Зменшення (N (%)) конверсії проби Манту у медичних працівників як реакція на нові заходи</th>
<th>Зв’язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1) Введення в експлуатацію нових палат з респіраторною ізоляцією.</td>
<td>Персонал відділення невідкладної допомоги (інтервенційна група) проти інших працівників лікарні, на яких інтервенційні заходи не поширюються</td>
<td>Базовий рівень: 6/50 (12) проти 51/2514 (2)</td>
<td>ВР 5,9 (ДІ 95% 2,7-13,1); абсолютна різниця 10% (ДІ 95% 1%-19%)</td>
<td>(376) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>2) Вентиляція з мінімум 25% свіжого повітря у робочій зоні.</td>
<td></td>
<td>Після вжиття заходів: 0/64 проти 36/3000 (1,2)</td>
<td>ВР розрахувати неможливо; абсолютна різниця 1,2% (ДІ 95% 1%-2%)</td>
<td>(376) 2+</td>
</tr>
<tr>
<td>3) Ламінарний потік повітря від персоналу до пацієнтів.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>4) Пластикові екрани від крапель для персоналу.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Табл. 60. Зведена доказова база: заходи інфекційного контролю**

| Чутливі медичні працівники у ВІЛ-відділенні | Початковий період 7/25 (28) до раннього спостереження 3/17 (18) і до останнього періоду спостереження 0/23 | p<0.01 | (235) 3+ |

Зв’язок між заходами щодо вентиляції та конверсією туберкулінового шкірного тесту у працівників лікарень
Доказові твердження представлені у табл. 61.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Зв’язок</th>
<th>Показники конверсії проби Манту у медичних працівників</th>
<th>Зв’язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Вентиляція у незіольованих палатах і ризик ЛТІ</td>
<td>Зменшення часу конверсії значно пов’язано з перебуванням у незіольованій палаті з менш ніж двома циклами повітрообміну на годину порівняно з палатою з двома та більше циклами повітрообміну на годину.</td>
<td>Відношення ризиків: 3,4 (ДІ 95% 2,1-5,8)</td>
<td>(377) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Вентиляція в ізоляторах і ризик ЛТІ</td>
<td>Немає значної різниці у часі конверсії між ізоляторами з менш ніж 6 циклами повітрообміну на годину та ізоляторами з 6 та більше циклами повітрообміну на годину.</td>
<td>Відношення ризиків: 1,02 (ДІ 95% 0,8-1,)</td>
<td>(377) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Неналежна вентиляція і ризик ЛТІ у медсестер і обслуговуючого персоналу</td>
<td>Показники значно пов’язані з неналежною вентиляцією в незіольованих палатах і ізоляторах.</td>
<td>p&lt;0.01</td>
<td>(377) 3+</td>
</tr>
<tr>
<td>Зв'язок</td>
<td>Показники конверсії проби Манту у медичних працівників</td>
<td>Зв'язок / статистична значущість</td>
<td>Позначення і рівень NICE</td>
</tr>
<tr>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
<td>---</td>
</tr>
<tr>
<td>Неналежна вентиляція і ризик ЛТІ у спеціалістів із лікування захворювань органів дихання</td>
<td>Показники значно пов'язані з неналежною вентиляцією в неізольованих палатах та кабінетах бронхоскопії.</td>
<td>p&lt;0,001</td>
<td>(377) 3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Ефективність професійного медичного огляду у виявленні випадків активного туберкульозу у працівників лікарень

В одному дослідженні(370) було встановлено, що професійний медичний огляд у лікарнях NHS в Уест-Мілдендс виявив менше випадків активного ТБ у працівників, ніж самостійне звернення до лікаря або відстеження контактів.

За трьохрічний період професійне медичне обстеження виявило один (3,8%) випадок активного ТБ, тоді як у 23 (88%) випадках ТБ працівники самі звернулися з симптомами, а два випадки (7,6%) були виявлені у процесі відстеження контактів. Перевірка статистичної значущості не проводилася. (3+)

Ефективність послідовних туберкулюнових шкірних тестів в вакцинованих працівників лікарень

В одному перспективному дослідженні(378) було встановлено, що початкова проба Манту, з повторною пробою через тиждень, в вакцинованих БЦЖ працівників лікарні дала в результаті збільшення діаметру індурації при повторній пробі порівняно з первинною, коли результат інтерпретували через 48 годин. Після цього діаметр індукції при повторній пробі зменшився порівняно з первинною через 72 годин.

Середній діаметр індурації становив 7,1 мм для проби 1 проти 14,9 мм для повторної проби через 48 годин (середня зміна 7,8 мм; ДІ 95%, 4,2-11,4 мм, p<0,001). Через 72 години різниці між пробами не було (середній діаметр 9,5 мм при пробі 1 проти 9,7 мм при повторній пробі, середня зміна 0,2 мм; ДІ 95%, 4-4,4 мм, p=0,93). (3+)

13.2.4. Від доказів до рекомендацій

Цю доказову базу немає застосувати до закладів NHS. Дослідження щодо оцінювання впливу певних процедур ізоляції та інфекційного контролю проводилися у Північній Америці, з використанням конверсії туберкульнового шкірного тесту (який у цьому контексті у Великобританії не проводився) як маркера інфекції. Група персоналу, в якій проводилися ці дослідження, у цілому не була вакцинована БЦЖ.

Персонал зобов'язаний повідомляти про симптоми в рамках заходів із захисту пацієнтів.(62),(379)

Корисним регулярним заходом є щорічні нагадування вибраним працівникам, і якнайкраще це робити одночасно з іншими щорічними нагадуваннями, наприклад, щодо щеплення від грипу. Щодо персоналу в цілому було вирішено, що рекомендації повинні сприяти обізнаності шляхом надання інформації за принципом «поінформуй та порадь».

13.2.5. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Ці рекомендації встановлюють стандарт для організацій NHS і тому мають застосовуватися в будь-якому за кладі в Англії та Уельсі, де лікуються пацієнти NHS.

P141 Нагадування про симптоми ТБ та необхідність негайного повідомлення про такі симптоми має бути включено до щорічних нагадувань усім персоналу, який має зв'язок з хворими на ТБ або діагностичними матеріалами; або

• регулярно контактіз з хворими на ТБ або діагностичними матеріалами; або
• працював у клінічному закладі високого риску протягом чотирьох і більше тижнів. Разові нагадування слід надавати після виявлення випадку ТБ у відділенні.

P142 Якщо документальні докази попереднього проведення скринінгу немає, то працівників, які контактують з пацієнтами або клінічним матеріалом та переводяться на інші місця роботи у NHS, слід перевіряти так, як нових працівників (див. розділ 13.1). D(GPP)

P143 Ризик ТБ для нової медичної працівниці, яка прийняла на роботу, може бути оцінений за принципом «поінформуй та порадь», який корисний для підвищення ризику ТБ для нових працівників (див. розділ 13.1). D(GPP)

P144 Роботодавець повинен бути познайомлено через відділ гігієни праці, про підрозділи з підвищеним ризиком щодо ТБ в Уест-Мілдендс, які відповідають за підвищення ризику ТБ, але щодо передачі інформації про іншу інфекцію, яка може передбачуватися на цих підрозділах, D(GPP)

P145 Медичні працівники, які відповідають за ТБ, мають відповідати на цю пропозицію інформації за принципом «поінформуй та порадь», який корисний для підвищення ризику ТБ, але щодо передачі інформації про іншу інфекцію, яка може передбачуватися на цих підрозділах, D(GPP)

Перекресні посилання:
Докладно про діагностику латентного ТБ див. у розділі 5.1.
Докладно про діагностику активного ТБ див. у розділі 5.2.
Докладно про вакцинацію БЦЖ див. у розділі 11.5.
Приклади інформації за принципом «поінформуй та порадь» наведені у Додатку Н.
13.3. Тюрми та місця утримання під вартю

13.3.1. Клінічний вступ

У деяких країнах тюремна система сприяє посиленню ТБ, тому що інфіковані в'язні спричиняють передачу інфекції як у тюрмі, так і у громаді після звільнення, тому що вони залишаються заразними або не проходять належне лікування і наступне спостереження (а у деяких випадках мають місце обидві ці обставини). У 1980-ті роки ТБ у тюремній системі Англії та Уельсу не вважався значною проблемою.(380) Проте, серед в'язнів може бути непропорційно велика частина тих, які мають фактори соціального і деприваційного ризику щодо ТБ (як, наприклад, соціальна ізоляція або наркоманія).

Останнім часом ТБ у тюрмах поширився, і в одній громадянській тюрмі Лондона, наприклад, була заарештувана передача ТБ під час спалаху ТБ, резистентного до ізоніазіду.(329) У Плані дій щодо ТБ Головного медичного спеціаліста (2005 р.) покращення догляду у тюрмах визначено одним із головних напрямів діяльності щодо вдосконалення медичної допомоги при ТБ: «забезпечити належне охоплення у тюрмах, зокрема організувати оперативну оцінку випадків підозри на ТБ, контроль за лікуванням в'язнів від ТБ і безперервну допомогу шляхом установлення перед звільненням в'язнів зв'язків з відповідними службами за місцем їх майбутнього проживання». У плані також передбачено забезпечення посиленого нагляду щодо ТБ у тюрмах.

У своєму цьому розділі настанови використовується наступна термінологія: у США у тюрмах короткострокового ув'язнення (jails) утримуються переважно особи, які очікують суду, або в'язні з малими строками, тоді як у тюрмах довгострокового ув'язнення (prisons) утримуються засуджені на довші строки. У Великобританії особи, які очікують суду, перебувають у місцях утримання під вартою (remand centres) до закінчення суду та винесення вироку, тоді як засуджені утримуються у тюрмах (prisons). Особи, які утримуються під вартою до суду, та в'язні часто перебувають разом у місцевих тюрмах. В усіх цих обставинах особи, які утримуються під вартою, називаються тут в'язнями (prisoners).

13.3.2. Існуюча практика

Огляд існуючих служб показує, що надавачі послуг щодо ТБ або здійснюють догляд за в'язнями в клініках, або на місці у тюрмах. До включення тюремних медичних служб до системи NHS у тюрмах зазвичай існували можливості для надання спеціалізованої медичної допомоги на основі одного лікарняного трасту. За винятком служб, які відповіли, що в їхньому районі немає тюрми або місця утримання під вартою, приблизно третина надає допомогу в'язням у клініках, а дещо більша частка — на місці у тюрмах, хоче деякі з цих послуг у тюрмах не здійснюються у плановому порядку.

13.3.3. Методологічний вступ

Був проведений пошук досліджень, в яких вивчалось питання про те, чи існують ефективні стратегії профілактики та боротьби з передачею туберкульозної інфекції та захворювання у тюрмах. Було знайдено два РКД(206),(208) і чотири неаналітичні дослідження {381–384}. Проте, два з них(383),(384) були виключені через методологічні обмеження, наведені у Додатку І. Усі ці дослідження проводилися у США у тюрмах короткострокового або довгострокового ув'язнення.

13.3.4. Доказові твердження

Порівняння стратегій, використовуваних у тюрмах для забезпечення проходження профілактики в'язнями, які звільнюються

У двох РКД(206),(208) порівнювалися:
• одне просвітнє заняття з ТБ та одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул;
• одне просвітнє заняття з ТБ, одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул та просвітні заняття з ТБ, які проведили кожні два тижні протягом усього перебування в’язня у тюрмі.

Доказова база зведена у табл. 62.

Табл. 62. Зведена доказова база: просвітні заходи у тюрмах

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показники</th>
<th>Одне просвітнє заняття з ТБ</th>
<th>Одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул</th>
<th>Просвітні заняття з ТБ кожні два тижні</th>
<th>Зв’язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N (%) тих, які відвідали громадську клініку для спостереження</td>
<td>7/30 (23,3)</td>
<td>8/31 (25,8)</td>
<td>Даних немає</td>
<td>СШ 1,43 (ДІ 95% 0,35-3,71, p=0,82)</td>
<td>[206] 1+</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>25/104 (24)</td>
<td>42/114 (37)</td>
<td></td>
<td>Скориговане СШ (згруповані результати для групи, для якої передбачалося заняття і стимул): 1,85 (ДІ 95% 1,04-3,28, p=0,04)</td>
<td>[208] 1+</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Стратегії, використовувані у тюмах для забезпечення профілактики та боротьби з туберкульозною інфекцією й захворюванням у тюмах

В одному неаналітичному дослідженні[381] вивчалося використання стратегій скринінгу для виявлення захворювання на ТБ серед ув'язнених.

Доказова база наведена у табл. 63.

Табл. 63. Зведена доказова база: виявлення активного туберкульозу в тюмах

<table>
<thead>
<tr>
<th>Показники</th>
<th>Одне просвітнє заняття з ТБ</th>
<th>Одне просвітнє заняття з ТБ і фінансовий стимул</th>
<th>Просвітні заняття з ТБ кожні два тижні</th>
<th>Зв'язок / статистична значущість</th>
<th>Позначення і рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N (%) тих, хто проявив профілактику</td>
<td>2/31</td>
<td>2/30</td>
<td>Даних немає</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>(206) 1+</td>
</tr>
<tr>
<td>12/25 (48)</td>
<td>14/42 (33)</td>
<td>24/37 (65)</td>
<td>p=0.02</td>
<td>Скориговане СШ 2,2 (ДІ 95% 1,04-4,72, p=0,04)</td>
<td>(208) 1+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Не відрізняється від контрольної групи

Скориговане СШ 1,07 (ДІ 95% 0,47-2,4) | (208) 1+ |

За п'ятирічний період скринінг 87518 нових в'язнів при їх прибутті виявив 53/55 (чутливість 96%) випадків захворювання на ТБ. (3+)

В іншому неаналітичному дослідженні[382] повідомлялося про наступні процедури скринінгу для виявлення захворювання на ТБ в нових в'язнів:
• планові туберкулінові шкірні тести;
• планова рентгенографія грудної клітки;
• ізоляція в'язнів з підозрою на захворювання на ТБ. Доказова база наведена у табл. 64.

Табл. 64. Зведена доказова база: процес виявлення активного туберкульозу в тюмах

<table>
<thead>
<tr>
<th>Популяція</th>
<th>Наявність ТБ в анамнезі / поєднання про симптоми ТБ</th>
<th>Плановий скринінг на ТБ (роба Манту і рентгенографія ГК)</th>
<th>Випадки, виявлені шляхом відстеження контактів</th>
<th>Статистична значущість</th>
<th>Рівень NICE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>N (%) нових в'язнів</td>
<td>13/53 (24)</td>
<td>39/53 (74)</td>
<td>Даних немає</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>3+</td>
</tr>
<tr>
<td>N (%) ув'язнених на довші строки (≥ 6 міс.)</td>
<td>31/43 (72)</td>
<td>8/43 (19)</td>
<td>4/43 (9)</td>
<td>Не повідомлено</td>
<td>3+</td>
</tr>
</tbody>
</table>

В'язні, поміщени до ізолятора, N (%) | 8/72 (11) | 64/72 (89%) | Не повідомлено | 3+ |

36 Зміна у протоколі щодо переходу від проби Манту до рентгенографії грудної клітки призвела до усунення періоду очікування інтерпретації результатів проби Манту

37 У кінцевому підсумку тільки 7 з 16 в'язнів відповіли критеріям визначення випадку активного ТБ за обидва періоди
13.3.5. Від доказів до рекомендацій

Не враховуючи обмежених даних про заходи щодо вдосконалення лікування ЛТІ у в’язнів у США, даних належної якості у цій сфері було мало. Був знайдений незначний обсяг даних, які показали, що опитування є більш ефективним, ніж рентгенографія, при первинному скринінгу, але рентгенографія грудної клітки є кращим засобом для скринінгу пацієнтів з симптомами під час перебування у тюрмі.

Важливо підвищувати рівень пізнавальної освіти в’язнів, персоналу тюрем і медичних спеціалістів, працюючих у тюрмах і місцях утримання під вартю, про ознаки та симптоми ТБ.

Відсутність безперервного нагляду за переведенням в’язнів та їхнім звільненням розглядалася як істотна перешкода для завершення лікування, і тюремні медичні служби повинні взяти на себе відповідальність за впровадження відповідних заходів до переведення або звільнення в’язнів.

Існує ризик медикаментозної резистентності та можливість недотримання режиму лікування, тому для всіх в’язнів і особ, утримуваних під вартю, рекомендується ДОТ.

Важливо підвищувати рівень поінформованості в’язнів, персоналу тюрем і медичних спеціалістів, працюючих у тюрмах і місцях утримання під вартю, про ознаки та симптоми ТБ.

13.3.6. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Р146 Медичні працівники, які надають допомогу в’язням і особам, які утримуються під вартю, повинні знати про ознаки та симптоми активного ТБ (див. розділ 5.2). Туберкульозні служби повинні забезпечити, щоб обізнаність із цими ознаками та симптомами також заохочувалася серед в’язнів і персоналу тюрем. D(GPP)

Коментар робочої групи: Інформування ув’язнених покладено на Державну пенітенціарну службу.

Р147 Скринінг в’язнів на ТБ слід проводити:
• шляхом опитування при надходженні до тюремної системи; D(GPP)п’отім
• для осіб з ознаками та симптомами активного ТБ — за допомогою рентгенографії грудної клітки С та мікроскопії трьох зразків мокротиння, взятих протягом 24 годин, у т.ч. ранкового зразка — підтримується у рекомендаціях.

ГРН розглянула можливість скринінгу та вакцинації БЦЖ в установах для малолітніх правопорушників, але погодилася, що мала кількість випадків, які будуть виявлені, не може виправдати такий підхід.

ГРН розглянула можливість скринінгу та вакцинації БЦЖ в установах для малолітніх правопорушників, але погодилася, що мала кількість випадків, які будуть виявлені, не може виправдати такий підхід.

Р148 Усі в’язні, які проходять лікування від активного чи латентного ТБ, повинні отримувати ДОТ. D(GPP)

Р149 Тюремні медичні служби повинні мати процедури зв’язку та переведення, щоб забезпечити безперервність допомоги, перш ніж в’язень, який проходить лікування від ТБ, буде переведений до іншої тюрми. D(GPP)

Р150 Якщо в’язнь проходить лікування від активного чи латентного ТБ, то тюремні медичні служби повинні якомога скоріше скласти план надзвичайних заходів на випадок дострокового звільнення, яке може бути здійснено безпосередньо у залі суду. Цей план повинен містити процедури клінічного спостереження і моніторингу лікування у майбутньому районі проживання, а також ураховувати можливість відсутності постійного місця проживання в’язня після звільнення. D(GPP)

Р151 Персонал тюрем та інші професіонали, які регулярно контактує з в’язнями (наприклад, інспектори з надзвичайних заходів, медичні працівники та соціальні працівники), повинні проходити скринінг до прийняття на роботу та у процесі роботи на тому ж рівні, що й медичні працівники, контактуючи з пацієнтами (див. розділи 13.1 і 13.2). D(GPP)
14. Повідомлення та посиленний нагляд

У цій главі викладені факти щодо національних систем збирання даних щодо ТБ, які координуються і повідомляються Центром інфекційних захворювань НРА. Рекомендацій у цьому розділі немає; нагадуємо читачам, що повідомлення є вимогою закону.

14.1. Нагляд за туберкульозом

Нагляд за ТБ спрямований на отримання інформації, за якою можна вживати заходів для профілактики ТБ та боротьби з ним. Високоякісний нагляд, як визначено у Національному плані дій щодо ТБ, має на меті надання інформації, потрібної на місцевому, національному та міжнародному рівнях для:

• виявлення спалахів (та інших супутніх випадків) і сприяння невідкладних дій;
• моніторингу тенденцій та вимірювання захворюваності та резистентності до ПТП;
• обґрунтування політики;
• обґрунтування розвитку служб;
• моніторингу успішності програми боротьби з ТБ.

Нагляд також повинен бути спрямований на визначення характеристик груп населення, схильних до підвищеного ризику інфікування і захворювання, з метою належного націлювання роботи системи громадської охорони здоров’я і медичних служб.

Моніторинг поширеності інфекційних захворювань повинен бути складовою нагляду за ТБ. Проте, в країнах з низькою захворюваністю, високим рівнем імміграції та загальним охопленням БЦЖ обстеження щодо поширеності туберкульозної інфекції дуже важко проводити та інтерпретувати. Тому нагляд за ТБ ґрунтується в основному на показниках захворюваності на місцевому, національному та міжнародному рівнях для:

• виявлення спалахів (та інших супутніх випадків) і сприяння невідкладних дій;
• моніторингу тенденцій та вимірювання захворюваності та резистентності до ПТП;
• обґрунтування політики;
• обґрунтування розвитку служб;
• моніторингу успішності програми боротьби з ТБ.

Інформація для звітів про випадки ТБ наразі основана переважно на передбачених законом повідомленнях (ПСІЗ), впроваджених у 1913 році, та системі посиленого нагляду за туберкульозом (ПНТ), введеній у 1999 році.

Нагляд за ТБ постійно розвивається з урахуванням інформаційних потреб на місцевому й національному рівнях, а також впровадження нових мікробіологічних та інформаційних технологій. Зараз розробляється ряд нових систем, зокрема національна база даних мікробіологічного типування штамів і національна база даних про випадки та спалахи ТБ (TBIOS); обидві ці бази розташовані у Центрі інфекційних захворювань НРА.

14.2. Передбачені законом повідомлення про інфекційні захворювання

В Англії, Уельсі та Північній Ірландії клініцист, який проводить діагностику, зобов’язаний за законом повідомляти про всі випадки клінічно діагностованого ТБ, незалежно від того, підтверджено вони мікробіологічним дослідженням або ні. Ця встановлена законом вимога про повідомлення про певні інфекційні захворювання була введена в дію у 1891 році, а у 1913 році до сфери її дії було включено ТБ. Повідомлення має направлятись місцевому відповідальному посадовцю, зазвичай КБІЗ. Цей спеціаліст регулярно подає дані до Центру інфекційних захворювань НРА.

Про осіб, які проходять превентивну ХП, не повідомляється у рамках ПСІЗ і ПНТ (але повідомлення може бути направлено листом, якщо ця інформація потрібна на місцевому рівні для аудиту послуг в інших цілях).

Основна мета системи ПСІЗ — забезпечити оперативне виявлення можливих спалахів та епідемій, а не точність діагностики. З 1968 року все, що потрібно, — це клінічна підозра на інфекційне захворювання, яке підлягає повідомленню, але якщо клінічний діагноз ТБ потім виявляється неправильним, про це слід повідомити місцевому відповідальному посадовцю, а звичайно КБІЗ. Цей спеціаліст регулярно подає дані до Центру інфекційних захворювань, де дані ПСІЗ обробляються та порівнюються.

Основна мета системи ПСІЗ — забезпечити оперативне виявлення можливих спалахів та епідемій, а не точність діагностики. З 1968 року все, що потрібно, — це клінічна підозра на інфекційне захворювання, яке підлягає повідомленню, але якщо клінічний діагноз ТБ потім виявляється неправильним, про це слід повідомити місцевому відповідальному посадовцю, а звичайно КБІЗ. Цей спеціаліст регулярно подає дані до Центру інфекційних захворювань, де дані ПСІЗ обробляються та порівнюються.

В Англії, Уельсі та Північній Ірландії клініцист, який проводить діагностику, зобов’язаний за законом повідомляти про всі випадки клінічно діагностованого ТБ, незалежно від того, підтверджено вони мікробіологічним дослідженням або ні. Ця встановлена законом вимога про повідомлення про певні інфекційні захворювання була введена в дію у 1891 році, а у 1913 році до сфери її дії було включено ТБ. Повідомлення має направлятись місцевому відповідальному посадовцю, зазвичай КБІЗ. Цей спеціаліст регулярно подає дані до Центру інфекційних захворювань, де дані ПСІЗ обробляються та порівнюються.
14.3. Посилення нагляду за туберкульозом в Англії, Уельсі та Північній Ірландії

ПНТ розпочався 1 січня 1999 р. в Англії та Уельсі, а наступного року — у Північній Ірландії. Його цілі полягають у безперервному наданні детальної та порівняльної інформації про епідеміологію ТБ, а також у забезпеченні виведення точніших оцінок тенденцій захворюваності на туберкульоз у підгрупах населення. ПНТ дає менш оперативну інформацію, ніж ПСІЗ, але в цій системі можна перевірити та усувати дублювання випадків, результатом чого є точніша кількість зареєстрованих випадків, а також детальніша інформація про кожний випадок.

Мінімальний набір даних про кожний випадок зараз включає деталі повідомлення та демографічну, клінічну та мікробіологічну інформацію. Клініцисти повідомляють про випадки захворювання місцевим координаторам ПОЗ, а потім через регіональні підрозділи НРА — Центру інфекційних захворювань НРА у Коліндейлі. У більшості регіонів/країн дані ПНТ збираються у паперовій формі, вводяться на місцевому рівні або на регіональному рівні, а потім імпортуються до національної бази даних. Точна процедура змінюється залежно від ПОЗ або регіону. Наприклад, у Лондоні ці дані збираються через Інтернет-реєстр. ПНТ передбачає щорічний коригований аналіз звітів за віком, статтю, етнічною групою, країною народження, осередком захворювання і регіоном.

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

Нагляд за результатами лікування — необхідний інструмент для визначення ефективності національної роботи з боротьби з ТБ, який дозволяє побачити частку пацієнтів, які завершують лікування, які помирають, які мають ускладнення, що призводять до змін у медикаментозній терапії або її продовження, та щодо яких втрачається можливість спостереження ще до закінчення лікування.

Нагляд за результатами лікування ТБ — останній компонент системи ПНТ, який почав працювати, після пілотного етапу, у січні 2002 року щодо випадків ТБ, зареєстрованих у 2001 році. Інформація про результати лікування збирається по всіх випадках ТБ, зареєстрованих протягом 12 місяців з початку лікування або з моменту повідомлення, якщо дата початку лікування невідома.

Коментар робочої групи: в Україні є систематизована модель моніторингу та оцінки результатів лікування за показниками когортного аналізу.

14.5. Мережа MycobNet (Великобританія)

Мережа мікобактеріального нагляду Великобританії (MycobNet) була розроблена у 1994 р. у відповідь на потребу в ефективній інформації про характеристики чутливості до антибіотиків хворих на ТБ. Зразок, узятий у пацієнта, перевіряється у лабораторії місцевої лікарні; якщо виявляються мікобактерії або підозра на них, зразок направляється в один із семи регіональних референс-центрів мікобактеріології для подальшого дослідження.

Зібрана інформація про ізоляти, виявлені як комплекс M. tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis або M. africanum), обробляється за допомогою MycobNet у Центрі інфекційних захворювань НРА; вона включає інформацію про види, результати визначення медикаментозної чутливості, деякі демографічні та клінічні дані. Ця інформація використовується для моніторингу тенденцій медикаментозної резистентності у хворих на ТБ і є основою для нагляду за захворюванням на M. bovis у людей.

Коментар робочої групи:

САНТАТНЕ ЛІКУВАННЯ

Система надання протитуберкульозної допомоги в Україні передбачає етапність та спадкоємність. Одним із таких етапів є лікування в умовах санаторію, що дає змогу контролювати прийом препаратів (ДОТ) та здійснювати загальне оздоровлення, підвищення опірності організму до туберкульозної інфекції та проводити лікування супутніх захворювань, тобто загальну реабілітацію. Санаторне лікування здійснюється в місцевих спеціалізованих санаторіях та санаторних закладах, підпорядкованих безпосередньо МОЗ України.

Існуючий в Україні порядок направлення на санаторне лікування хворих на ТБ та осіб із груп ризику регламентує процедуру відбору, направлення на санаторне лікування вищевказаних осіб відповідно до медичних показань із метою забезпечення ефективності медикаментозної реабілітації, тривалості та стійкості її результатів та процедуру видачі путівок до санаторіїв протитуберкульозного профілю, які перебувають у сфері управління МОЗ України.

Потреба в санаторному лікуванні хворих на ТБ та осіб із груп ризику визначається лікуючим лікарем (фтизіатром, дитячим фтизіатром стаціонару, диспансеру, кабінету) за місцем диспансерного нагляду відповідно до медичних показань.

На санаторне лікування направляються хворі на ТБ та особи із груп ризику визначається лікуючим лікарем (фтизіатром, дитячим фтизіатром стаціонару, диспансеру, кабінету) за місцем диспансерного нагляду відповідно до медичних показань.
несприятливих для хворого клімато-екологічних умов за місцем проживання, проведення хірургічних втручань у санаторіях, де є хірургічні відділення.

Хворі на активний ТБЛ у поєднанні з позалегеневими локалізаціями активного ТБ направляються в санаторії з урахуванням тяжкості процесу відповідної локалізації.

Хворі на ВДТБ направляються на санаторне лікування після попереднього стаціонарного етапу лікування, за винятком дорослих, хворих на вогнищевий ТБ без деструкції та бактеріовиділення.

Інші хворі за відсутності протипоказань для санаторного лікування, а також особи всіх вікових груп із неактивним ТБ та інші, віднесені до 5-ї клінічної та диспансерної категорії обліку хворих (групи 5.2, 5.4, 5.5), направляються в санаторії без попереднього стаціонарного лікування.

Термін перебування хворого в санаторії визначається ЛКК санаторію за медичними (форма і фаза туберкульозного процесу, обтягуючі фактори, у тому числі супутня патологія, тривалість і результати попереднього лікування) та соціальними (умови проживання, харчування, умови праці) показаннями з урахуванням рекомендацій протитуберкульозного диспансеру, який направив хворого на санаторне лікування.

Основні завдання діяльності дитячого санаторію

Проведення комплексу профілактичних і лікувальних заходів дітям із груп підвищеного ризику захворювання на ТБ, спрямованих на запобігання їх захворювання на ТБ, у тому числі тих, що контактують із хворими на ТБ.

Лікування супутніх захворювань у дітей із груп підвищеного ризику захворювання на ТБ.

Проведення профілактичних і реабілітаційних заходів особам, вилікуваним від ТБ, або особам, що одержали стаціонарну спеціалізовану допомогу, у тому числі тих, які потребують допіковування.

Проведення основного курсу лікування дітей з мальми і згасаючими формами активного ТБ.

Проведення діагностичних заходів для виявлення ТБ у дітей.

Проведення санітарно-просвітньої роботи, пропаганда здорового способу життя.

Забезпечення навчально-виховної роботи відповідно до діючого законодавства в сфері освіти.
15. Пріоритети подальших досліджень

Рекомендація щодо досліджень 1

<table>
<thead>
<tr>
<th>Популяція</th>
<th>Діагностично-якісне дослідження з метою оцінити, чи є ГІТ прийнятними для пацієнтів і більш ефективними, ніж туберкулінові шкірні тести, для:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>- прогностування наступного розвитку активного ТБ; або</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- діагностування або виключення наявності активного ТБ;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- новоприбулих з країн з високою захворюваністю на ТБ;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- медичних працівників;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- дітей у районах високого ризику, яким не була зроблена неонатальна вакцинація БЦЖ;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- осіб, контактуючих з хворим на ТБ з позитивним мазком мокротиння;</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- ВІЛ-позитивних пацієнтів.</td>
</tr>
<tr>
<td>Захід втручання</td>
<td>Гамма-інтерферон-тести</td>
</tr>
<tr>
<td>Порівняння</td>
<td>Туберкулінові шкірні тести</td>
</tr>
<tr>
<td>Результат</td>
<td>Наступний розвиток активного ТБ. Якісний результат щодо прийнятності для пацієнта.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Рекомендація щодо досліджень 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>Популяція</th>
<th>Кластерне РКД ДОТ у порівнянні з самостійним лікуванням латентного i/або активного ТБ слід провести у групі британського населення. Дослідження слід спрямовувати на бездомних та осіб, у яких в анамнезі є недотримання режиму лікування, алкоголізм, наркоманія або психічне захворювання.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Захід втручання</td>
<td>ДОТ</td>
</tr>
<tr>
<td>Порівняння</td>
<td>Самостійне лікування</td>
</tr>
<tr>
<td>Результат</td>
<td>Показники завершення лікування, вилікування і рецидивів</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Рекомендація щодо досліджень 3

<table>
<thead>
<tr>
<th>Популяція</th>
<th>Необхідно провести дослідження серед осіб, визначених шляхом скринінгу новоприбулих (див. п. 12.7) як такі, що мають позитивні результа́ти проби Манту та ГІТ, щоб виробити кра́щи оцінки еконо́мічної ефективно́сті скринінгу та лікування ЛТІ у цій популяції. Це могло б виявити фактори схильності цих осіб до розвитку активного ТБ, щоб можна було розробити ефективніші цільові програми лікування ЛТІ.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Захід втручання</td>
<td>Скринінг і лікування ЛТІ.</td>
</tr>
<tr>
<td>Порівняння</td>
<td>Не застосовне</td>
</tr>
<tr>
<td>Результат</td>
<td>Фактори ризику розвитку активного ТБ та економічна ефективність скринінгу та лікування ЛТІ (ф.ст./РЖСЯ)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Рекомендація щодо досліджень 4

<table>
<thead>
<tr>
<th>Популяція</th>
<th>Дослідження «випадок-контроль» для порівняння осіб, в яких розвився активний або латентний ТБ, з особами, в яких він не розвився, та для порівняння часток осіб у кожній групі, які були до того вакциновані, і часу після вакцинації. Мета полягатиме у виведенні покращених оцінок захисної ефективності та тривалості захисту БЦЖ.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Захід втручання</td>
<td>БЦЖ</td>
</tr>
<tr>
<td>Порівняння</td>
<td>Відсутність БЦЖ</td>
</tr>
<tr>
<td>Результат</td>
<td>Розвиток активного ТБ. Можливо, розвиток ЛТІ за результатами ГІТ (для уникнення впли-ву БЦЖ на пробу Манту)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Рекомендація щодо досліджень 5

Дослідження для визначення оцінок якості життя осіб з ТБ (як з активним захворюванням, так і з латентною інфекцією), у т.ч. побічних ефектів лікування, за допомогою відповідного інструменту визначення якості життя. Це покращить прийняття економічних рішень упродовж усього періоду догляду щодо ТБ.

Популяція | Особи з захворюванням на ТБ або латентною інфекцією
---|---
Захід втручання | Інструмент визначення якості життя
Порівняння | Немає
Результат | Оцінка якості життя (одинична оцінка стану здоров'я)

Рекомендація щодо досліджень 6

Необхідно провести дослідження для визначення того, чи є відстеження контактів ефективнішим (з точки зору визначення випадків латентної інфекції та активного ТБ) серед осіб, які контактуєть з пацієнтом з підтвердженням ТБ у домо, ніж серед бездомних, які контактуєть з таким пацієнтом (у т.ч. тих, які мешкають у відкритих притулках для бездомних).

Популяція | • хворі на ТБ легень з позитивним мазком
• хворі на ТБ легень з негативним мазком
• хворі на позалегеневий ТБ
Захід втручання | Скринінг осіб, які контактуєть з хворим у домо
Порівняння | Скринінг бездомних, які контактуєть з хворим
Результат | Показники виявлення випадків ЛТІ та активного захворювання на ТБ серед контактуючих осіб, які пройшли скринінг

Інші можливі рекомендації щодо досліджень

Нижче наведені інші теми, де бракує доказової бази й де нові дослідження могли сприяти вдосконаленню майбутніх настанов. Вони не розвинені тією мірою, що наведені вище вісім пріоритетів.

• Багатоцентрове РКД пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим туберкульозним менінгітом для порівняння ХТ тривалістю 6-11 місяців та лікування тривалістю 12 місяців з метою встановити, чи впливає різна тривалість лікування на смертність і залишкову непрацездатність.
• Ефективність професійної підготовки кураторів хворих на ТБ, наприклад, методами мотиваційних інтерв'ю.
• РКД в’язнів, які лікуються від захворювання на ТБ або ЛТІ та достроково звільняються, з метою оцінити, чи є плани надзвичайних заходів економічно ефективними та чи покращують вони показники завершення лікування, вилікування і рецидивів.
• Чи є відстеження контактів за допомогою одного методу (наприклад, скринінгу та спостереження за контактуючими особами вдома) ефективнішим, ніж відстеження контактів іншим методом (наприклад, скринінгу та спостереження за контактуючими особами в клініці) для виявлення випадків латентної інфекції та активного захворювання на ТБ серед дорослих і дітей, які контактують у побуті з хворими на підтверджений ТБ?
• Яким є вплив скринінгу осіб, які мають випадкові (з низьким ризиком зараження) та близькі (з високим ризиком зараження) контакти з хворими на підтверджений ТБ, на показники виявлення випадків ЛТІ та активного ТБ?
• Чи виявляє скринінг осіб, контактуючих з пацієнтами в одному лікарняному блокі з хворим на ТБ з позитивним мазком, більше випадків ЛТІ та активного захворювання порівняно зі скринінгом інших осіб, контактуючих з пацієнтами в одному відділенні лікарні?

Був запропонований ряд досліджень у сферах, не охоплених настановою, тому доказова база для цих сфер не відома. Це:
• дослідження для вивчення факторів ризику негативних наслідків ТБ (смерті, набутої резистентності та непроходження спостереження);
• дослідження щодо затримок з боку пацієнта та затримок у наданні медичної допомоги з метою визначити, як можна скоротити термін інфективності хворих на активний ТБ;
• діагностичні дослідження ефективності ГІТ для підтвердження активного ТБ, не пов’язаного з органами дихання, у випадках, коли інші тести не дають переконливих результатів;
• дослідження того, чи є ГІТ ефективнішими за рентгенографію грудної клітки для виявлення випадків активного ТБ у нових іммігрантів, які проходять скринінг на ТБ.
ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ

АМІКАЦИН (Am)

КЛАС: АМІНОГЛІКОЗИДИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм

Бактерицидний препарат: інгібувати синтез білка шляхом порушення рибосомальної функції; менш ефективний в кислому середовищі та внутрішньоклітинно; інгібувати транслокацію пептід-тРНК та синтез білка, не метаболізується в печінці; виводиться в незмінному вигляді нирками.

Форма випуску та дозування

Амікацин сульфат, порошок для ін'єкцій; 50 мг та 100 мг. Оптимальна доза — 15–20 мг на кг маси тіла, зазвичай 1,0 г — 750 мг щоденно або 5–6 днів на тиждень внутрішньом'язово. Зміна місця ін'єкції попереджає виникнення локального дискомфорту. Якщо необхідно, можливе призначення у вказаній дозі 2 або 3 рази на тиждень протягом фази подовження з моніторингом побічних ефектів.

Зберігання

Зберігають при кімнатній температурі.

Оральна абсорбція

Немає оральної абсорбції. Внутрішньом'язева абсорбція може бути сповільнена, якщо препарат вводити в одне і те ж саме місце.

Розподіл, пенетрація в СМР

Проникає в СМР тільки при менінгіті.

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування груддю: безпечність класу D. Дані про уроджені дефекти при призначенні амікацину відсутні. Токсичність на VIII пару нервів плода добре відома від інших аміноглікозидів і може бути очікувана від амікацину. Тільки слід амікацину були визначені у грудному молоці. Може призводити до порушення нормальної мікрофлори кишечнику у немовлят.

Заболівання печінки:

Хвороби печінки: не викликає гепатотоксичних реакцій. Безпечний при тяжких захворюваннях печінки. Проте в цих випадках препарат слід призначати з обережністю — в деяких пацієнтів хвороба може швидко прогресувати з гепаторенальним синдромом.

Побічні реакції

Часті: біль в місті ін'єкції, протеїнурія, гіпокаліємія, гіпомагнеземія. Рідкі: вестибулоототоксичність (зниження слуху дозозалежне від кумулятивної і пікової концентрації, ризик підвищується при нирковій недостатності, зміни часто незворотні), нефротоксичність (дозозалежна від кумулятивної і пікової концентрації, ризик підвищується при нирковій недостатності, зміни часто незворотні), переферична нейропатія, висипка на шиї, вестибулярна токсичність (нудота, блювота, запаморочення, атаксія, ністагм), еозінофілія. Ототоксичність потенціюється деякими діуретиками (особливо салуретиками), похилим віком, тривалим призначенням. Посилює ефект недеполяризуючих міорелаксантів. Пеніциліни: антагонізм in vitro.

Медикаментозні взаємодії

Салуретики (буметадін, фурасемід, етакрілова кислота). Сумісне призначення з аміноглікозидами може призвести до кумуляції ототоксичності. Ототоксичність дозозалежна і може посилатися при нирковій недостатності, часто незворотня. Уникати сумісних призначень. Якщо призначаються сумісні сонце призначення, вводять дозу у пацієнтів з нирковою недостатністю і проводять моніторинг ототоксичності. Недеполяризуючі міорелаксанти (тубокурарін, галамін триетіодид): можливо посилення дії недеполяризуючих міорелаксантів, що може призвести до дістресу.
Протипоказання

Вагітність. Гіперчувствість до аміноглікозидів. Обережно застосовувати у хворих з захворюваннями нирок, печінки та ураженням вестибулярного апарату та слуху.

Моніторинг

Щомісячне визначення рівня креатиніну і натрію у пацієнтів з низьким ризиком побічних реакцій (молодий вік, відсутність супутніх захворювань), 2–4 рази на місяць у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій (по-хилій вік, діабет, ВІЛ-інфекція, ниркова недостатність). Якщо визначають низький рівень натрію, необхідно визначати рівень магнію і кальцію. Аудіометрію на початку лікування і щомісячно проводять у пацієнтів з високим ризиком.

Симптоми, серйозних побічних реакцій

– Порушення слуху
– Запаморочення
– Висипка на шкірі, набряк Квінке
– Порушення дихання
– Зменшення сечовиділення
– Набряк, біль, посмікування або скорочення м’язів

ГАТІФЛОКСАЦИН (Gfx)

КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм

Має бактерицидну дію у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Немає перехресної резистентності з іншими ПТП. Має неповну перехресну резистентність із офлоксацином. Виводиться в незмінному вигляді із організму нирками, менше ніж 1,0% метаболізується, 5,0% виділяється в незмінному вигляді та виводиться з фекаліями.

Форма випуску та дозування

Таблетки 200 мг, 400 мг № 4, 5, 10, 20; розчин для інфузій 400 мг флакони 40 мл, 50, 100, 200 мл № 1, 10.

Звичайна доза 400 мг на добу.

Зберігання

Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах

Оральна абсорбція

Швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті (96,0%). Протягом 4 годин не приймати з лікарськими засобами, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат. Немає взаємодії з молоком і молочними продуктами, кальцієм.

Розподіл, пенетрація в СМР

Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечово-статевої системи, печінці, легенях, простаті, жовчі, шкірі, жирові тканини, м’язах, хрящах. Проникає в амнеотичну рідину, молоко.

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування грудю: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молозі, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування грудю через потенційний ризик артропатії. Артропатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях.

Ниркові хвороби: дозу гатіфлоксацину необхідно зменшувати у пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 400 мг 3 рази на тиждень.

Побічні ефекти

Часті: зазвичай добре переноситься.

Рідкі – вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, занепокоєння, сонливість, погані сновидення), фототоксичність; тендовагініти; артропатія; алергічні реакції (висипки на шкірі).

Поодинокі: розрив Ахіллова сухожилля; кристалурія; вплив на кров (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія)

Медикаментозні взаємодії

Оскільки гатіфлоксацин потенційно може подовжувати інтервал QT його не призначають пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати. Не слід поєднувати з препаратами, які мають такий самий ефект (астемізол, терфенадін, ерітроміцин, фентамідін, фенотіазини, трицикличні антидепресанти).

Сукральфат: знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв’язування з солями алюмінію, які містять сукральфат.
Антациди (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність

Пробенецид: взаємодіє з гатіфлоксацином під час каналевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації ципрофлоксацину в плазмі крові на 50,0%

Вітаміни і мінерали, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, запізь: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію.

Мексілетин: фторхінолони можуть пригнічувати цитохром P450 1A2, що призводить до підвищення концентрації мексілетину.

Варфарін: були клінічні повідомлення про посилення антикоагулянтного ефекту варфаріну.

Протипоказання
Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю.

Моніторинг
Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.

Симптоми, серйозних побічних реакцій
– Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів
– Висипка на шкірі, кропивниця
– Діарея
– Пожовтіння шкіри та склер
– Тривога, депресія

ЕТІОНАМІД (Eto)
ПРОТІОНАМІД (Pto)

КЛАС: ГРУПА КАРБОТІОНАМІДІВ, ДЕРІВАТ ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм
Має бактеріостатичну дію: тіамід ізонікотинової кислоти, тому за структурою та антибактеріальними властивостями близький до ізоніазиду; менш активний, ніж ізоніазид щодо збудників туберкульозу, виявляє дію на штами МБТ, резистентних до ізоніазиду; механізм дії пов’язаний з блокадою синтезу міколевої кислоти у МБТ, тому діє туберкулостатично; мінімальна пригнічувальна концентрація відносно збудників туберкульозу становить 0,6 мг/л; під час лікування туберкулостатична активність препарату змінюється: метаболізується в печінці до S-оксиду, який сам може виявляти туберкулостатичну активність; виводиться з сечею та фекаліями; T1/2 — 2 — 3 год.

Форма випуску та дозування
Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,25 г. Слід приймати разом з їжею, запиваючи невеликою кількістю води. Дорослим і дітям старше 14 років призначають у початковій дозі 250 мг, 1 раз на добу; через 5 днів дозу збільшують до 500 мг на добу, ще через 5 днів — до 750-1000 мг на добу, в 3-4 прийоми. Максимальна добова доза — 1 г.

Зберігання
Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах.

Оральна абсорбція
100,0% абсорбується в шлунково-кишковому тракті, при захворюваннях цієї системи абсорбція може знижуватися.

Розподіл, пенетрація в СМР
Добре розподіляється в тканинах організму: концентрація в крові і тканинах приблизно однакова, дуже добре проникає в СМР (визначають 80-100,0% препарату від його концентрації в сироватці, при менінгітах концентрація підвищується).

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування груддю: безпечність класу С. На тваринних моделях доведена тератогенність. При годуванні груддю у немовлят можуть спостерігатися побічні ефекти, властиві для етіонаміду.

Ниркові хвороби: дозу етіонаміду необхідно помірно зменшити в пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 250 мг/день щоденно або 500 мг щоденно.

Хвороби печінки: не призначають пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки.

Порфірія: не застосовують у хворих з порфірією.

Побічні реакції
Часті: шлунково-кишковий тракт — стоматит, гіперсалівація, металевий присмак у роті, зменшення апетиту, біль у животі, нудота, блювання, діарея, порушення функції печінки, анорексія, зменшення маси тіла. Побічні
реакції дозозалежні. Половина пацієнтів не пререносять дозу 1 г. Зменшити шлунково-кишкові побічні реакції можна за рахунок зменшення дози. Рідкі: ЦНС та периферична нервова система — неврит, головний біль, слабкість, психоз; ендокринна система — гіпоглікемія, гіпотиреоїдизм. 

Протипоказання Гіперчувствість до етіонаміду. 

Моніторинг Офтальмологічне обстеження перед призначенням препарату та періодично протягом його прийому. 

Симптоми, серйозних побічних реакцій – Будь-які порушення зору: біль, зниження зору, порушення сприйняття кольору. 
– Заніміння кінцівок, парестезії 
– Депресія або агресивність 
– Іктеричність шкіри 
– Темна сеча 
– Нудота, блювота 
– Головокружіння 

КАНАМІЦИН (km) 

КЛАС: АМІНОГЛІКОЗИДИ 

Активність у відношенні МВТ, механізм дії та метаболізм Бактерицидний препарат: інгібувати синтез білку шляхом порушення пептидної функції; менш ефективний в кислому середовищі та внутрішньоклітинному; інгібувати транслокацію пептід-тРНК та синтез білку, не метаболізуватися в печінці; виводиться в незмінному вигляді нирками. 

Розподілення Розподіляється в позаклітинній рідині, високі концентрації визначають в абсцесах, асцитичній, перикардіальній, плевральній, синовіальній, перитоніальній рідинах, лімфі. Майже не проникає в жовч, бронхіальний секрет, мокротиння. 

ОРМ Автор фармацевтичної підгрупи: 

Форма випуску та дозування Порошок для приготування ін'єкційного розчину, флакони 1,0 г № 1, 50, 500; розчин для ін'єкцій 500 мг, ампули 2 мл № 10. Дозування 15 мг/кг на добу. 

Зберігання Зберігають при кімнатній температурі, розведений розчин необхідно використовують в той же день. 

Оральна абсорбція Немає оральної абсорбції. 

Розподіл, пенетрація в СМР Проникає в СМР тільки при менінгітах. 

Спеціальні ситуації 

Вагітність/годування груддю: безпечність класу D. Дані про уроджені дефекти при призначення канаміцину відсутні. 

Ниркові хвороби: застосовують з обережністю. У пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг річної дози препарату в крові. Зміна інтервалу призначення (12–15 мг на кг маси тіла 2 або 3 рази на тиждень) рекомендується, якщо кліренс креатиніну становить менше 30 мл на хвилину або пацієнт знаходиться на гемодіалізі. 

Ниркові хвороби: викликати гепатотоксичні реакції. Безпечний при тяжких захворюваннях печінки. Проте в цих випадках препарат слід призначати в обачку — в деяких пацієнтів хвороба може швидко прогресувати з гепатorenальним синдромом. 

Побічні реакції Часті: біль в місті ін'єкції, протеїнурія, гіпокаліємія, гіпомагнеземія. Рідкі: вестібулоотоксичність (зниження слуху дозозалежно від кумулятивної); реакції, які підвищуються при нирковій недостатності, зміни можуть бути незворотними, нефротоксичність (дозозалежне
### Медикаментозні взаємодії

**Салуретики** (буметадін, фурасемід, етакрілова кислота). Сумісне призначення з аміноглікозидами може призвести до кумуляції ототоксичноності.

Ототоксичність дозозалежна і може посилюватися при нирковій недостатності, часто незворотних процесах. Уникніть сумісного призначення з ксенобіотиками, що можуть призвести до респіраторного дістресу.

**Сумісне призначення з аміноглікозидами** може призвести до кумуляції ототоксичноності.

**Недеполяризуючі міорелаксанти** (тубокурарін, галамін триетіодид): можливо посилення дії недеполяризуючих міорелаксантів, що може призвести до респіраторного дістресу.

**Нефротоксичні препарати** (амфотеріцин В): додаткова нефротоксичність.

**Пеніциліни** іn vitro інактивація. Не змішувайте перед введенням.

### Протипоказання

- **Вагітність**.
- **Гіперчутливість до аміноглікозидів**.
- Обережно застосовувати у хворих з захворюваннями нирок, печінки та ураженням вестибулярного апарату та слуху.

### Моніторинг

- Щомісячне визначення рівня креатиніну і натрію у пацієнтів з низьким ризиком побічних реакцій (молодий вік, відсутність супутніх захворювань).
- 2–4 рази на місяць у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій (похилій вік, діабет, ВІЛ-інфекція, ниркова недостатність). Якщо визначають низький рівень натрію, необхідно визначати рівень магнію і кальцію. Аудіометрію на початку лікування і щомісячно проводять у пацієнтів з високим ризиком.

### Симптоми, серйозних побічних реакцій

- Порушення слуху
- Запаморочення
- Висипка на шкірі, набряк Квінке
- Порушення дихання
- Зменшення сечовиділення
- Набряк, біль, почервоніння в місці ін'єкції
- М'язова слабкість, посмикування або скорочення м'язів

### КАПРЕОМІЦИН (Сm)

**КЛАС:** ЦИКЛІЧНІ ПОЛІПЕПТИДИ

**Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм**

Бактерицидний препарат: капреоміцин має іншу хімічну структуру, ніж аміноглікозиди, але механізм антибактеріальної дії схожий. Поліпептиди інгібують транслокацію пептід-тРНК та синтез білку.

Не має перехресної резистентності з аміноглікозидами. 50–60% препарату екскретується шляхом клубочкової фільтрації, у невеликих кількостях — з жовчю.

**Форма випуску та дозування**

Капреоміцин сульфат, стерильний білий порошок для приготування розчину для ін'єкцій по 1 г у флаконах.

Дозування: 15–20 мг/кг на добу. Звичайна доза 1 г щоденно.

Якщо необхідно, можливе призначення у вказаній дозі 2 або 3 рази на тиждень протягом фази подовження з моніторингом побічних ефектів.

**Зберігання**

Після розведення розчин зберігають не більше 24 год у холодильнику.

**Оральна абсорбція**

Немає оральної абсорбції. Внутрішньов'язева абсорбція може бути сповільнена, якщо препарат вводити в одні і те ж саме місце.

**Розподіл, penetрація в СМР**

Гронікає в СМР тільки при менінгітах.

**Спеціальні ситуації**

**Вагітність/годування груддю:** При прийомі капреоміцину спостерігалась менша кількість випадків ототоксичноності, ніж при застосуванні аміноглікозидів, немає даних про вплив капреоміцину на орган слуху у плода.

Категорія С. Досліди на тваринах показали тератогенний вплив препарату ("хвилясті ребра", коли призначали дозу, яка перевищувала терапевтичну дозу людини в 3,5 рази). Не призначати при вагітності. Концентрація у грудному молоці невідома.
Ниркові хвороби: застосовувати з обережністю. У пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг рівню препарату в крові. Зміна інтервалу призначення (12–15 mg на кг маси тіла 2 або 3 рази на тиждень) рекомендується, якщо кінцерес креатиніну становить менше 30 ml на хвилі або пацієнт знаходиться на гемодіалізі.

Хвороби печінки: не викликає гепатотоксичних реакцій. Безпечний при тяжких захворюваннях печінки. Проте, в цих випадках препарат слід призначати з обережністю — в деяких пацієнтів хвороба може швидко прогрізвати з гепаторенальним синдромом.

Побічні реакції
- Часті: нефротоксичність (20–25%), канальцева дисфункція, азотемія, протеїнурія, кропив'янка або дрібнопухирчаста висипка на шкірі.
- Рідкі: ототоксичність, електролітні порушення (зменшення рівня кальцію, магнію та калію у крові); біль, затвердіння та стерильні абсцеси в місцях ін'єкції.

Медикаментозні взаємодії
- Уникати поєднання з недеполяризуючими міорелаксантами. Якщо поєднання капреоміцину з недеполяризіючим міорелаксантом необхідне, то призначати міорелаксант необхідно з мінімальної дози та контролювати нервово-м’язову функцію. Уникати сумісного застосування з іншими нефро- або ототоксичними препаратами. Нервово-м’язова блокада спостерігалась при сумісному застосуванні інших поліпептидних антибіотиків з недеполяризуючими міорелаксантами, але повідомлень про поєднане застосування цих засобів з капреоміцином не було.

Протипоказання
- Пацієнти з гіперчутливістю до капреоміцину. Обережно застосовувати у хворих з захворюваннями нирок та ураженням вестибулярного апарату та слуху.

Моніторинг
- Щомісячне визначення рівня креатиніну і натрію у пацієнтів з низьким ризиком побічних реакцій (молодий вік, відсутність супутніх захворювань), 2–4 рази на місяць у пацієнтів з високим ризиком побічних реакцій (похилий вік, діабет, ВІЛ-інфекція, ниркова недостатність). Якщо визначають низький рівень натрію, необхідно визначати рівень магнію і кальцію. Електролітний дисбаланс більш виражений при призначенні капреоміцину, ніж при призначенні інших ін’єкційних препаратів.

Симптоми, серйозних побічних реакцій
- Висипка на шкірі
- Зменшення сечовиділення
- Лихоманка або гіпотермія
- Порушення дихання
- Порушення або скорочення м’язів
- Набряк, біль, почервоніння в місці ін’єкції

КЛОФАЗИМІН (Cfz)

КЛАС: АМІНОГЛІКОЗІДИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм
- Має бактериостатичну дію по відношенню до M. leprae, активний in vitro проти M. tuberculosis. Клінічна ефективність проти M. tuberculosis не доведена в рандомізованих дослідженнях. Клофазимін зв’язується з ДНК МБТ і тормозить розмноження МБТ.

Доля препарату, що не абсорбується в кишечнику, виводиться з калом, решта — з жовчю. Невелика кількість препарату виводиться з сечею.

Форма випуску та дозування
- Капсули (50 та 100 mg).
- Клофазам приймають внутрішньо (перорально), обов’язково разом з іншими ПТП. Доза клофазаму для дорослих — 100 мг один раз на добу, для дітей (з масою тіла більше 50 кг) — 1 мг/кг маси тіла на добу. Препарат слід приймати під час або безпосередньо після прийому їжі, бажано запивати молоком.

Зберігання
- Зберігається при температурі не нижче 30 °C в герметичній упаковці.

Оральна абсорбція
- 20–70% абсорбується через шлунково-кишковий тракт.

Розподіл, пенетрація в СМР
- Добре розподіляється в жировій тканині, ретикулентоденіальній системі, проникає в макрофаги. Високі концентрації препарату знаходять в черев-
них лимфатичних вузлах, жировій тканині, наднирниках, печінці, легенях, в жовчному міхурі, жовчі та селезінці.

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування груддю: безпечність класу С. В дослідженнях на тваринах доведена тератогеність (уповільнення остеофікації нижньої щелепи плода). Проникає через плаценту і виділяється з молоком. Не рекомендується під час годування груддю.

Ниркові хвороби: звичайна доза.

Хвороби печінки: дозу припалахтовують залежно від ступеня печінкової недостатності.

Побічні реакції

Часті: іхтіоз, сухість шкіри, червонов-коричневе забарвлення шкіри, рогівки, сітківки та сечі; анорексія та болі у животі.

Медикаментозні взаємодії

Може знижувати абсорбцію рифампіцину. Ізоніазид підвищує концентрацію клофазіму в плазмі та сечі, знижує концентрацію в шкірі. Прийом клофазіму з апельсиновим соком знижує його біодоступність.

Протипоказання

Вагітність.

Тяжка печінкова недостатність.

Гіперчутливість до клофазіму.

Моніторинг

Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.

Симптоми, серйозних побічних реакцій

– Нудота та блювота
– Біль у животі/Викликається накопиченням кристалів препарату і може симулювати гострий живіт.

**ЛЕВОФЛОКСАЦИН (Lfx)**

**КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ**

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм

Має бактерицидну дію у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Вдвічі активніший у відношенні МБТ ніж офлоксацин. 87,0% виводиться в незмінному вигляді із організму нирками протягом 48 годин, незначна частина метаболізується в печінці.

Форма випуску та дозування

Таблетки 250 мг, 500 мг № 10, 100, 1000; розчин для інфузій 500 мг флакони 50 мл, 100 мл, 200 мл № 1. Мінімальна доза 0,5 г, максимальна — 1г на добу за один прийом. Препарат застосовують як усередину, так і внутрішньовенно.

Зберігання

Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах

Оральна абсорбція

Швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті (96,0%). Протягом 4 годин не приймати з лікарськими засобами, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат. Немає взаємодії з молоком і молочними продуктами, кальцієм.

Розподіл, пенетрація в СМР

Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. Високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечо-статевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, шкірі, жовчі, сечі, мокротні, жировій тканині, м’язах, костях, хрящах. 30–50,0% препарату від його концентрації в плазмі визначають в СМР при менінгітах.

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування груддю: безпечність класу С. Концентрація препарatu в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенційний ризик артропатії. Артропатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях.

Ниркові хвороби: дозу левофлоксацину необхідно зменшувати в пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 750–1000 мг 3 рази на тиждень.

Побічні реакції

Часті: зазвичай добре переноситься.

Рідкі — вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння), фототоксичність; алергічні реакції (висипки на шкірі).

Поодинокі: пролонгація QT інтервалу, розрив Ахіллова сухожилля; кристалурія; вплив на кров (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія), периферична нейропатія.

Медикаментозні взаємодії

Оскільки левофлоксацин може подовжувати інтервал QT його не призначають пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати. Не слід поєднувати з препаратами, які мають такий самий ефект (астемізол, терфенадін, ерітроміцин, фентамідін, трициклічні антидепресанти).
Сукральфат: знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язування з солями алюмінію, які містять сукральфат.
Антациди (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозі): зв'язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність.
Пробенецид: взаємодіє з фторхінолонами під час каналцевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації левофлоксацину в плазмі крові на 50,0%.
Вітаміни і мінерали, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію.
Мексілетин: фторхінолони можуть пригнічувати цитохром P450 1A2, що призводить до підвищення концентрації мексілетину.
Варфарін: були клінічні повідомлення про посилення антикоагулянтного ефекту варфаріну.

Протипоказання
Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування груддю, пролонгація QT інтервалу.

Моніторинг
Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.

Симптоми, серйозних побічних реакцій
– Біль, набряк, розрив сухожиль, м’язів
– Висипка на шкірі, кропивниця
– Діарея
– Пожовтіння шкіри та склер
– Тривога, депресія

МОКСИФЛОКСАЦИН (Mfx)
КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм
Має бактерицидну дію у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідає за синтез бактеріальної ДНК. Немає перехресної резистентності з іншими ПТП. Має неповну перехресну резистентність із офлоксацином. 45,0% виводиться в незмінному вигляді із організму (20,0%) та з фекаліями (25,0%). Метаболізм в печінці не залучує систему цитохромів.

Форма випуску та дозування
Таблетки 400 мг № 5, розчин для інфузій 400 мг флакони 250 мл. Доза препарату незалежно від ваги становить 0,4 г на добу за один прийом.

Зберігання
Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних контейнерах, захищених від світла.

Оральна абсорбція
Швидко абсорбується в шлунково-кишковому тракті (90,0%).

Розподіл, пенетрація в СМР
Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в назальному та бронхіальному секретах, слизової оболонки синусів, шкіри та підшкірній клітковині, в скелетних м’язах.

Спеціальні ситуації
Вагітність/годування груддю: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенційний ризик артропатії. Артропатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. Ниркові хвороби: не потребує прилаштування дози у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Побічні реакції
Часті: зазвичай добре переноситься.
Рідкі — вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, зморщення, сонливість, погані сновидіння), фототоксичність; алергічні реакції (висипки на шкірі).
Поодинокі: пролонгація QT інтервалу.

Медикаментозні взаємодії
Осікі хлорамфеніколу потенційно може подовжувати інтервал QT його не призначають пацієнтам, які отримують антиаритмічні препарати. Не слід поєднувати з препаратами, які мають такий самий ефект (астемізол, терфенадін, еритроміцин, фентамідін, фенотіазіни, трициклічні антидепресанти).
Сукральфат: знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв’язування з солями алюмінію, які містять сукральфат.
Антациди (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв’язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність

Вітаміни і мінерали, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію.

Протипоказання
Індивідуальна підвищена чутливість до препарatu, вагітність, годування груддю, подовження QT інтервалу.

Моніторинг
Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.

Симптоми, серйозних побічних реакцій
– Біль, набряк, розрив сухожиль, м’язів
– Висипка на шкірі, кропивниця
– Діарея, пожовтіння шкіри та склер
– Тривога, депресія

ОФЛОКСАЦИН (Оfx)

КЛАС: ФТОРХІНОЛОНИ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм
Має бактерицидну дію у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Має повну перекресну резистентність із ципрофлоксацином і високу вірогідність перекресної резистентності з моксифлоксацином та гатіфлоксацином.

60–80,0% виводиться із організму в незмінному вигляді нирками протягом 24–48 годин, метаболізується в печінці, метаболіти мають помірну антибактеріальну активність.

Форма випуску та дозування
Таблетки 200 мг, 400 мг, 800 мг № 5, 10, 100, 1000; капсули 200 мг № 10, 100; розчин для інфузій 0,2% флакони 100 мл, 200 мл.
Мінімальна доза 600 мг, максимальна — 800 мг.

Зберігання
Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) в герметичних флаконах з захищення від світла.

Оральна абсорбція
Добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті (90–98,0%). Абсорбція знижується після прийому їжі. Необхідно приймати за 2 години до вживання молочних продуктів, антацидів та інших медикаментів, які містять залізо, магній, вітаміни, діданозін, сукральфат.

Розподіл, пенетрація в СМР
Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечо-статевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, сечі, мокротинні, жовчі, шкірі, жирові тканини, м’язах, костях, хрящах. Проникає через плаценту та в грудне молоко.

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування груддю: безпечність класу С. Концентрація препарату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування груддю через потенційний ризик артропатії. Артропатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях.

Ниркові хвороби: дозу офлоксацину необхідно зменшувати в пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо клеренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 600–800 мг 3 рази на тиждень.

Побічні реакції
Часті: зазвичай добре переноситься.
Рідкі — вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея); вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані сновидіння), алергічні реакції (висипки на шкірі).
Поодинокі: фототоксичність, розрив Ахіпелова сухожилля, периферична нейропатія.

Медикаментозні взаємодії

Сукральфат: знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв’язування з солями алюмінію, які містять сукральфат.
Антациди (магній, алюміній, кальцій, алюмінієво-магнієвий комплекс, що міститься в діданозіні): зв’язується з фторхінолонами, що знижує їх абсорбцію та клінічну ефективність
Пробенецид: взаємодіє з фторхінолонами під час канальцевої секреції, що може приводити до підвищення концентрації офлоксацину в плазмі крові на 50,0%
Вітаміни і мінерали, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Протипоказання</th>
<th>Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування грудю.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Моніторинг</td>
<td>Не потребує спеціального лабораторного моніторингу.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Симптоми, серйозних побічних реакцій | – Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів
– Висипка на шкірі, кропивниця
– Діарея
– Пожовтіння шкіри та склер
– Тревога, депресія |
| Моніторинг | Біль, набряк, розрив сухожиль, м'язів
– Висипка на шкірі, кропивниця
– Діарея
– Пожовтіння шкіри та склер
– Тревога, депресія |

### ПАРААМІНОСАЛІЦИЛОВА КИСЛОТА (PAS)

**Клас:** САЛІЦИЛОВА КИСЛОТА

**Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм**

Має бактеріостатичну дію: є структурним аналогом амінобензойної кислоти; гальмує синтез фолієвої кислоти, що порушує синтез компоненту бактеріальної стінки мікобактерій; бактеріостатичний ефект опосередковується тільки при відношенні до мікобактерій людського типу; практично не діє на МБТ бичачого і пташиного типу, слабко діє на МБТ, розташовані внутрішньоклітинно; чутливі штами МБТ гальмує в концентрації 0,5–2,0 мкг/мл; при затриманні швидкого розвитку медикаментозної резистентності при монотерапії; при комбінованому застосуванні резистентність не розвивається; не має перекресної медикаментозної резистентності з іншими ПТП; затримує розвиток резистентності МБТ до ізоніазиду і стрептоміціну.

**Форма випуску та дозування**

Гранули кишковорозчинні по 100 г (80 г); гранули, вкриті оболонкою, кишковорозчинні, 0,8 г/1 г по 4 г або 100 г у пакетах; р-н для інфузій 3% по 100 мл, 200 мл, 400 мл у фл.

Приймають через півгодини чи 1 год після їжі, запиваючи молоком або мінеральною водою; звичайно використовується в дозі 150 мг/кг маси тіла щоденно за один чи 2–3 прийоми в рівних дозах; середня доза 8–12 г/добу; застосування ПАСК в 2–3 прийоми використовують тільки при поганій переносимості препарату; при в/в введенні для попередження виникнення побічних реакцій збоку ШКТ необхідно дотримуватись наступних правил: при першому введенні ПАСК вводять в/в повільно (60 крапель за 1 хв) в половинній дозі (не більше 200 мл — 6 г); в наступні призначення вводять повну дозу в один прийом 12–8 г (400–300 мл) повільно (60 крапель за 1 хв); тривалість в/в крапельного введення повної дози ПАСК 400 мл (12 г) — 1–1,5 год (але не менше 1 год).

**Зберігання**

Зберігають при t° 8°С — 15°С; термін придатності — 1 рік.

**Оральна абсорбція**

60–65,0% абсорбується в шлунково-кишковому тракті.

**Розподіл, пенетрація в СМР**

Розподіляється в перитонеальні, плевральні, синовіальні рідини. Погано проникає в СМР (визначають 10-15,0% препарату від його концентрації в сироватці).

**Спеціальні ситуації**

**Вагітність/годування грудю:** безпечність класу С. Уроджені вади у дітей виявляли при прийомі ПАСК в перший триместр. У високій концентрації проникає в грудне молоко.

**Ниркові хвороби:** не потребує прилаштування дози при нирковій недостатності. Проте, ПАСК може посилювати ацидоз, пов’язаний з нирковою недостатністю. Не призначають препарат пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, обумовлений нирковою недостатністю.

**Побічні реакції**

Часті: ШКТ — погіршення або втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, рідкі випорожнення, закріп; АР (кропивниця, пурпура, енантема, пропасниця, біль в суглобах, астматичні явища, еозинофілія); Рідкі: біль та збільшення розміру печінки; вказані явища, як правило, зникають при зменшенні дози або короткочасному припиненні введення препарату, вони менш виражені при правильному триразовому регулярному харчуванні;

**Поодинокі:** можлива поява гематом та флебітів.
Медикаментозні взаємодії

Дігоксин: можливо зниження абсорбції дігоксину.
Ізоніазид: підвищення концентрації ізоніазиду в крові через зниження його ацетиляції в печінці.
Етіонамід: підвищує частоту гепатотоксичних реакцій, що потребує моніторингу ферментів печінки; гіпотиреоїдизм при поєднаному призначеннях.

Протипоказання
Непереносимість аспірину. Тяжка ниркова недостатність.

Моніторинг
Проводять моніторинг ТТГ, електролітів і функції печінки.

Симптоми, серйозних побічних реакцій
– Висипка на шкірі, кропивниця
– Біль у животі, нудота, блювота
– Знедужання
– Втрата апетиту
– Чорні випорожнення

ЦИКЛОСЕРИН (Cs)

КЛАС: АНАЛОГ D–АЛАНІНУ

Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм
Має бактеріостатическую дію: конкурентно здатно блокує ферменти, з'єднується з аланіном в аланіл-аланін дипептид, основного компоненту клітинної стінки мікобактерії. Не має перехресної резистентності з іншими ПТП. 60–70% виводиться в незмінному вигляді через шлунок, мікробної фільтрації: невелика кількість виводиться з фекаліями; невелика кількість метаболізується.

Форма випуску та дозування
Капсули (250 мг) 10–15 мг/кг щоденно (max 1000 мг), зазвичай 500–750 мг на добу дають в два прийоми. Припускають тільки при втратах: 0,25 г 2–3 рази на добу, 0,5 г 2 рази на добу, 0,75 г 1 раз на добу, але не більше 1 г за добу.

Зберігання
Зберігають при кімнатній температурі (15–250 С) в герметичних контейнерах.

Оральна абсорбція
Помірно знижується після прийому їжі (краще приймати на порожній шлунок); 70–90,0% абсорбується.

Розподіл, пенетрація в СМР
Добре розподіляється в тканинах організму: в бронхо-альвеолярну рідину, жовч, асцитичну, плевральну, синовіальну рідину, лімфу, мокротиння. Дуже добре проникає в СМР (визначають 80–100,0% препарату від його концентрації в сироватці, при менінгітах концентрація підвищується).

Спеціальні ситуації

Вагітність/годування груддю: безпечність класу C. Годування груддю з додаванням вітаміну B6 немовлят не встановлено.

Ниркові хвороби: дозу циклосерину необхідно зменшити в пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв., рекомендована доза 250 мг/день щоденно, або 500 мг 3 рази на тиждень. Доцільність дозування 250 мг/добу не встановлена. Необхідно суворо моніторувати побічні реакції для виявлення ознак нейротоксичності; при можливості визначати концентрацію препарату в сироватці крові та при необхідності корегувати дозу.

Побічні реакції
Часті: неврологічні та психіатричні розлади, головний біль, розлади сну, сонливість, галюцинації, агресивність, трендор, запалення яєць, біль в різних кінцівках.
Рідкі: розлади зору; висипання на шкірі; нечутливість, гіперестезії або відчуття жару в голові та нижніх кінцівках.
Поодинокі: епілептиформні напади, сучасні випадки.

Медикаментозні взаємодії

Етіонамід: посилення негативної дії на нервову систему.
Фенілтоїн: може збільшувати концентрацію фенілтоїну. Токсичний ефект в поєднанні з алкоголем, збільшується ризик появи епілептиформних нападів.

Протипоказання
Гіперчувствівсть до циклосерину.
Епілепсія.

237
<table>
<thead>
<tr>
<th>Моніторинг</th>
<th>Визначення препарату в крові, моніторування та встановлення оптимальної дози (не вище ніж 30 мг/мл).</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Симптоми, серйозних побічних реакцій | – Судоми  
– Розлади мовлення  
– Депресія або думки про самогубство  
– Сонливість, сплутаність свідомості або втрата пам'яті  
– Особистісні розлади, такі як агресивна поведінка  
– Висип чи кропивниця  
– Головний біль |

### ЦИПРОФЛОКСАЦИН (Cfx)

**КЛАС:** ФТОРХІНОЛОНИ

| Активність у відношенні МБТ, механізм дії та метаболізм | Має бактерицидну дію у відношенні МБТ: блокує субодиницю А ДНК-гірази, яка відповідальна за синтез бактеріальної ДНК. Немає перехресної резистентності з іншими ПТП. Проте, має повну перехресну резистентність із офлоксацином і високу вірогідність перехресної резистентності з моксифлокаціном та гатіфлокаціном. Виводиться із організму переважно нирками, 1/3 препарату метаболізується в печінці, виділяється з жовчю та слизовою оболонкою кишечнику. |

| Форма випуску та дозування | Таблетки 250 мг № 10, 14, 30; табл. 500 мг № 5, 10, 14, 30; табл. 750 мг № 10, 30; табл. 1 г № 5; розчин для інфузій 100 мг — 50 мл, 200 мг — 100 мл, ампули 10 мл № 5. Мінімальна доза 1000 мг, максимальна — 1500 мг. Препарат застосовують як усередину, так і внутрішньовенно. |

| Зберігання | Зберігають при кімнатній температурі (15-25 С) |

| Оральна абсорбція | Добре абсорбується в шлунково-кишковому тракті (70–85,0%). Абсорбція знижується після прийому їжі. Необхідно приймати за 2 години до вживання молочних продуктів, антацидів та інших медикаментів, які містять залізо, магній, цинк, вітаміни, діданозін, сукральфат. |

| Розподіл, пенетрація в СМР | Добре проникає в більшість рідин та тканин організму, в СМР. В високих концентраціях накопичується в нирках, жовчному міхурі, органах сечо-статевої системи, печінці, легенях, простаті, фагоцитах, сечі, мокротиння, жовчі, шкірі, жирові тканини, жирові, м'язах, костях, хрящах. Пенетрація в СМР складає 5–10,0% від концентрації крові, при менінгітах — 50–90,0%. |

| Спеціальні ситуації | Вагітність/годування груддю: безпечність класу С. Концентрація препа-рату в амніотичній рідині, молоці, майже така, як в крові. Не рекомендується під час годування грудю через потенційний ризик артропатії. Артропатія з ерозією хрящів встановлена на тваринних моделях. |

| Побічні реакції | Часті: вплив на шлунково-кишковий тракт (нудота, блювота, діарея. Рідкі — псевдомембраниозний коліт), незначне транзиторне підвищення АЛТ; вплив на ЦНС (головний біль, запаморочення, сонливість, погані снови, поява відчутті втоми, рідко — галюцинації, психоз, епілептиформні напади); фототоксичність; тендовагініти; артропатія; алергічні реакції (виписки на шкірі). |

| Медикаментозні взаємодії | Сукральфат: знижує абсорбцію фторхінолонів за рахунок зв'язку з іонами алюмінію, кальцію, магнію, які містяться в сукральфаті. |

---

**Note:** The above information is based on the assumption that the document is an extract of a pharmaceutical guide. The names and dosages are specific to the context provided, and the information should be used under the guidance of a healthcare professional.
| Вітаміни і мінерали, які містять дівалентні та тривалентні катіони, такі як цинк, залізо: формують комплекс з фторхінолонами та знижують їх абсорбцію. |
| Мексілетин: фторхінолони можуть пригнічувати цитохром P450 1A2, що призводить до підвищення концентрації мексілетину. |
| Варфарін: були клінічні повідомлення про посилення антикоагулянтного ефекту варфаріну. |

| Протипоказання | Індивідуальна підвищена чутливість до препарату, вагітність, годування грудю. |
| Моніторинг | Не потребує спеціального лабораторного моніторингу. |
| Симптоми, серйозних побічних реакцій | – Біль, набряк, розрив сухожил, м’язів |
| | – Біль в суглобах |
| | – Висипка на шкірі, кропивниця |
| | – Порушення дихання |
| | – Діарея |
| | – Пожовтіння шкіри та склер |
| | – Тривога, депресія |
Додаток 2
Дозування антимікобактеріальних препаратів відповідно до маси тіла для лікування мультирезистентного туберкульозу

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат, доза у одиниці випуску</th>
<th>Маса тіла</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>&lt; 33 кг</td>
</tr>
</tbody>
</table>

1 група: протитуберкульозні препарати I ряду для перорального застосування

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Доза</th>
<th>Маса тіла</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ізоніазид (H) (100, 300 мг)</td>
<td>4–6 мг/кг щоденно або 8–12 мг/кг 3 рази на тиждень</td>
<td>200–300 мг щоденно або 450–600 мг 3 рази на тиждень</td>
</tr>
<tr>
<td>Рифампіцин (R) (150, 300 мг)</td>
<td>10–20 мг/кг щоденно</td>
<td>450–600 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Етамбутол (E) (100, 400 мг)</td>
<td>25 мг/кг щоденно</td>
<td>800–1200 мг</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2 група: ін'єкційні протитуберкульозні препарати

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Доза</th>
<th>Маса тіла</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Стрепоміцин (S) (1 г)</td>
<td>15–20 мг/кг щоденно</td>
<td>500–750 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Канаміцин (Km) (1 г)</td>
<td>15–20 мг/кг щоденно</td>
<td>500–750 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Амікацин (Am) (1 г)</td>
<td>15–20 мг/кг щоденно</td>
<td>500–750 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Капронаміцин (Cm) (1 г)</td>
<td>15–20 мг/кг щоденно</td>
<td>500–750 мг</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3 групи: фторхінолони

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Доза</th>
<th>Маса тіла</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)</td>
<td>15–20 мг/кг щоденно</td>
<td>800 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Левофлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)</td>
<td>7,5–10 мг/кг щоденно</td>
<td>750 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)</td>
<td>7,5–10 мг/кг щоденно</td>
<td>400 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)</td>
<td>7,5–10 мг/кг щоденно</td>
<td>400 мг</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4 група: бактеріостатичні протитуберкульозні препарати II ряду

<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат</th>
<th>Доза</th>
<th>Маса тіла</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Етіонамід (Eto) (250 мг)</td>
<td>10–15 мг/кг щоденно</td>
<td>500 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Протіонамід (Pto) (250 мг)</td>
<td>10–15 мг/кг щоденно</td>
<td>500 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Циклосерин (Cs) (250 мг)</td>
<td>10–15 мг/кг щоденно</td>
<td>500 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)</td>
<td>10–15 мг/кг щоденно</td>
<td>600 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)</td>
<td>150 мг/кг щоденно</td>
<td>8 г</td>
</tr>
<tr>
<td>Натрієва сіль пара-аміносаліцилової кислоти</td>
<td>Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Тіоацетазон (Th)</td>
<td>150 мг для дорослих</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

240
<table>
<thead>
<tr>
<th>Препарат, доза у одиниці випуску</th>
<th>Маса тіла</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>&lt; 33 кг</td>
</tr>
<tr>
<td>Клофазимін (Cfz)</td>
<td>100–300 мг</td>
</tr>
<tr>
<td>Амоксициллін клавуланова кислота (Amx/Clv)</td>
<td>875–125 мг двічі на день або 500/125 мг трічі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування.</td>
</tr>
<tr>
<td>Кларитроміцин (Clr)</td>
<td>500 мг для дорослих двічі на день</td>
</tr>
<tr>
<td>Лінезолід (Lzd)</td>
<td>600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4–6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на мультирезистентний туберкульоз)**

Коментар робочої групи:
Дози Левофлоксацину для 51–70 кг і >70 кг в УКПМД «Туберкульоз» були приведені у відповідність до оновленого документу ВООЗ «Guidelines for the programmatic management of drug–resistant tuberculosis» 2011 року.
16. Література (2006 р.)


35. Anand AC, Patnaik PK, Bhalla VP, Chaudhary R et al. Massive lower intestinal bleeding: a decade of experience. Tropical Gastroenterology 2Q85/22(5)|\i{i}iQ.


83. Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for tuberculosis. The Cochrane Library 2001;(4).


103. Tokars JI, McKinley GF, Otten J, Woodley C et al. Use and efficacy of tuberculosis infection control practices at hospitals with previous outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis. Infection Control & Hospital Epidemiology 2001;22(7):449–455.


130. Lardizabal DV, Roxas AA. Dexamethasone as adjunctive therapy in adult patients with probable tuberculous meningitis stage II and III: an open randomized controlled trial. The Philippine Journal of Neurology 1998;4:2–11.


156. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town; an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. South African Medical Journal 1959;33:810–817.


162. Pearce SJ, Home NW. Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary? Lancet 1974;2(7881):f41–f43.


321. Hussain SF, Watura R, Cashman B, Campbell IA, Evans MR. Audit of a tuberculosis contact tracing


16.1. Література (2011 р.)

1. Anon Hospital Episode Statistics 2003: Provided data used in section 11 (Internet download)


1. NICE 117 Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, 2011
3. Desk-guide for diagnosis and management of TB in children // International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2010
5. WHO Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings, 2011
6. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2008
7. WHO Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011
8. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders, 2012
10. WHO Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test, 2011
13. Management of latent tuberculosis infection in children and adolescents: a guide for the primary care provider // New Jersey Medical School National Tuberculosis Center, 2004
14. Вакцина БЦЖ. Документ щодо позиції ВООЗ
15. Закон України від 05.07.2001 № 2586-III «Про протидію захворюванню на туберкульоз»
17. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів».
18. Наказ МОЗ України від 30.04.2009 року № 287 «Про порядок направлення на санаторне лікування хворих на туберкульоз та осіб із груп ризику»