



USAID
ВІД АМЕРИКАНСЬКОГО НАРОДУ

PATH
P O S S I B L E

ISSN 2220-5071 (Print)
ISSN 2522-1094 (Online)

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований
науково-практичний спеціалізований журнал

№ 1 (48) 2022

Asthma and allergy practice and COVID-19
Part II

Утрати потенційних років життя внаслідок
передчасної смерті у найбільших містах
України: внесок інфекційних хвороб

Методики швидкого виявлення випадків
мультирезистентного туберкульозу
та туберкульозу з розширеною
резистентністю

Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua
www.vitapol.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний
спеціалізований журнал

№ 1(48)
2022

Головний редактор В.І. Петренко

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, 1findr, Dimensions, Scilit, Lens, Microsoft Academic, Naver, BASE, Worldcat, EuroPub, Sciencegate

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

Подяка

Журнал опубліковано завдяки щирій підтримці американського народу, наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID) шляхом фінансування проєкту «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні»

Зміст журналу є відповідальністю видавця та не обов'язково збігається з точкою зору USAID чи уряду Сполучених Штатів

**Tuberculosis
Lung Diseases
HIV Infection**

ЗАСНОВАНИЙ У ТРАВНІ 2010 РОКУ
ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

КИЇВ // ПП «ІНПОЛ ЛТМ» // 2022 р.

ukrainian scientific
and practical journal

www.tubvil.com.ua

ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЕВІ ХВОРОБИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ

український рецензований науково-практичний спеціалізований журнал

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16607-5079Р від 05.05.2010 р.

Засновники

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Рекомендовано Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця

Протокол № 9 від 10.03.2022 р.

Журнал включено до Переліку
наукових фахових видань України
з медичних наук, в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів
доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії. Категорія «Б»
Наказ МОН України № 409 від 17.03.2020 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка та дизайн

Корженівська А. В.

Коректор

Теплюк В. М.

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ФОП Гордукова І.Є.
м. Кам'янець-Подільський
вул. Привокзальна, 20
(Код ЄДРПОУ 2228230489)

Підписано до друку 4.04.2022 р.
Замовлення № 0122ТЛ
Ум. друк. арк. 12,09
Формат 60×84/8
Папір офсет. Друк офсет.
Наклад — 1040 прим.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Ботнару В. (Botnaru Victor)
(Chisinau, Moldova)

Голубовська О.А. (Київ)

Грищук Л.А. (Тернопіль)

Дужий І.Д. (Суми)

Зайков С.В. (Київ)

Коваль Г.Д. (Чернівці)

Костик О.П. (Львів)

Крижанівський Д.Г. (Дніпро)

Литвиненко Н.А. (Київ)

Мацегора Н.А. (Одеса)

Норейко С.Б. (Київ)

Островський М.М.
(Івано-Франківськ)

Процюк Р.Г. (Київ)

Ракішева А.С. (Алмати, Казахстан)

Сіренко І.О. (Харків)

Степаненко В.І. (Київ)

Тарасюк О.О. (Львів)

Тодоріко Л.Д. (Чернівці)

Фланіган Т.П.
(Flanigan Timothy P.)
(Провіденс, США)

Хоффнер С.
(Hoffner Sven)
(Стокгольм, Швеція)

Шевченко О.С. (Харків)

Секретар Бондаренко Ярослава (bondarenko1yaroslava@gmail.com)

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

До друку приймаються наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікацій у цьому виданні. Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон (044) 298-00-60

E-mail: vitapol3@gmail.com

Надруковано на безкислотному папері

Передплатний індекс 49508

© Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2022
www.tubvil.com.ua

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2022
www.vitapol.com.ua

Журнал опубліковано завдяки щирій підтримці американського народу,
наданої Агентством США з міжнародного розвитку (USAID).

Зміст журналу є відповідальністю видавця та не обов'язково збігається
з точкою зору USAID чи уряду Сполучених Штатів.

ЮВІЛЕЇ

- 5 До 70-річчя Василя Івановича Петренка
To the 70th anniversary of Vasyl Ivanovych Petrenko

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

- 7 Утрати потенційних років життя внаслідок передчасної смерті у найбільших містах України: внесок інфекційних хвороб
Н.О. Рингач
Losses of potential years of life as a result of early death in the largest cities of Ukraine: contribution of infectious diseases
N.O. Rynhach

ОФІЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- 16 ПОРЯДОК організації виявлення туберкульозу та латентної туберкульозної інфекції
ALGORITHM for detecting tuberculosis and Latent tuberculosis infection
- 22 Про затвердження Стандартів охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції
Наказ Міністерства охорони здоров'я від 05.02.2021 № 189
On approval of the Health Standards for pre-exposure and post-exposure drug prevention of HIV infection
Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 05.02.2021 № 189

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 31 Результати впровадження нових методів діагностики туберкульозу серед дітей у 12 регіонах України
О. Павлова, О. Дюжева, Л. Скоклюк, Н. Жеребко, А. Барбова, Г. Дравнісе
Results of the implementation of new methods for diagnosing tuberculosis among children in 12 regions of Ukraine
O. Pavlova, O. Dyuzheva, L. Skoklyuk, N. Zherebko, A. Barbova, G. Dravnietse
- 37 Аналіз захворюваності на вперше виявлений активний позалегеновий туберкульоз в Україні та Сумській області
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, М.Ю. Шевченко, Ю.Ю. Шевченко, Н.В. Яркова
Analysis of the incidence rate for the newly registered active extrapulmonary tuberculosis in Ukraine and Sumy region
I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, M.Yu. Shevchenko, Yu.Yu. Shevchenko, N.V. Yarkova
- 44 Використання методу Xpert MTB/XDR в алгоритмі лабораторної діагностики туберкульозу для швидкого виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю в Україні
О.А. Журило, А.І. Барбова, П.С. Трофімова, С.В. Миронченко
Use of the Xpert MTB/XDR method in the algorithm of laboratory diagnosis of tuberculosis for rapid detection of cases of multir resistant tuberculosis and tuberculosis with extensively drug in Ukraine
O.A. Zhurilo, A.I. Barbova, P.S. Trophimova, S.V. Mironchenko

- 53 Рівень нейтрофільної еластази як показання до хірургічного лікування туберкульозу легень
І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.Я. Гресько, В.Я. Пак
The level of neutrophil elastase as an indication for surgical treatment of pulmonary tuberculosis
I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko, I.Ya. Gresko, V.Ya. Pak

ОГЛЯДИ

- 58 Asthma and allergy practice and COVID 19: a review. Part II
L. DuBuske, L. Todoriko, H. Koval, S. Yuriev, I. Semianiv, N. Pashkovska, O. Shevchenko
Практичні питання астми й алергії та COVID-19
Огляд літератури. Частина II
Л. ДюБаске, Л.Д. Тодоріко, Г.Д. Коваль, С.Д. Юр'єв, І.О. Сем'янів, Н.В. Пашковська, О.С. Шевченко

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 66 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу
Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків
WHO consolidated guidelines on tuberculosis
Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents
- 95 Використання альтернативних зразків в картриджах GeneXpert MTB/RIF у GeneXpert MTB/RIF Ultra для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та туберкульозу у дорослих і дітей в Україні
Use of alternative samples in GeneXpert MTB/RIF and GeneXpert MTB/RIF Ultra cartridges for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and children in Ukraine
- 101 Рекомендації щодо обмеження поширення COVID-19 у закладах охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз
Guidelines for limiting the transmission of COVID-19 in healthcare facilities providing care to TB patients

ДО УВАГИ АВТОРІВ

- 103 Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»
Submitting articles to the Journal «Tuberculosis, lung diseases, HIV infection»



До 70-річчя Василя Івановича Петренка

Дванадцятого січня 2022 року відсвяткував свій ювілей завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний редактор українського науково-практичного спеціалізованого журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» професор Василь Петренко.

Увесь професійний шлях Василя Івановича з моменту закінчення з відзнакою Київського медичного інституту (нині НМУ імені О.О. Богомольця) у 1980 р. пов'язаний з кафедрою, якою зараз керує. Тут після закінчення інституту він працював на посаді старшого лаборанта, з 1982 р. — асистента кафедри, з 1991 р. — доцента кафедри, а з 1998 р. — завідувача кафедри. В.І. Петренко виконав і захистив кандидатську (1986) і докторську (1997) дисертації.

Василь Петренко з 2010 до 2015 р. очолював медичний факультет № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

У 2007–2008 рр. Василь Іванович очолював новостворений Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам МОЗ України.

Василь Петренко має понад 300 наукових праць, 10 патентів України, є автором 7 підручників, у тому числі національного підручника «Фтизіатрія» українською, англійською та росій-

ською мовами, підручника «Педіатрія», співавтором підручника «Фтизіатрія», виданого Казахським національним медичним університетом, 2 навчально-методичних посібників «Фтизіатрія», 18 методичних рекомендацій, 5 нововведень з основних питань туберкульозу і респіраторної патології, типового навчального плану і програми підготовки магістрів медицини зі спеціальності «Фтизіатрія», навчальних програм із фтизіатрії для студентів вищих медичних закладів III–IV рівнів акредитації та типового навчального плану і програми підготовки лікарів-інтернів. Науковий авторитет Василя Івановича відображає високий індекс Гірша (Google Scholar — 11). В.І. Петренко є експертом Всесвітньої академії рейтингів наукових досліджень — QS World University Ranking (QS Global Academic Survey) та членом Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та легеневиими хворобами.

За визначні здобутки у науково-педагогічній діяльності В.І. Петренко нагороджений орденом «За заслуги» III ступеня, нагрудним знаком МОН України «Відмінник освіти України». За досягнення в підготовці лікарських кадрів, розвиток медичної науки і освіти нагороджений Грамотою Верховної Ради України, почесними грамотами Київського міського голови, Міні-

стерства освіти і науки України, комітету Червоного Хреста України, Міністерства охорони здоров'я України. Удостоєний нагород Української православної церкви — ордена святого архістратиґа Михаїла та ордена святого рівноапостольного князя Володимира Великого III ступеня. У 2014 р. Василь Петренко отримав почесне звання «Заслужений лікар України».

В.І. Петренко є членом Спеціалізованої вченої ради Д 26.003.08 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних

наук України, експертом МОЗ України за напрямом фтизіатрія і пульмонологія, членом формулярного комітету ДЕК МОЗ України, перебував на посаді головного позаштатного спеціаліста МОЗ України за напрямом фтизіатрія, пульмонологія.

Редакція українського науково-практичного спеціалізованого журналу «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція» бажає своєму головному редактору професорові Василю Івановичу Петренку міцного здоров'я та довгих років плідної професійної і громадської діяльності!



Н.О. Рингач

Інститут демографії та соціальних досліджень імені М.В. Птухи НАН України, Київ

Утрати потенційних років життя внаслідок передчасної смерті у найбільших містах України: внесок інфекційних хвороб

Мета роботи — оцінити демографічні втрати через передчасну смерть унаслідок інфекційних хвороб за показниками втрачених років потенційного життя (ВРПЖ) у п'яти метрополісах України протягом 2005–2019 рр., виявити відмінності у значущості двох основних причин (ВІЛ/СНІДу та туберкульозу) та трансформацію їхніх змін з часом.

Матеріали та методи. Матеріали — дані Державної служби статистики України стосовно розподілу померлих за статтю, віковими групами та причинами смерті за підсумками року у п'яти найбільших містах України (Дніпро, Київ, Львів, Одеса та Харків) у динаміці протягом 2005–2019 рр. Вибрано летальні випадки, віднесені до класу І МКХ-10 «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби». Застосовано метод потенціальної демографії та метод стандартизації за віком (європейський стандарт). Розраховано абсолютну кількість втрат років потенційного життя від інфекційної патології до досягнення віку 65 років, стандартизовані показники втрачених років потенційного життя для окремих міст та середнє їхнє значення для всіх п'яти метрополісів (із дезагрегацією за статтю).

Результати та обговорення. Середній сумарний показник ВРПЖ для всіх п'яти міст зменшився за 2005–2019 рр. з 1063,6 до 491,5 людино-років на 100 тис. населення. Найвагомим внесок інфекційної патології у 2019 р. був в Одесі (12,8 % усіх втрат), а найменшим (3,3 %) — у Харкові. Серед чоловіків утрати більші, середній для всіх п'яти міст показник у 2019 р. був майже вдвічі вищим (в 1,9 разу), ніж серед жінок. Відбулася «ротація» двох основних захворювань інфекційної етіології. У всіх містах за досліджуваний період зросла значущість ВІЛ/СНІДу у формуванні втрат унаслідок передчасної смертності. Частка в обсязі втрат від усіх інфекційних хвороб зросла у чотирьох містах із п'яти (за винятком Харкова) і перевищила частку туберкульозу.

Висновки. Використання методики розрахунку ВРПЖ як інструмента оцінювання тягаря передчасної смертності рекомендовано для вибору пріоритетів діяльності, спрямованої на зниження втрат людського життя та досягнення цілей сталого розвитку, а також для моніторингу й оцінювання її ефективності.

Ключові слова

Деякі інфекційні та паразитарні хвороби, туберкульоз, хвороба, зумовлена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), передчасна смертність, втрачені роки потенційного життя.

Така проблема, як високий рівень передчасної смертності, в Україні залишається актуальною вже багато років. Вища смертність до досягнення віку 65 років (як загальна, так і з окремих причин) — один із найважливіших чинників, що детермінує відставання України від країн світу з високим рівнем розвитку за показником очіку-

ваної тривалості життя (особливо серед чоловіків). Інфекційні хвороби — це та з патологій, за якою спостерігається чи не найбільший розрив у рівнях передчасної смертності (насамперед від туберкульозу та ВІЛ/СНІДу) порівняно з розвиненими країнами.

Смертність від туберкульозу в країні досягла піку в 2005 р., коли складала 27 на 100 тис. населення, і відтоді почала знижуватися (в середньому на 9,1 %). Згідно з даними Глобального звіту з туберкульозу за 2018 р. (Global Tuberculosis

Report 2018) [8], оціночний рівень смертності (серед людей, не інфікованих ВІЛ) в Україні сягав 8,3 на 100 тис. населення, відповідно в Європейському регіоні аналогічний показник становив 2,5 на 100 тис. населення (у світі — 16 на 100 тис. населення).

Якщо захворюваність на туберкульоз сьогодні в Україні відносно вища у сільській місцевості, то ситуація стосовно ВІЛ/СНІДу значно небезпечніша у містах, і більшою мірою — у великих (що, природно, поширюється і на відповідну область).

Україна, за даними Європейського регіонального бюро ВООЗ (WHO Regional Office for Europe), належить до нечисленних країн світу, де триває зростання захворюваності на ВІЛ та смертності від СНІДу. Один зі ста громадян України віком від 15 до 49 років інфікований ВІЛ, що є одним із найвищих показників серед країн регіону Східної Європи та Центральної Азії. Слід зазначити, що в цьому регіоні у період 2010—2018 р. виявлялось щорічно 29 % нових випадків ВІЛ-інфекції [9]. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, найвищу захворюваність на СНІД було зареєстровано саме в Одеській (58,9 на 100 тис. населення), Дніпропетровській (42,9), Миколаївській (28,5), Херсонській (17,7), Київській (16,7) областях. Найвища смертність від СНІДу спостерігалася в Дніпропетровській (26,7 на 100 тис. населення), Одеській (21,1), Миколаївській (13,7), Кіровоградській (12,3), Запорізькій (8,7) областях та у місті Києві (8,9). Зазначимо, що основною причиною смерті у хворих на СНІД залишається туберкульоз — понад 50 % усіх випадків смерті від СНІДу [3]. Показник захворюваності на ВІЛ у 2019 р. становив 42,5 на 100 тис. населення, а смертності від СНІДу — 7,7 на 100 тис. населення (за даними офіційної реєстрації) [6]. На думку фахівців МФБ «Альянс громадського здоров'я», частина смертей, пов'язаних з ВІЛ, обліковується як смерті з інших причин, оскільки люди не знали про свій ВІЛ-позитивний статус (не бажали його розкривати), а тестування крові на ВІЛ-інфекцію померлих у країні практично не проводиться, що доводить наявність потреби виконання аналізу інформації щодо смертності, зумовленої ВІЛ, за різними джерелами даних [4]. У 2019 р. загалом було обстежено на ВІЛ 2,5 млн осіб, причому найбільший рівень охоплення тестуванням був у Києві (10,5 на 100 осіб) та у Дніпропетровській і Одеській областях (9,3 та 8,4 відповідно) [10].

У 2019 р. у 8 регіонах України смертність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ перевищувала середньоукраїнський показник 3,4 на 100 тис. населення (Одеська — 14,1, Дніпропетровська —

9,4, Миколаївська — 6,3, Донецька — 5,7, Київська — 6,0, Чернігівська — 3,6, Луганська — 3,5 та м. Київ — 3,8) [6].

Міста є центрами зусиль міжнародного співтовариства щодо ліквідації епідемій інфекційних захворювань. Унікальні характеристики сучасного середовища міст зумовлюють як їхню уразливість (через скупченість, високу частку груп ризику серед населення, наявність районів «нетрів» та осередків сегрегації, неоднаковий доступ до безпечних умов проживання та профілактично-лікувальної допомоги тощо), так і спроможність за допомогою наявних знань, ресурсів і можливостей усунути або мінімізувати цю уразливість. ВООЗ закликає використовувати можливості і переваги міст для боротьби з тягарем інфекційних захворювань, насамперед з ВІЛ/СНІДом і туберкульозом [11].

Абсолютній більшості смертей від інфекційної патології до досягнення віку 65 років можна запобігти. Є потреба аналізу й оцінки не лише реальних, а й потенційних утрат життя через настання передчасної смерті від інфекційних та паразитарних хвороб, а також відмінностей залежно від статі і місця проживання. Розрахунок рівня та структури обсягу втрачених років потенційного життя (ВРПЖ, Years of Potential Life Lost/YPLL) дає змогу оцінити відносну значущість окремих причин смерті та простежити її зміни у динаміці. Наприклад, в Україні у 2006 р. частка інфекційних та паразитарних хвороб у показнику ВРПЖ від усіх причин становила 8,9 %, а у 2011 р. зросла до 10,1 % (попри зменшення за цей період показника з 931,6 до 818,08 людино-років на 100 тис. населення) [4]. Ситуація суттєво різниться в регіональному розрізі: за нашими розрахунками, за даними 2013 р. (останнього довоєнного року, коли були доступними дані з усіх регіонів та АР Крим), показник ВРПЖ за класом І МКХ-10 «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби» коливався від найнижчого на Закарпатті до найвищого в Одеській області (тобто від 543,16 до 1246,54 людино-років на 100 тис. населення) [5]. Таке оцінювання є корисним для розуміння ситуації на конкретній території та планування обґрунтованих політики і заходів з її реалізації, зокрема на рівні окремих міст.

Мета роботи — оцінити демографічні втрати через передчасну смерть унаслідок інфекційних хвороб за показниками втрачених років потенційного життя у п'яти метрополісах України (Дніпро, Київ, Львів, Одеса та Харків) у 2005—2019 рр., виявити відмінності у значущості двох основних причин (ВІЛ/СНІДу та туберкульозу) і трансформацію їхніх змін з часом.

Таблиця 1. Смертність унаслідок інфекційних та паразитарних хвороб у вибраних мегаполісах ЄС та містах Києві й Одесі за обома статтями. Стандартизований (євростандарт) показник на 100 тис. населення, 2018 р.

Місто	Деякі інфекційні та паразитарні хвороби (A00-B99), з них:	Туберкульоз (A15-A19_B90)		ВІЛ/СНІД (B20-B24)		Сумарна частка туберкульозу та ВІЛ
		Показник	Частка, %	Показник	Частка, %	
Бухарест	18,24	3,73	20,4	2,44	13,4	33,8
Стокгольм	17,2	0,2	1,2	0,32	1,9	3,0
Прага	17,38	0,47	2,7	0,14	0,8	3,5
Гамбург	17,67	0,48	2,7	1,1	6,2	8,9
Одеса	42,0	10,9	26,0	25,1	59,8	76,2
Київ	14,7	4,2	28,6	7,0	47,6	85,7

Джерело — Євростат: Causesofdeath — standardised death rate by residence [hlth_cd_asdr2] Last up date: 12-10-2021 та Держстат України (для міст ЄС — 2018 р., для Києва й Одеси — 2019 р.).

Матеріали та методи

Основою для розрахунків були офіційні дані Державної служби статистики України стосовно розподілу померлих за статтю, віковими групами та причинами смерті за підсумками року у п'яти містах України в динаміці протягом 2005–2019 рр., зокрема віднесених до класу I МКХ-10 «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби». Для компаративного аналізу ситуації у вибраних мегаполісах ЄС використано також дані Євростату. Застосовано метод потенціальної демографії та метод стандартизації за віком (європейський стандарт), що дало змогу здійснити коректне зіставлення ситуації в різних містах упродовж різного часу.

Стандартизовані показники втрачених років потенційного життя (ВРПЖ) в інтервалі від 0 до 65 років для кожного міста за статтю було розраховано за формулою [7]:

$$YPLL_{st} = 100\,000 \cdot \sum_{i=1}^{i=n} (65 - \bar{a}_i) \frac{d_i}{p_i} \Pi_i,$$

де i — порядковий номер вікового інтервалу;

n — кількість вікових інтервалів у межах від 0 до 65 років;

$(65 - \bar{a}_i)$ — недожиті роки в середньому на одного померлого у i -му віковому інтервалі ($\bar{a}_i = (a_{ie} - a_{ib})/2 + 0,5$ — середина i -го вікового інтервалу, а a_{ib} і a_{ie} — його нижня і верхня межі);

d_i — кількість смертей у i -му віковому інтервалі в реальній популяції;

p_i — середньорічна чисельність населення в тому самому віковому інтервалі реальної популяції;

$\Pi_i = \pi_i / \sum_{i=1}^{i=n} \pi_i$ — частка вікового інтервалу у стандартній популяції від 0 до 65 років;

π_i — вікова структура стандартної популяції.

Як опорні точки, крім початку і кінця інтервалу 2005–2019 рр., вибрано 2013 р. як останній передвоєнний рік — до анексії Криму й окупації частини території Донбасу.

Результати та обговорення

Ситуація стосовно значущості смертності внаслідок інфекційних та паразитарних хвороб у вибраних мегаполісах ЄС та великих українських містах різниться. Попри відносно наближені за величиною стандартизовані показники у вибраних містах та українській столиці (яка, слід зазначити, демонструє нижчу, ніж в Україні (14,7 проти 19,2 на 100 тис. населення) смертність), у них наочно відтворено різну вагу двох основних для України патологій. Так, сумарна частка туберкульозу та ВІЛ у двох українських містах із різними показниками смертності від них спричинює абсолютну більшість (понад дві третини) смертей, віднесених до причин класу I МКХ-10 (табл. 1). У європейських містах спектр зареєстрованої інфекційної патології є більш «багатим», а значущість туберкульозу та ВІЛ як причин смерті — меншою. Навіть у Бухаресті з вищими, ніж у містах інших країн — членів ЄС, показниками смертності ці дві хвороби спричинюють лише третину смертності внаслідок усіх інфекційних та паразитарних хвороб.

Значна частина летальних випадків унаслідок інфекційних та паразитарних хвороб у великих містах України — це смерті у віці до 65 років. Наприклад, у 2019 р. у столиці було зареєстровано лише 32 такі смерті серед чоловіків та 23 смерті — серед жінок віком 65+, або лише приблизно кожен десяту смерть. Тобто здебільшого це випадки, при яких ця патологія (як уже зазначалось, в Україні переважно туберкульоз та ВІЛ) спричинює смерть серед відносно молодого населення, а отже, велику кількість втрачених (недожитих до 65-річної межі) років потенційного життя.

Якщо проаналізувати трансформацію внеску інфекційної патології у формування обсягу втрачених років потенційного життя, то з'ясується, що у 2005 р. ситуація щодо передчасної смертності, а отже, і стосовно рівня потенційних утрат, зумовлених усіма інфекційними та пара-

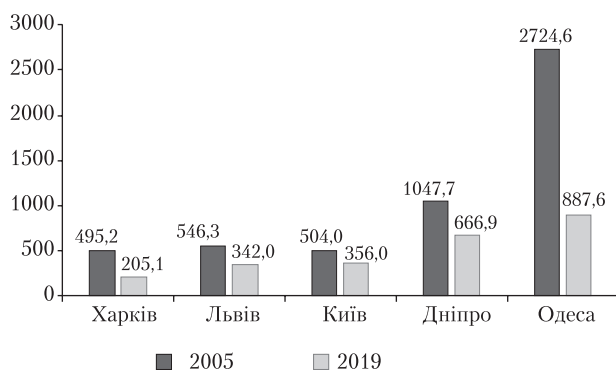


Рис. 1. ВРПЖ унаслідок передчасної смерті, зумовленої інфекційними та паразитарними хворобами, у 2005 та 2019 рр. Стандартизований показник, людино-роки на 100 тис. населення, за обома статтями

Примітка. Ранжування за величиною показника 2019 р.
Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

зитарними хворобами, у п'яти метрополісах України суттєво різнилася. Так, показники у Харкові, Львові та Києві були досить близькими (від 495,2 до 546,3 людино-років на 100 тис. населення), тоді як у Дніпрі коефіцієнт був удвічі, а в Одесі — у п'ять із половиною разів більшим за мінімальний у Харкові. Натомість у 2019 р. спостерігалось покращення ситуації, відбулось зниження показників у всіх досліджуваних містах. Одночасно відбулося певне «нівелювання» розмаху коливань. У 2019 р. відмінність між містом із найнижчим показником (Харковом) та містом із найвищим (яке залишилося за Одесою) сягала вже 4,3 разу (рис. 1). При цьому середній сумарний показник для всіх 5 міст зменшився з 1063,6 до 491,5 людино-років на 100 тис. населення.

Серед чоловіків втрати більші, середній для всіх п'яти міст показник у 2019 р. був майже вдвічі вищим (в 1,9 разу), ніж у жінок. Найбільш виражений розрив його рівня за статтю спостерігався в місті із найменшими значеннями показників — у Львові (у 3,6 разу).

Окрім відмінностей за величиною показника ВРПЖ, суттєво відрізняється і частка, зумовлена інфекційними та паразитарними хворобами, у формуванні втрат унаслідок усіх причин перед-

часної смерті мешканців великих міст. Найвагомим внесок інфекційної патології у 2019 р. був в Одесі (12,8 %), а найменшим (3,3 %) — у Харкові (табл. 2).

Основну частку втрат через передчасну смертність унаслідок захворювань, віднесених до І класу, упродовж усього інтервалу дослідження зумовлювали дві основні причини — туберкульоз та ВІЛ. На решту припадала значно менша частка, від 5 до 23 % (у різні роки і в різних містах).

В Україні туберкульоз залишається значною загрозою громадському здоров'ю, особливо у великих містах. У 2005 р. ситуація щодо передчасної смертності та формування рівня потенційних утрат, зумовлених усіма інфекційними та паразитарними хворобами, була спричинена переважно саме такою патологією, як туберкульоз (усі форми), що призвів до понад половини всіх утрат у двох містах (Дніпро — 55,6 %, Київ — 54,6 %) та майже трьох четвертин — ще у двох (Харків — 74,5 %, Львів — 72,3 %). В Одесі, у якій епідемія ВІЛ/СНІДу розгорнулася раніше, відзначено відносно нижчу частку туберкульозу (35,9 %), адже більшу частину (майже 60 %) ВРПЖ у цьому місті зумовлено ВІЛ/СНІДом (табл. 3).

Станом на 2019 р. ситуація змінилася: насамперед у рівнях, спостерігалось зниження у всіх містах показників ВРПЖ унаслідок передчасної смертності від туберкульозу та зростання — від ВІЛ/СНІДу і, відповідно, зростання частки останньої причини серед усіх утрат, зумовлених смертністю внаслідок інфекційних та паразитарних хвороб (табл. 4). Зазначимо, що майже в усіх областях України захворюваність на туберкульоз (стосується як нових випадків, так і рецидивів) серед сільських жителів є на 20–30 % вищою, ніж серед містян.

Розраховані станом на 2019 р. показники втрачених років потенційного життя внаслідок смертності до досягнення віку 65 років, зумовленої ВІЛ/СНІДом, зросли у всіх містах, окрім Одеси.

Ситуація із втратами внаслідок туберкульозу, навпаки, мала ознаки покращення — показники зменшилися від трьох разів у Києві до майже п'яти з половиною разів в Одесі порівняно з 2005 р.

Таблиця 2. ВРПЖ унаслідок передчасної смерті, зумовленої інфекційними та паразитарними хворобами. Стандартизований показник, людино-роки на 100 тис. населення, та частка серед утрат від усіх причин, %, за обома статтями, 2019 р.

	Дніпро	Київ	Львів	Одеса	Харків
Усі причини	6449,2 (100 %)	6013,7 (100 %)	5255,2 (100 %)	6958,3 (100 %)	6208,3 (100 %)
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	666,9 (10,3 %)	356,0 (5,9 %)	342,0 (6,5 %)	887,6 (12,8 %)	205,1 (3,3 %)

Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

Таблиця 3. ВРПЖ унаслідок передчасної смерті, зумовленої ВІЛ/СНІДом та туберкульозом. Стандартизований показник, людино-роки на 100 тис. населення, та частка серед усіх утрат унаслідок інфекційних та паразитарних хвороб, %, за обома статтями, 2005 р.

Місто*	Туберкульоз		ВІЛ/СНІД	
	Людино-роки	%	Людино-роки	%
Харків	368,96	74,51	46,55	9,4
Львів	395,06	72,31	80,47	14,73
Київ	275,36	54,64	124,99	24,8
Дніпро	582,77	55,62	381,73	36,43
Одеса	978,25	35,9	1617,31	59,36

Примітка. *Ранжування за величиною показника внаслідок ВІЛ/СНІДу. Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

Таблиця 4. ВРПЖ унаслідок передчасної смерті, зумовленої ВІЛ/СНІДом та туберкульозом. Стандартизований показник, людино-роки на 100 тис. населення, та частка серед усіх утрат унаслідок інфекційних та паразитарних хвороб, %, за обома статтями, 2019 р.

Місто*	Туберкульоз		ВІЛ/СНІД	
	Людино-роки	%	Людино-роки	%
Харків	90,28	44,03	66,69	32,52
Львів	122,01	35,67	169,35	49,52
Київ	95,29	26,77	181,55	51,00
Дніпро	143,90	21,58	486,41	72,94
Одеса	182,17	20,52	603,35	67,98

Примітка. *Ранжування за величиною показника внаслідок ВІЛ/СНІДу. Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

Співвідношення масштабів утрат потенційного життя внаслідок смертності до віку 65 років, зумовленої ВІЛ та туберкульозом, досить сильно відрізнялось у п'яти метрополісах України. Окрім того, відмінності стосувалися і розподілу втрат за двома основними патологіями класу І для

чоловіків та жінок. Якщо обрахувати внески (%) туберкульозу та ВІЛ/СНІДу у суму втрат від обох причин для кожної статі окремо в динаміці, то очевидна різниця як на початку досліджуваного періоду 2005–2019 рр., так і щодо ситуації станом на 2019 р. (рис. 2–6).

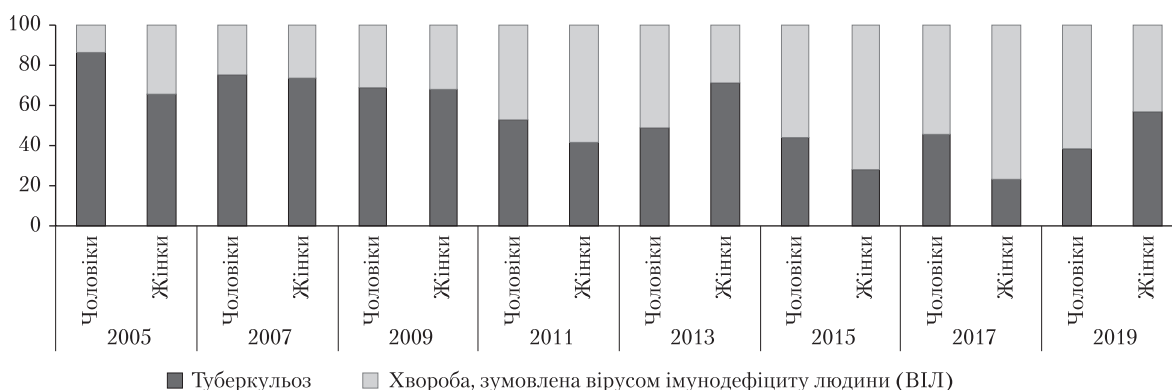


Рис. 2. Внесок туберкульозу та ВІЛ/СНІДу у сумарний обсяг ВРПЖ унаслідок передчасної смерті від обох хвороб, 2005—2019 рр., Львів, чоловіки та жінки, %

Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

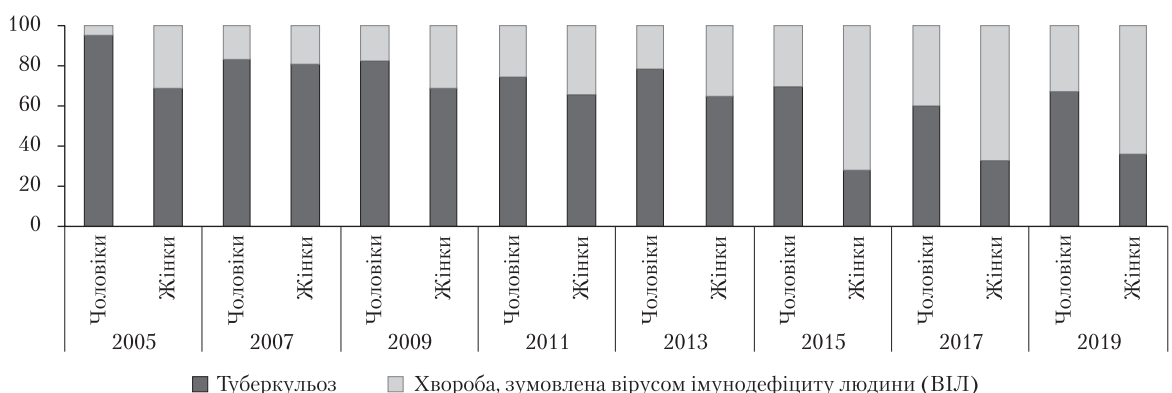


Рис. 3. Внесок туберкульозу та ВІЛ/СНІДу у сумарний обсяг ВРПЖ унаслідок передчасної смерті від обох хвороб, 2005—2019 рр., Харків, чоловіки та жінки, %

Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

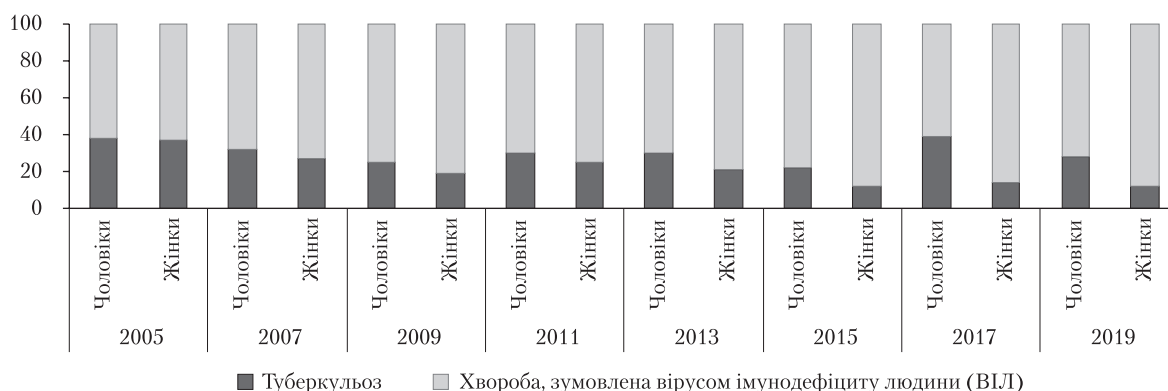


Рис. 4. Внесок туберкульозу та ВІЛ/СНІДу у сумарний обсяг ВРПЖ унаслідок передчасної смерті від обох хвороб, 2005—2019 рр., Одеса, чоловіки та жінки, %

Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

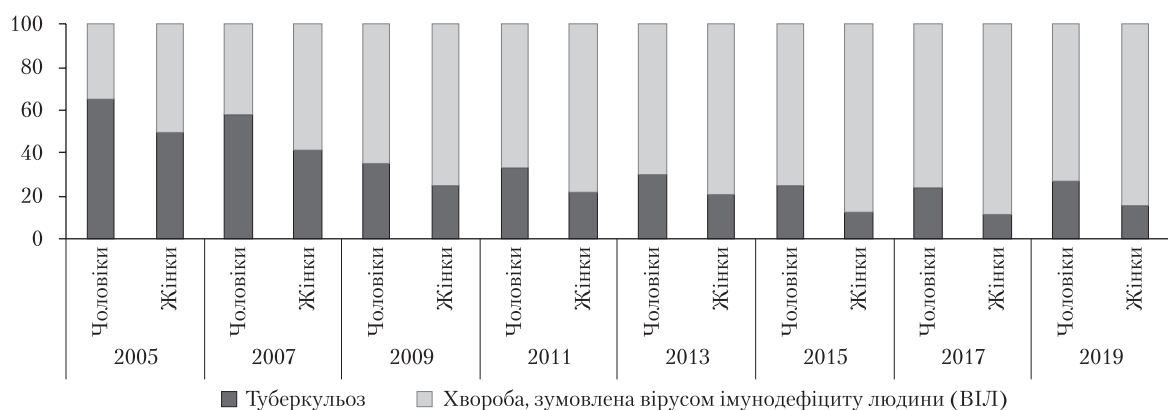


Рис. 5. Внесок туберкульозу та ВІЛ/СНІДу у сумарний обсяг ВРПЖ унаслідок передчасної смерті від обох хвороб, 2005—2019 рр., Дніпро, чоловіки та жінки, %

Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

У Львові у 2005 р. ВРПЖ унаслідок передчасної смерті, зумовленої туберкульозом, значно переважали аналогічні випадки внаслідок ВІЛ/СНІДу, зумовлюючи понад 80 % спільних утрат чоловіків та понад 60 % — жінок (див. рис. 2). Поступова нерівномірна «втрата позицій» туберкульозу як причини передчасної смерті, а отже, років потенційного життя була помітнішою для чоловіків — у 2019 р. частка цієї патології зменшилася до близько 40 %.

У Харкові туберкульоз у 2005 р. був більш значущим (понад 90 % ВРПЖ від суми втрат, зумовлених двома основними інфекціями для чоловіків та майже 70 % — для жінок). Якщо для чоловіків його роль зменшилася меншою мірою, то для жінок, починаючи з 2015 р., внесок його коливався від чверті до третини, а основну частину втрат було зумовлено смертністю від ВІЛ/СНІДу (див. рис. 3).

Натомість в Одесі вже у 2005 р. частка ВІЛ/СНІДу була основною і, попри різні рівні залеж-

но від статі, внесок у суму втрат становив майже дві третини (практично не відрізняючись для чоловіків та жінок). У цьому портовому місті, яке стало одним із найперших осередків епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні, і у подальші роки внесок втрат, зумовлених передчасною смертністю внаслідок ВІЛ/СНІДу, стабільно переважав аналогічний в результаті туберкульозу (див. рис. 4).

Рис. 5 демонструє досить однорідну трансформацію ситуації — у Дніпрі значущість двох патологій змінювалася повільно, і поступово туберкульоз, що на початку дослідження зумовлював більше половини втрат для чоловіків і 50 % — для жінок, у 2019 р. став причиною лише 26 % сумарних утрат для чоловіків та 15 % для жінок.

У столиці у 2005 р. ситуація була подібнішою до Харкова (тобто майже абсолютне переважання значущості туберкульозу для обох статей), у наступні роки з розгортанням епідемії ВІЛ/СНІДу вже саме ця патологія поступово стала спричинювати понад половину втрат (див. рис. 6).

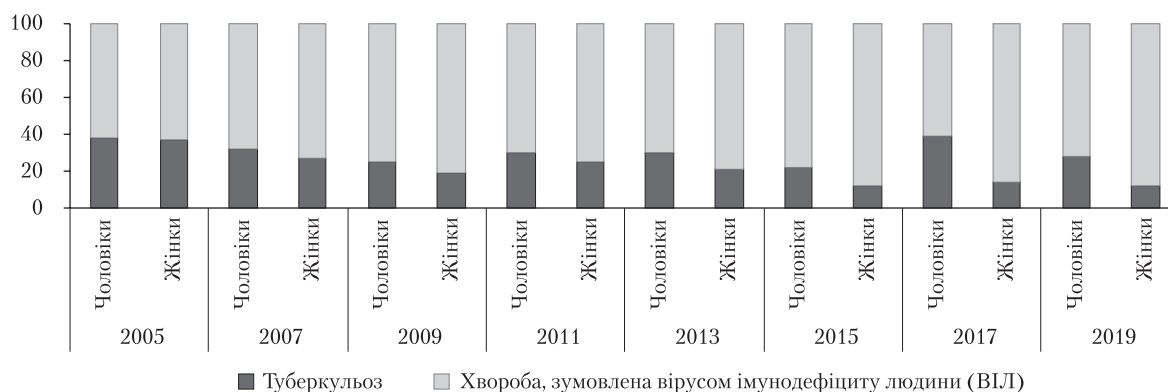


Рис. 6. Внесок туберкульозу та ВІЛ/СНІДу у сумарний обсяг ВРПЖ унаслідок передчасної смерті від обох хвороб, 2005—2019 рр., Київ, чоловіки та жінки, %

Джерело: розрахунки фахівців ІДСД імені М.В. Птухи за даними Державної служби статистики України.

Однак слід зауважити певне «відвойовування позицій» у 2019 р. порівняно з 2017 р., коли спостерігалось зростання внеску туберкульозу для киянок, що, на нашу думку, потребує додаткового дослідження для з'ясування тих чинників, що спричинили такі зміни.

Отже, за досліджуваний період у всіх метрополісах України, крім Харкова, ВІЛ/СНІД як причина передчасної смерті став (станом на 2019 р.) основною патологією, що формувала більшу частину втрат років потенційного життя, детермінованих смертністю внаслідок класу I за МКХ-10 «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби».

У перспективах подальших досліджень — аналіз змін епідеміологічної ситуації в цілому (насамперед через економічні чинники, соціальну ізоляцію, порушення процесів рутинної вакцинації, недостатнє виявлення хворих і зниження доступності необхідних медичних послуг тощо) та оцінювання демографічних утрат унаслідок передчасної смертності з урахуванням впливу пандемії COVID-19 на ситуацію з ВІЛ/СНІДу та туберкульозу в Україні та прогнозів щодо її ймовірного погіршення в найближчі роки [2].

Висновки

1. Показано суттєву диференціацію рівня потенційних утрат людського життя, зумовлених передчасною смертністю від інфекційних та паразитарних хвороб, у п'яти метрополісах України з вагомим відривом Одеси та Дніпра як міст із найбільшими їхніми обсягами. На тлі покращення ситуації (зниження рівня у всіх досліджуваних містах та зменшення сумарного для всіх 5 міст показника вдвічі) виявлено явище певного «нівелювання» розмаху коливань за період 2005—2019 рр. (зменшення співвідношення між мінімальним та максимальним показниками із п'яти з половиною разів до 4,3 разу).

Серед чоловіків утрати більші: середній для всіх п'яти міст показник у 2019 р. виявився майже вдвічі вищим, ніж серед жінок. Найбільш виражений розрив його рівня за статтю спостерігався у місті з найменшими значеннями показників — у Львові (у 3,6 разу).

2. Відбулася «ротація» двох основних захворювань інфекційної етіології як причин утрат років потенційного життя внаслідок смертності до досягнення віку 65 років. У всіх великих містах України за досліджуваний період зросла значущість ВІЛ/СНІДу у формуванні втрат унаслідок передчасної смертності, відповідно, структурний внесок цієї патології в обсяг утрат від усіх інфекційних та паразитарних хвороб зріс, а у чотирьох із п'яти міст (за винятком Харкова) перевищив аналогічний для туберкульозу.

Для чоловіків у 2005 р. внесок туберкульозу в сумарні втрати років потенційного життя перевищував аналогічний ВІЛ/СНІДу у всіх містах (із найменшою відмінністю за величиною частки в Одесі). У 2019 р. таке «лідерство» чоловіків залишалось у Дніпрі, Одесі та Харкові, натомість у Києві та Львові внесок туберкульозу став вагомим серед жінок, який становив в обох містах понад половину суми втрат за двома причинами смерті.

3. Зазначена методика дає можливість врахувати особливості обсягу і структури ВРПЖ (зокрема й гендерні) як у країні, так і в певній міській громаді, визначити проблеми, точки цільових утручань та напрями діяльності. Таке оцінювання може бути використано для обґрунтування певних стратегій і програм (як соціально-економічного розвитку в цілому, так і зниження передчасної смертності зокрема), ілюстрації можливих переваг втручання, спрямованого на скорочення передчасної смертності (у цілому чи від певних причин), а також моніторингу й оці-

нювання їхньої ефективності. Зокрема може бути корисним при плануванні, розробленні та моні-

торингу заходів з реалізації Загальнонаціональної програми «Здорова Україна».

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.
Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Бугаєнко Н., Зубко М., Марциновська В. та ін. Оцінка поточного статусу епідеміологічного нагляду щодо смертності від ВІЛ-інфекції в Україні станом на 2020 рік: звіт. https://aph.org.ua/wp-content/uploads/2020/10/Otsinka-smertnosti_2020_web.pdf.
2. Валецький Ю.М., Валецька Р.О., Грищук Л.А. та ін. Епідеміологічні тенденції щодо туберкульозу в Україні на початку пандемії COVID-19 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— № 4.— С. 36–42. doi:10.30978/ТВ-2021-4-36. doi:10.30978/ТВ-2021-4-36.
3. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.04.2019. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>.
4. Рингач Н.О., Керецман А.О. Втрачені роки потенційного життя внаслідок передчасної смертності в Україні: обсяг і структура // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.— 2014.— № 1 (59).— С. 36–41.
5. Рингач Н.О., Лущик Л.В. Регіональні особливості втрат років потенційного життя через передчасну смертність від основних причин в Україні // Демографія та соціальна економіка.— 2018.— № 3 (34).— С. 39–55. doi: 10.15407/dse2018.03.039.
6. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2019 рік.— К: Центр громадського здоров'я, 2020. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2019_dovidnyk.pdf.
7. Dicker R., Gathany N., Anderson P. et al. Principles of epidemiology. An introduction to applied epidemiology and biostatistics: self-study course 3030-G.— 2nd ed.— Atlanta, Georgia: US Department of Health & Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 1992.— 535 p.
8. Global Tuberculosis Report 2018.— Geneva, WHO, 2018.— 277 p.
9. HIV and AIDS in Eastern Europe & Central Asia / Avert. Global information and education on HIV and AIDS. <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia>.
10. HIV Infection in Ukraine. Newsletter No. 51.2020 / State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine». https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/HIV_in_UA_51_2020_EN.pdf.
11. Leverage the urban advantage to tackle communicable diseases / Global report on urban health: equitable, healthier cities for sustainable development.— WHO, 2016.— P. 67–69.

N.O. Rynhach

Ptoukha Institute for Demography and Social Studies of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Losses of potential years of life as a result of early death in the largest cities of Ukraine: contribution of infectious diseases

Objective — to estimate demographic losses due to premature death caused by infectious diseases according to the indicators of lost potential years of life (YPLL) in five metropolises of Ukraine in 2005–2019; identify differences in the significance of the two main causes (HIV/AIDS and tuberculosis); and their transformation over time.

Materials and methods. Materials — data of the State Statistics Service of Ukraine on the distribution of deaths by sex, age groups and causes of death by year in five largest cities of Ukraine (Dnipro, Kyiv, Lviv, Odessa and Kharkiv) in the dynamics during 2005–2019. Deaths classified as Class I ICD-10 «Certain infectious and parasitic diseases» selected. The method of potential demography and the method of standardization by age (European standard) were used. The absolute number of YPLL from infectious diseases under the age of 65, standardized indicators of lost years of potential life for the largest cities and their average value for all five cities were calculated (with disaggregation by sex).

Results and discussion. The average YPLL for all five cities increased in 2005–2019 from 2097.84 to 1666.41 person-years per 100,000 population. For men, the losses are greater, the average for all five cities in 2019 was almost twice as high (1.9 times) than for women.

There was a «rotation» of two major diseases of infectious etiology. In all cities, the importance of HIV/AIDS in the formation of losses due to premature mortality increased during the study period. The share of

losses from all infectious diseases has increased. In four of the five cities (excluding Kharkiv), it exceeded the proportion of tuberculosis.

Conclusions. The use of the method of calculating YPLL as a tool for estimating the burden of premature mortality recommended for the selection of priorities for activities aimed at reducing the loss of human life and achieving Sustainable Development Goals, as well as for monitoring and evaluating its effectiveness.

Keywords: certain infectious and parasitic diseases, tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV) disease, premature mortality, Years of Potential Life Lost.

Контактна інформація:

Рингач Наталія Олександрівна, д. мед. н. з державного управління, ст. наук. співр., гол. наук. співр.
<https://orcid.org/0000-0002-5916-3221>
01032, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 60
E-mail: n_rynghach@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 січня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Рингач Н.О. Утрати потенційних років життя внаслідок передчасної смерті у найбільших містах України: внесок інфекційних хвороб // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 1 – С. 7–15. doi: 10.30978/TB-2022-1-7.
- Rynghach NO. Losses of potential years of life as a result of early death in the largest cities of Ukraine: contribution of infectious diseases. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;1:7-15. doi:10.30978/TB-2022-1-7.

ПОРЯДОК організації виявлення туберкульозу та латентної туберкульозної інфекції

I. Загальні положення

1. Цей Порядок визначає організаційні засади для ефективного виявлення туберкульозу (ТБ) та латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) серед визначених у галузевих стандартах у сфері охорони здоров'я груп ризику розвитку ТБ та загального населення.

2. Дія цього Порядку поширюється на заклади охорони здоров'я (ЗОЗ) незалежно від форми власності та організаційно-правової форми діяльності, фізичних осіб-підприємців (ФОП), які зареєстровані в установленому законодавством порядку та одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, підприємства, установи та організації, що належать до сфери управління центральних органів виконавчої влади та надають медичну допомогу.

3. Організація та надання послуг з виявлення ТБ/ЛТБІ здійснюється відповідно до Законів України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», «Про протидію захворюванню на туберкульоз» та базується на принципах законності, доказовості, адресності та орієнтованості на людину, конфіденційності, недискримінації за ознаками статі, раси, національності, сексуальної орієнтації, місця проживання, майнового стану, соціального статусу, стану здоров'я, політичних, релігійних чи інших переконань, за мовними або іншими ознаками, комплексності, безперервності, сталості, доступності, ефективності, відповідальності за дотримання етичних і правових норм та підзвітності, гуманності, міжгалузевого співробітництва та координації, добровільності вибору отримання чи відмови від надання послуг.

4. У цьому Порядку терміни вживаються у таких значеннях:

- активне виявлення ТБ або систематичний скринінг на ТБ — систематичне визначення осіб, які знаходяться у групі ризику розвитку ТБ, у визначеній цільовій групі шляхом оцінки симптомів та використання тестів, обстежень чи інших процедур, які можна швидко застосувати;
- група ризику розвитку ТБ — будь-яка група людей, у яких поширеність або захворюваність на туберкульоз значно більша, ніж у загальній популяції;
- діагностика ТБ — дії з підтвердження діагнозу ТБ серед осіб із симптомами, що можуть свідчити про ТБ за результатами активного чи пасивного виявлення ТБ, виключення інших причин захворювання (диференційна діагностика) та ідентифікація медикаментозної чутливості до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) для призначення адекватного курсу лікування;
- пасивне виявлення ТБ — припущення ТБ у особи із характерними скаргами/симптомами при зверненні по медичну допомогу з будь-яких причин і забезпечення своєчасного залучення зазначеної особи до відповідного обстеження (перелік симптомів та захворювань, за наявності яких пацієнту проводять обстеження на ТБ, а також перелік необхідних лабораторно-інструментальних досліджень, регламентованих галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я);
- фтизіопульмонологічний медичний центр — єдиний в області протитуберкульозний заклад, створений як комунальне некомерційне підприємство та визначений Радою міністрів Автономної Республіки Крим, обласною, Київською та Севастопольською міською держадміністраціями як такий, що виконує функцію головного закладу з організації і надання медичної і медикаментозної допомоги населенню на території відповідного регіону з урахуванням положень Державної стратегії розвитку системи протитуберкульозної медич-

ної допомоги населенню, схваленої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 27 листопада 2019 року № 1414-р.;

- інші терміни у цьому Порядку вживаються у значеннях, наведених в Законах України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» та інших нормативно-правових актах України.

5. Виявлення ТБ та ЛТБІ проводиться ЗОЗ та ФОП за місцем підписання декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу, або за місцем надання медичних послуг, у тому числі в установах попереднього ув'язнення та виконання покарань.

6. Фінансування заходів з виявлення ТБ та ЛТБІ забезпечується в установленому законодавством порядку.

7. Медичний працівник у разі виявлення особи із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, проводить обстеження на ТБ згідно з галузевим стандартом охорони здоров'я. У разі виявлення ТБ за результатами проведеного обстеження медичний працівник зобов'язаний зареєструвати та сповістити про виявлений випадок ТБ у відповідності до Порядку епідеміологічного нагляду за туберкульозом, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я від 09 березня 2021 року № 406, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11 травня 2021 року за № 622/36244 (далі – Порядок епідеміологічного нагляду за ТБ).

При виявленні ТБ у працівника протитуберкульозного закладу екстрене повідомлення за формою згідно з додатком 1 до Порядку розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 квітня 2019 року № 337, передає ЗОЗ та ФОП, де було виявлено випадок ТБ.

8. Централізовані закупівлі протитуберкульозних препаратів для проведення лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ) здійснюється відповідно до Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті для забезпечення здійснення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 березня 2011 року № 298.

9. Виявлення ТБ включає такі дії медичних працівників:

- формування груп ризику розвитку ТБ з метою організації своєчасного виявлення ТБ та/або діагностики та лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ);

- систематичну ідентифікацію осіб із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, у заздалегідь визначеній цільовій групі за допомогою швидких тестів або інших скринінгових процедур для виявлення ТБ (систематичний скринінг або активне виявлення ТБ). Активне виявлення ТБ ініціюється медичним працівником ЗОЗ/ФОП шляхом формування виїзних мобільних груп із використанням, за потреби, виїзного флюорографа та/або швидких молекулярно-генетичних тестів для діагностики ТБ;
- відбір пацієнтів, у яких можливе захворювання на ТБ, при їхньому зверненні до ЗОЗ або ФОП по медичну допомогу з будь-яких причин для подальшого обстеження з метою виявлення ТБ (пасивне виявлення ТБ).

10. ДУ Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України:

- 1) здійснює координацію, організаційно-методичний та інформаційно-консультативний супровід впровадження цього Порядку;
- 2) щорічно проводить аналіз системи та якості заходів із систематичного скринінгу на ТБ/ЛТБІ на національному рівні.

11. Державна установа «Центр охорони здоров'я Державної кримінально-виконавчої служби України» (ДУ «Центр охорони здоров'я ДКВСУ»):

- 1) забезпечує впровадження цього Порядку в ЗОЗ ДУ «Центр охорони здоров'я ДКВСУ», що належать до сфери управління Мін'юсту;
- 2) щорічно проводить аналіз системи та якості заходів із систематичного скринінгу на ТБ/ЛТБІ серед осіб, які перебувають в установах для попереднього ув'язнення та органах і установах виконання покарань.

12. Міністр охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, обласні, Київська та Севастопольська міські державні адміністрації:

- 1) здійснюють контроль за впровадженням цього Порядку в ЗОЗ та ФОП на відповідній території;
- 2) забезпечують збір, узагальнення та подання до 20 числа місяця, наступного за звітним, до ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» інформації станом на кінець звітного року про загальну кількість осіб з груп ризику розвитку ТБ в регіоні, їхній розподіл за групами ризику та результатами систематичного скринінгу на ТБ;
- 3) забезпечують подання та складають заявки щодо задоволення в повному обсязі потреби в закупівлі витратних матеріалів для проведення діагностики ЛТБІ та їхнього розподілу;
- 4) забезпечують міжвідомчу координацію заходів із забезпечення медичного обстеження на ТБ

засуджених до позбавлення волі відповідно до Порядку організації надання медичної допомоги засудженим до позбавлення волі, затвердженого наказом Міністерства юстиції України, Міністерства охорони здоров'я України від 15 серпня 2014 року № 1348/5/572, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 20 серпня 2014 року за № 990/25767.

13. ЗОЗ та ФОП:

- 1) здійснюють активне та пасивне виявлення ТБ відповідно до розділів II та III цього Порядку;
- 2) забезпечують організацію та проведення додаткового клініко-інструментального обстеження осіб із симптомами, що можуть свідчити про захворювання на ТБ в установленому обсязі з метою уточнення діагнозу;
- 3) у разі відсутності у ЗОЗ/ФОП ліцензій на медичну практику в частині виконання робіт (послуг) з «рентгенології» або «клінічної лабораторної діагностики» зазначені ЗОЗ/ФОП забезпечують проведення відповідних досліджень в іншому ЗОЗ, що має ліцензію на провадження медичної практики в частині виконання необхідних робіт (послуг) на умовах договору підряду;
- 4) забезпечують надання медичних послуг з діагностики та лікування ЛТБІ (відповідно до напряму надання медичної допомоги ЗОЗ/ФОП та галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я);
- 5) у разі потреби — забезпечують направлення до лікаря-фтизіатра відповідно до Порядку направлення пацієнтів до закладів охорони здоров'я та фізичних осіб-підприємців, які в установленому законом порядку одержали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики та надають медичну допомогу відповідного виду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 лютого 2020 року № 586, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 05 березня 2020 року за № 235/34518. Пацієнт може самостійно звернутись до лікаря-фтизіатра, що не є підставою для відмови від видачі направлення у разі звернення;
- 6) забезпечують щоквартальне до 10 числа місяця, наступного за звітним, подання до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій інформації станом на кінець звітного кварталу про загальну кількість осіб з груп ризику розвитку ТБ, їхній розподіл за групами ризику та результатами систематичного скринінгу на ТБ (повнота охоплення, питома вага осіб із завершеним

скринінгом на ТБ, питома вага осіб із виявленими ТБ/ЛТБІ та призначення лікування ЛТБІ, профілактичне лікування ТБ);

- 7) формують та надають до фтизіопульмонологічного медичного центру обґрунтовану потребу щодо забезпечення протитуберкульозними препаратами для проведення лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ);
- 8) взаємодіють з метою залучення до систематичного скринінгу на ТБ осіб з груп підвищеного ризику захворювання на ТБ з центральними органами виконавчої влади, їхніми територіальними органами, зокрема у сфері соціального захисту населення, та представників громад, спільнот, неурядових організацій.

14. Фтизіопульмонологічні медичні центри:

- 1) забезпечують загальну координацію заходів з виявлення ТБ/ЛТБІ та надають організаційно-методичну допомогу медичним спеціалістам регіональної мережі лікувально-профілактичних закладів, включаючи організаційно-методичну допомогу в формуванні груп ризику розвитку ТБ/ЛТБІ, в тому числі шляхом організації кураторських/моніторингових візитів до ЗОЗ/ФОП;
- 2) забезпечують організацію інформування з питань раннього виявлення легеневих та позалегеневих форм захворювання ТБ з метою підвищення настороженості лікарів різних спеціальностей щодо ТБ;
- 3) забезпечують загальну координацію заходів з питань аналізу та оцінки якості систематичного скринінгу на ТБ осіб із груп підвищеного ризику захворювання на ТБ і організації серед них лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ);
- 4) формують щорічну регіональну потребу для закупівлі протитуберкульозних препаратів для лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ) на основі статистичних даних регіону;
- 5) забезпечують координацію заходів щодо розподілу протитуберкульозних препаратів для проведення лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ) відповідно до обґрунтованої потреби ЗОЗ/ФОП;
- 6) надають організаційно-методичну допомогу з питань формування щорічної регіональної потреби для закупівлі витратних матеріалів для проведення діагностики ЛТБІ;
- 7) надають організаційно-методичну допомогу персоналу лабораторій з мікробіологічної діагностики ТБ I рівня щодо дотримання методик з лабораторної діагностики ТБ молекулярно-генетичним методом для одночасного виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного

комплексу (*Mycobacterium tuberculosis complex*) та визначення стійкості до рифампіцину;

- 8) проводять систематичний аналіз стану протитуберкульозної допомоги населенню на території обслуговування, в тому числі за напрямом раннього виявлення ТБ та його профілактики;
- 9) забезпечують проведення аналізу всіх несвоєчасно виявлених випадків ТБ, включаючи випадки ТБ, виявлені посмертно, із залученням відповідних ЗОЗ/ФОП з подальшою розробкою заходів щодо усунення виявлених недоліків;
- 10) забезпечують проведення необхідного спектра клінічної, мікробіологічної та інструментальної діагностики ТБ відповідно до вимог галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я у термін не пізніше 7 діб від звернення особи із симптомами, що можуть свідчити про ТБ;
- 11) вживають заходи до запобігання професійних захворювань на туберкульоз, здійснюють облік та аналіз таких захворювань в області та беруть участь у їхньому розслідуванні.

II. Організація необхідних заходів з виявлення ТБ на рівні ЗОЗ та ФОП, які надають первинну медичну допомогу

1. З метою ефективної організації активного виявлення ТБ під час надання первинної медичної допомоги ЗОЗ та ФОП визначається уповноважена посадова особа (далі — уповноважена особа). Зазначена особа організовує та координує:

- 1) формування медичними працівниками поіменних списків осіб, які належать до груп ризику розвитку ТБ та підлягають систематичному скринінгу на ТБ в черговому календарному році, з числа осіб, які перебувають у них на медичному обслуговуванні. При формуванні поіменних списків осіб, які належать до груп ризику розвитку ТБ/ЛТБІ для кожної особи зазначається: вік, стать, метод(и) скринінгу, планована дата проведення скринінгу;
- 2) налагодження взаємодії медичних працівників із ЗОЗ, які надають вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу для максимального охоплення осіб, які належать до груп ризику розвитку ТБ;
- 3) складання та затвердження не пізніше, ніж за місяць до початку календарного року, зведеного календарного плану проведення активного скринінгу на ТБ осіб із груп ризику розвитку ТБ із зазначенням дат та місць їхнього проведення, обсягу необхідних досліджень, кількості осіб по кожній віковій групі (далі — календарний план);
- 4) впровадження клінічних маршрутів пацієнтів із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, з

метою забезпечення повного обсягу лабораторно-інструментальних обстежень відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я;

- 5) проведення заходів з інформування населення з питань виявлення, діагностики, лікування та профілактики ТБ.

2. Обов'язкові дії медичних працівників за напрямом виявлення ТБ/ЛТБІ під час надання первинної медичної допомоги ЗОЗ та ФОП:

- 1) формування поіменних списків осіб, які належать до груп ризику розвитку ТБ відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я та забезпечення їхнього щорічного перегляду;
- 2) проведення за станом на перше число кожного місяця вибірки осіб з груп підвищеного ризику захворювання на ТБ, які не пройшли скринінг на ТБ, протягом останніх 12 міс та вжиття заходів щодо залучення їх до обстеження;
- 3) забезпечення належного рівня інформування осіб, які належать до груп ризику розвитку ТБ, про необхідність регулярного скринінгу на ТБ, зокрема про цілі та задачі скринінгу, плановану дату його проведення тощо;
- 4) проведення систематичного скринінгу на ТБ (активне виявлення) в групах ризику розвитку ТБ не рідше одного разу на рік.

Алгоритми систематичного скринінгу на ТБ серед дітей та дорослих залежно від групи ризику регламентовано галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я.

Для нетранспортабельних осіб, які зараховані до груп ризику розвитку ТБ, щорічний активний скринінг на ТБ може проводитись шляхом організації дослідження мокротиння з використанням молекулярно-генетичних методів — не рідше 1 разу на рік;

- 5) взаємодія із соціальними службами місцевих органів виконавчої влади та органів місцевого самоврядування та неурядовими організаціями з питань організації активного виявлення ТБ серед уразливих груп населення;
- 6) організація та проведення пасивного виявлення ТБ;
- 7) організація обстеження особи із характерними скаргами/симптомами, що можуть свідчити про ТБ, або з позитивним результатом систематичного скринінгу на ТБ відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я, згідно з яким медичний працівник ЗОЗ та ФОП, що надають первинну медичну допомогу, має забезпечити:
 - збір анамнестичних даних;
 - антропометричні дослідження (зріст, вага тіла); об'єктивне обстеження органів та систем;

- призначення необхідного переліку лабораторно-інструментальних досліджень відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я. Термін направлення на додаткові дослідження — 3 робочих дні з дати виявлення ознак, що можуть свідчити про наявність захворювання на ТБ;
 - забезпечення якісного збору діагностичного матеріалу для проведення мікробіологічної діагностики ТБ (правила збору мокротиння та іншого біологічного матеріалу регламентовано галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я);
 - забезпечення транспортування зібраних зразків діагностичного матеріалу до найближчої лабораторії з мікробіологічної діагностики ТБ для проведення молекулярно-генетичних досліджень;
 - скерування пацієнта із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, за результатами додаткового обстеження до лікаря-фтизіатра для підтвердження діагнозу і призначення лікування (за позитивного результату будь-якого із призначених мікробіологічних досліджень — негайне скерування до фтизіатра);
 - забезпечення при роботі з пацієнтом із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, необхідних заходів інфекційного контролю;
- 8) за неможливості проведення належного обстеження на рівні ЗОЗ/ФОП — термінове скерування пацієнта для надання йому вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та/або до лікаря-фтизіатра відповідно до розроблених клінічних маршрутів пацієнтів;
- 9) проведення скринінгу на ВІЛ-інфекцію, вірусний гепатит В, вірусний гепатит С усім особам із симптомами, що можуть свідчити про ТБ;
- 10) інформування пацієнта при направленні його до лікаря-фтизіатра щодо:
- необхідності з'явитися на консультацію до лікаря-фтизіатра протягом 3 робочих днів з дати отримання направлення;
 - виліковності ТБ при регулярному прийомі всіх лікарських засобів і дотриманні необхідної тривалості лікування;
 - важливості обстеження сімейних та інших близьких контактів пацієнта для виявлення вторинних випадків захворювання на ТБ;
- 11) участь у обстеженні/розслідуванні вогнищ ТБ-інфекції, розслідуванні та відстеженні контактів під наглядом лікаря-фтизіатра та/або лікаря-епідеміолога відповідно до Порядку епідеміологічного нагляду за ТБ;
- 12) надання медичних послуг з діагностики та лікування ЛТБІ серед визначених груп ризику, що включає:
- визначення показань до проведення тестування на ЛТБІ та методів діагностики ЛТБІ (за потреби — спільно з лікарем-фтизіатром);
 - інтерпретацію результатів діагностики ЛТБІ та виключення діагнозу активного ТБ до призначення профілактичного лікування (за потреби — спільно з лікарем-фтизіатром);
 - отримання добровільної згоди на профілактичне лікування ТБ дорослих осіб та/або батьків дитини/законних представників (форма інформованої добровільної згоди на профілактичне лікування ТБ регламентовано галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я);
 - призначення профілактичного лікування ТБ (за потреби — спільно з лікарем-фтизіатром) та забезпечення активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів у процесі лікування;
 - розрахунок потреби та організація отримання від фтизіопульмонологічного медичного центру протитуберкульозних препаратів для проведення лікування ЛТБІ (профілактичного лікування ТБ);
 - формування прихильності до лікування ЛТБІ та перебування під медичним наглядом;
- 13) поширення знань серед населення з питань виявлення, діагностики, лікування та профілактики ТБ, а також заохочення населення до звернення по медичну допомогу при наявності симптомів, що можуть свідчити про ТБ, особливо осіб із груп ризику розвитку ТБ.

III. Організація необхідних заходів з виявлення ТБ на рівні ЗОЗ, що надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу

1. На базі ЗОЗ та ФОП, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу функціонують лабораторії з мікробіологічної діагностики ТБ I рівня, що забезпечують молекулярно-генетичне дослідження біологічного матеріалу пацієнтів, доставленого персоналом цих установ та персоналом ЗОЗ і ФОП, що надають первинну медичну допомогу.

2. Обов'язкові дії медичних працівників ЗОЗ та ФОП вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги за напрямом виявлення ТБ:

- 1) взаємодія із ЗОЗ та ФОП, що надають первинну медичну допомогу, з питань формування груп ризику розвитку ТБ та залучення до їхнього систематичного скринінгу на ТБ;
- 2) розробка локальних клінічних маршрутів пацієнтів із симптомами, що можуть свідчити

- про ТБ, з метою забезпечення повного обсягу лабораторно-інструментальних обстежень відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я;
- 3) організація та проведення пасивного виявлення ТБ;
 - 4) забезпечення відповідного обстеження (лабораторне, інструментальне, променеве тощо) пацієнтів з ураженнями органів дихання з негативними результатами мікробіологічного обстеження мокротиння та інших органів, скерованих з ЗОЗ та ФОП, що надають первинну медичну допомогу для виключення іншої (нетуберкульозної) етіології захворювання;
 - 5) забезпечення своєчасного виявлення пацієнтів з підозрою на позалегеновий ТБ, що здійснюється лікарями відповідної спеціалізації;
 - 6) організація обстеження пацієнта із симптомами і проявами захворювання ТБ відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я, згідно з яким медичний працівник має забезпечити:
 - збір анамнестичних даних;
 - антропометричні дослідження (зріст, вага тіла);
 - об'єктивне обстеження органів та систем;
 - призначення необхідних лабораторно-інструментальних досліджень відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я. Строк направлення на додаткові дослідження – 3 дні з дати виявлення ознак, що можуть свідчити про наявність захворювання на ТБ;
 - організацію та забезпечення збору якісного діагностичного матеріалу для проведення мікробіологічної діагностики ТБ (правила збору мокротиння та іншого біологічного матеріалу регламентовано галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я);
 - організацію транспортування зібраних зразків діагностичного матеріалу до найближчої лабораторії з мікробіологічної діагностики ТБ;
 - скерування пацієнта із симптомами, що можуть свідчити про ТБ за результатами обстеження, до лікаря-фтизіатра для підтвердження діагнозу і призначення лікування (за позитивного результату будь-якого із призначених мікробіологічних досліджень – негайне скерування до лікаря-фтизіатра);
 - скеровування гістологічних зразків на консультацію до регіонального фтизіопульмонологічного медичного центру (у разі підозри на ТБ);
 - забезпечення при роботі з пацієнтом із симптомами, що можуть свідчити про ТБ, необхідних заходів інфекційного контролю;
 - 7) за неможливості проведення належного обстеження на рівні ЗОЗ вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги – термінове скерування пацієнта до лікаря-фтизіатра відповідно до розроблених локальних клінічних маршрутів пацієнтів;
 - 8) проведення скринінгу на ВІЛ-інфекцію, вірусний гепатит В та вірусний гепатит С усім особам із симптомами, що можуть свідчити про ТБ;
 - 9) інформування пацієнта при направленні його до лікаря-фтизіатра щодо:
 - інформування про необхідність з'явитися на консультацію до лікаря-фтизіатра протягом 3 робочих днів з дати отримання направлення;
 - інформування, що ТБ виліковний при регулярному прийомі всіх лікарських засобів і дотриманні необхідної тривалості лікування;
 - інформування щодо важливості обстеження сімейних та інших близьких контактів пацієнта для виявлення вторинних випадків захворювання на ТБ.

Олексій Даниленко,
в. о. Генерального директора
Директорату громадського здоров'я
та профілактики захворюваності

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Н А К А З
від 05.02.2021
№ 189

Про затвердження Стандартів охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції

Відповідно до статті 14¹ Закону України «Основи законодавства про охорону здоров'я», пунктів 4 та 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90), пунктів 2.4 розділу II та 3.4 розділу III Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751, зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313,

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити Стандарти охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції, що додаються.
2. Державному підприємству «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (М. Бабенко) забезпечити внесення медико-технологічного документа, затвердженого пунктом 1 цього наказу до Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги.
3. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра охорони здоров'я України — головного державного санітарного лікаря України В. Ляшка.

Міністр

Максим СТЕПАНОВ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
05.02.2021 № 189

СТАНДАРТ охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції

Загальна частина

Стандарти розроблені відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 р. за № 2001/22313, 2002/22314, 2003/22315, 2004/22316 (зі змінами і доповненнями) шляхом адаптації до системи охорони здоров'я України перекладених українською та синтезованих в єдиний документ положень клінічних настанов:

- Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я», ВООЗ, 2-ге видання, 2016. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf;jsessionid=E1B9CD7596C8465E2AD09E964C90302B?sequence=1;
- Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf>;
- Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>;
- Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: update to who's recommendation on oral prep; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>;
- Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach; <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/december2014supplementARV.pdf>;
- WHO implementation tool for Pre-Exposure prophylaxis (PrEP) of HIV- infection. Module 1. Clinical <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255889/WHO-HIV-2017.17-eng.pdf?sequence=1>.

Розробники:

Руденко Ірина Володимирівна — Генеральний директор Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності МОЗ України, голова Робочої групи;

Кузін Ігор Володимирович — в. о. Генерального директора Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови Робочої групи;

Чубісова Ірина Володимирівна — державний експерт експертної групи з питань імунопрофілактики, розвитку програм профілактики інфекційних захворювань Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності, к. мед. н., секретар Робочої групи;

Гетьман Лариса Іванівна — завідувач відділу координації програм діагностики та лікування ВІЛ-інфекції Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», секретар Робочої групи;

Лопатіна Ярослава Володимирівна — голова представництва АНТИСНІД США в Україні (за згодою);

Андріанова Ірина Володимирівна — завідувач Референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;

Рябокоть Сергій Володимирович — лікар-інфекціоніст відділу координації програм лікування ВІЛ, вірусного гепатиту, ЗПТ Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;

Водяник Аркадій Аркадійович — технічний спеціаліст Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні (за згодою);

Антоняк Світлана Миколаївна — науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та ВІЛ/СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАМН України (за згодою);

Бацюра Ганна Володимирівна — доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к. мед. н. (за згодою);

Голуб Оксана Борисівна — директор КНП Київської обласної ради «Київський обласний центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом» (за згодою);

Ліщишина Олена Михайлівна — провідний науковий співробітник наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини», к. мед. н. (за згодою);

Раус Ірина Володимирівна — лікар-інфекціоніст комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 5», к. мед. н. (за згодою);

Матюха Лариса Федорівна — завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. д. н. (за згодою);

Солдатенкова Оксана Вікторівна — завідувача Центру інфекційних хвороб лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію, НДСЛ «Охматдит»;

Доан Іван Тханійович — лікар-інфекціоніст, спеціаліст із лікування ВІЛ Центрів контролю та профілактики захворювань департаменту охорони здоров'я США.

Запрошені експерти

Андрес Віталій Андрійович — лікар-інфекціоніст Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»;

Подольчак Наталія Віталіївна — заступник директора CDC з програмних питань в Україні;

Бондаренко Тетяна Валеріївна — програмний директор I-TECH в Україні;

Даниленко Оксана Валеріївна — радник із клінічних та стратегічних питань I-TECH в Україні.

Притуляк Поліна Леонідівна — фахівець з координації програм діагностики та лікування

ВІЛ Державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України».

Скорочення та визначення загальних термінів:

ПКП — прийом пероральних АРВ-препаратів особами після контакту, в результаті якого потенційно могла відбутися передача ВІЛ, якомога швидше, але не пізніше 72 год після контакту; ДКП — прийом пероральних АРВ-препаратів особами, які не інфіковані ВІЛ, але мають високий ризик інфікування;

ДКП-П або «дозування 2 + 1 + 1» — позначення режиму ДКП, що є альтернативою щоденному прийому ДКП для трансгендерних ЧСЧ;

Трансгендерний(а) — означає людей, чия статеві ідентичність відрізняється від тієї, яку їм було визначено при народженні (наприклад, особа, що вважалася чоловіком у дитинстві, але тепер ідентифікує себе як жінка);

Цисгендерний(а) — означає людей, чия статеві ідентичність відповідає тій, яку їм було визначено при народженні;

Чоловіки, які практикують секс із чоловіками — визначення охоплює геїв, бісексуальних чоловіків та інших чоловіків, що практикують секс із чоловіками.

Інші терміни використовуються відповідно до законодавства України.

З метою впровадження стандартів медичної допомоги надавачі медичних послуг розробляють клінічні маршрути пацієнтів/локальні протоколи.

Перелік скорочень:

АРВ — антиретровірусний;

ВІЛ — вірус імунодефіциту людини;

ВН — вірусне навантаження;

ВГВ — вірус гепатиту В;

ДКП — доконтактна профілактика;

ДКП-П — ДКП у разі потреби;

ІПСШ — інфекції, що передаються статевим шляхом;

ЛЖВ — люди, які живуть з ВІЛ;

ПАР — психоактивні речовини;

ПКП — постконтактна профілактика;

ПР — побічна реакція;

ПТАО — підтримуюча терапія агоністами опіоїдів, довготривале медикаментозне лікування синдрому залежності від опіоїдів;

TDF/FTC — комбінована лікарська форма тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF) та емтрицитабіну (FTC) для перорального застосування;

ЧСЧ — чоловіки, які практикують секс із чоловіками.

СТАНДАРТ 1. Призначення медикаментозної доконтактної профілактики ВІЛ-інфекції

1.1. Положення стандарту

Пероральна ДКП призначається з метою профілактики інфікування ВІЛ людям, які мають високий ризик інфікування ВІЛ, у складі комбінованих заходів з попередження передачі/поширення ВІЛ.

Інформування, консультування щодо ДКП, призначення ДКП надаються в рамках комбінованої профілактики та інтегровано з іншими послугами з профілактики ВІЛ-інфекції, такими як надання презервативів, тестування на ВІЛ, діагностикою та лікуванням ІПСШ, консультаціями з прихильності до ДКП, використання контрацептивів для жінок, замісна підтримувальна терапія для осіб із психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання опіоїдів.

ДКП передбачає застосування перорально тенофовіру дизопроксил фумарату (далі-TDF) та емтрицитабіну (далі-FTC) або комбінованої лікарської форми TDF/FTC, якщо окремо не зазначено іншого.

Щоденна пероральна ДКП може призначатись усім категоріям дорослих людей, незалежно від статі, сексуальної орієнтації або сексуальної поведінки. Схема «ДКП у разі потреби» рекомендується ВИКЛЮЧНО для цисгендерних ЧСЧ.

1.2. Обґрунтування

Профілактика ВІЛ є ключовим компонентом успішних програм із протидії ВІЛ-інфекції. Разом із лікуванням ВІЛ-інфекції ДКП є важливою складовою комбінованих профілактичних програм.

Систематичний огляд та метааналіз клінічних досліджень з ДКП, що містить TDF, продемонстрували ефективність ДКП у зниженні ризику інфікування ВІЛ незалежно від віку, статі та способу інфікування (ректальний, пенісний чи вагінальний контакт). Встановлено, що на рівень захисту впливає прихильність до прийому ДКП.

Для споживачів ПАР програми зі зниження шкоди (ПТАО та обмін шприців) є найбільш пріоритетними заходами для зниження ризику інфікування ВІЛ. Однак оскільки споживачі ПАР (особливо амфетаміну та інших стимуляторів) схильні до більш високого ризику інфікування ВІЛ статевим шляхом, призначення ДКП є доцільним у поєднанні із іншими профілактичними заходами.

Надання ДКП доцільно інтегрувати з консультуванням та медичною допомогою з приводу планування сім'ї та інших питань репродуктивного здоров'я, ІПСШ, вакцинацією від гепатиту В.

1.3. Обов'язкові критерії якості

Надавачі медичних послуг з ДКП розробляють та дотримуються клінічних маршрутів з метою забезпечення впровадження всіх етапів ДКП (додаток 1 до стандарту 1).

Надавачі медичних послуг обговорюють з пацієнтами та оцінюють наявні потенційні ризики інфікування ВІЛ та розробляють індивідуальний комплекс профілактичних заходів з запобігання інфікування ВІЛ, включно із ДКП (додаток 2 до стандарту 1). Інформування пацієнтів щодо ДКП інтегроване з консультуванням та медичною допомогою з приводу репродуктивного здоров'я (зокрема планування сім'ї), ІПСШ, вакцинації від гепатиту В, покращення психічного здоров'я.

Осіб, які мають показання та бажають приймати ДКП, інформують та обстежують з метою виявлення протипоказань згідно з додатком 3 до стандарту 1.

Пероральна ДКП призначається як профілактична опція для людей, які відповідають критеріям включення, у складі комбінованих заходів з попередження ВІЛ. Схема прийому визначається індивідуально (додаток 4 до стандарту 1) з урахуванням протипоказань.

Протягом прийому ДКП пацієнтом надавач медичних послуг забезпечує консультування з метою підтримки прихильності до ДКП, а також організує моніторинг дотримання прихильності до ДКП та регулярні обстеження (додаток 5 до стандарту 1).

Особам, що приймають ДКП, надається інформація щодо припинення ДКП (додаток 6 до стандарту 1).

СТАНДАРТ 2. Застосування медикаментозної постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції

Положення стандарту

Постконтактна профілактика передачі ВІЛ-інфекції розпочинається якомога швидше, але не пізніше 72 год після контакту, в результаті якого потенційно могла відбутися передача ВІЛ, незалежно від типу такого контакту.

Обов'язкові критерії

1. ПКП ВІЛ призначається та здійснюється якомога раніше особам, у яких відбувся контакт, в результаті якого потенційно могла статися передача ВІЛ, не пізніше 72 год після ризикованого контакту.
2. ПКП ВІЛ призначається та здійснюється за результатами оцінки критеріїв прийнятності та тестування на ВІЛ осіб, які вступали в контакт (додаток 1 до стандарту 2).

3. Схема ПКП ВІЛ призначається відповідно до віку пацієнта (додаток 2 до стандарту 2) обов'язково з трьома АРВ-препаратами на 28-денний курс лікування.
4. Пацієнтам при початку ПКП ВІЛ надається консультування з формування прихильності, здійснюється базова оцінка індивідуальних потреб, призначаються консультаційні сесії з питань прихильності та просвітницькі заходи, дистанційне спілкування з метою подальшого спостереження.
5. Людям, котрі розпочали ПКП на основі TDF-, ЗТС чи FTC, призначається тестування на ВГВ та, за потреби, здійснюється подальша оцінка щодо тривалого лікування ВГВ-інфекції після закінчення/припинення ПКП. Вірусний гепатит В не є абсолютним протипоказанням до призначення ПКП на основі TDF-, ЗТС чи FTC. Особи з встановленою хронічною ВГВ-інфекцією піддаються моніторингу щодо заострення гепатиту В після припинення ПКП.
6. У рамках комплексних послуг з ПКП ВІЛ дівчатам-підліткам та жінкам фертильного віку пропонуються тести на вагітність на початку і під час курсу профілактики.
7. Особам, які підлягали ПКП, але не отримали протягом 72 год, призначають тестування на ВІЛ через 3 міс, інформують щодо ризиків інфікування та засобів профілактики (презервативи, лубриканти, одноразові голки тощо).

*Додаток 1
до СТАНДАРТУ 1*

Узагальнені рекомендації щодо ДКП

Схема ДКП/ Цільова група	Щоденний прийом ДКП	ДКП-П
	Усі люди, що мають потенційний ризик інфікування ВІЛ	Цисгендерні ЧСЧ
Виявлення високого ризику інфікування ВІЛ	Ризикована статеві поведінка (див. додаток 2 до стандарту 1). Наявність ВІЛ-позитивного сексуального партнера, який не приймає АРТ або приймає АРТ, проте не досягнув вірусної супресії ВІЛ. Призначення ПКП через ризик інфікування статевим шляхом протягом останніх 6 міс. Недавня ІПСШ	
Оцінка клінічних критеріїв	Задokumentований негативний результат тестування на ВІЛ перед призначенням ДКП; і також Відсутність ознак/симптомів гострої ВІЛ-інфекції; і також Кліренс креатиніну > 60 мл/хв; і також Відсутність протипоказань до прийому TDF/FTC; і також Наявні результати обстеження на ВГВ	
Схема призначення	TDF/FTC щоденно 1 таблетка на добу	TDF/FTC 2 таблетки від 2 до 24 год перед сексом; після чого 1 таблетка протягом 24 год після прийому перших двох таблеток, та четверта таблетка через 48 год після прийому перших двох таблеток
Спостереження та інші втручання	Контрольні візити пацієнта щонайменше кожних 3 міс з метою отримання лікарських засобів, консультування щодо прихильності, оцінки ПР, підтримки формування безпечної поведінки, що запобігає інфікуванню ВІЛ, оцінки симптомів ІПСШ. Щоквартально протягом перших 12 міс – оцінка функції нирок. У подальшому – щорічно, якщо функція нирок не порушена. Кожних 3 міс – тестування на ІПСШ	
Припинення ДКП	Через 28 днів після останнього ризикованого контакту, якщо у пацієнта відсутній значний ризик інфікування ВІЛ	Через 48 год після останнього потенційного контакту із ВІЛ

Ризиковані ситуації, на які необхідно звернути увагу при оцінці можливості інфікування ВІЛ

1) Наявність наступних ризикованих ситуацій протягом останніх 6 міс:

- Наявність ВІЛ-інфікованого сексуального партнера:
 - якщо партнер має визначальний рівень ВН ВІЛ;
 - якщо є сумніви щодо ефективності лікування ВІЛ партнера;
 - якщо партнер допускає пропуски у прийомі АРТ або пара відкрито не обговорює лікування ВІЛ, прихильність до лікування та результати обстежень на вірусне навантаження ВІЛ;

або:

- Сексуальна активність самої особи та/або її партнера з наступними ризиками:
 - наявність вагінальних або анальних статевих актів без презервативів з більш ніж одним партнером;
 - наявність статевого партнера з одним або кількома факторами ризику ВІЛ;
 - наявність ІПСШ, які діагностовано лабораторно, або за даними анамнезу;

або:

- Призначення ПКП через ризик інфікування статевим шляхом протягом останніх 6 міс.

Консультування перед призначенням ДКП

Провести оцінку ризиків щодо інфікування ВІЛ (див. додаток 2 до стандарту 1).

Обговорити бажання та готовність до прийому ДКП.

Розробити план ефективного профілактичного застосування лікарських засобів, обрати схему ДКП.

Поінформувати, що ДКП гарантує захист після:

- 7 доз за щоденним режимом прийому (для УСІХ груп населення);
- 2 доз за режимом ДКП-П (застосовується виключно для цисгендерних ЧСЧ).

Надати інформацію про можливі побічні реакції та необхідні дії у разі їхнього виникнення.

Обговорити потреби у додатковій профілактиці, тому що ДКП не захищає від ІПСШ та небажаної вагітності, а також скерувати для отримання презервативів і лубрикантів.

Надати консультацію щодо збереження сексуального та репродуктивного здоров'я, обговорити питання щодо планування сім'ї, використання засобів запобігання небажаної вагітності та методів безпечного зачаття.

Провести оцінку насильства з боку статевого партнера.

Провести оцінку вживання ПАР та наявності проблем із психічним здоров'ям.

Особам, котрі повідомляють про контакт із ВІЛ до прийому дози ДКП, що гарантує захист, призначається оцінка щодо ПКП.

Перелік обстежень перед призначенням ДКП:

Обстеження на ВІЛ-інфекцію: перед початком ДКП необхідно задокументувати негативний тест на ВІЛ¹.

Обстеження на ВГВ. Хронічний вірусний гепатит В не є протипоказанням для призначення щоденної схеми ДКП².

Скринінг на ІПСШ. Особам з ІПСШ призначають ДКП та скеровують для відповідного лікування³.

Визначення рівня сироваткового креатиніну та розрахунок кліренсу креатиніну⁴.

¹ Обов'язкове обстеження для всіх схем/режимів прийому ДКП.

² Обов'язкове обстеження для схеми прийому ДКП-3П.

³ Рекомендовано та не повинно бути бар'єром для отримання ДКП.

⁴ Обов'язкове обстеження, проте очікування результату не повинно становити бар'єр для отримання ДКП.

Протипоказання до ДКП:

Лабораторно підтверджений ВІЛ-позитивний статус.
Розрахунковий кліренс креатиніну < 60 мл/хв.
Ознаки/симптоми гострої ВІЛ-інфекції, ймовірний недавній ризик інфікування ВІЛ.
Вірусний гепатит В для схеми ДКП-П.
Протипоказання до будь-якої складової ДКП.

*Додаток 4
до СТАНДАРТУ 1*

Пероральна ДКП

Пероральна ДКП — це застосування перорального тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF300мг) та емтрицитабіну (FTC200мг) або об'єднаних в одній лікарській формі комбінації з фіксованим дозуванням (TDF300мг/FTC200мг) ВІЛ-негативними людьми для профілактики інфікування ВІЛ.

Критерії включення в ДКП:

1. Негативний ВІЛ статус та
2. Відсутність симптомів гострої ВІЛ інфекції та
3. Згода приймати ДКП за призначенням, включно із необхідним періодичним тестуванням на ВІЛ та іншими обстеженнями

ДКП за щоденним прийомом:

- Призначається **УСІМ** людям, хто має потенційний ризик інфікування ВІЛ, зокрема пацієнтам із хронічним гепатитом В;
- Призначається комбінована лікарська форма TDF/FTC;
- Призначається за схемою/режимом: одна таблетка один раз на день, щодня протягом періоду наявності ризиків інфікування ВІЛ, та ще додатково 28 днів після припинення ризикованих практик.

7 днів + (X днів) + 28 днів

де X — кількість днів, протягом яких людина має ризиковані практики та бажання приймати ДКП.

ДКП у разі потреби «2 + 1 + 1»:

Рекомендовано для цисгендерних ЧСЧ, які беруть участь у статевих актах менше ніж 2 рази на тиждень; які можуть планувати секс принаймні за 2 години до того, або можуть відкласти секс принаймні на 2 год;

Призначається комбінована форма TDF/FTC. Призначається за схемою: дві таблетки від 2 до 24 год перед сексом; потім одна таблетка протягом 24 год після прийому перших двох таблеток і прийом четвертої таблетки через 48 год після прийому перших двох таблеток;

Режим дозування «2 + 1 + 1» описує ДКП-П, коли йдеться про окремий статевий акт. Якщо у наступні дні також відбуваються статеві акти, то по одній таблетці ДКП можна продовжувати щоденно, поки продовжується секс, і одна таблетка на добу приймається ще протягом двох днів після останнього статевого акту.

*Додаток 5
до СТАНДАРТУ 1*

Консультування щодо ефективності та важливості дотримання режиму та прихильності до ДКП:

ДКП є високоефективним засобом запобігання інфікування ВІЛ лише за умови дотримання режиму його прийому.

ДКП приймається незалежно від прийому їжі.

Якщо був пропущений прийом ДКП, пропущену дозу необхідно прийняти одразу після того як про це згадали.

ДКП є ефективною та безпечною у випадку прийому разом із гормональними контрацептивами або іншими безрецептурними препаратами.

ДКП не має небажаних взаємодій із алкоголем та наркотиками.

Вагітність та грудне вигодовування не є протипоказанням для призначення та прийому ДКП.

Припинення ДКП необхідно планувати, супроводжувати деякими обмеженнями

Обстеження споживачів в процесі прийому ДКП

1. Обстеження на ВІЛ-інфекцію осіб, які приймають ДКП, проводиться щоквартально протягом всього періоду споживання за будь-якою схемою ДКП.
2. Моніторинг кліренсу креатиніну здійснюють при ДКП за будь-якою схемою кожних 6 міс протягом перших 12 міс. За умови нормальної функції нирок у подальшому призначається тестування один раз на рік.
3. Рекомендовано щоквартально скринінг на ПСШ.

*Додаток 6
до СТАНДАРТУ 1*

Консультування щодо припинення прийому ДКП

ДКП припиняється після припинення ризикованих щодо інфікування ВІЛ практик (див. додаток 2 до стандарту 1).

ДКП-П може бути припиненою через 48 год після останнього потенційного контакту із ВІЛ. Якщо у наступні дні після прийому ДКП-П відбуваються інші статеві акти, то по одній таблетці ДКП можна продовжувати щоденно, поки продовжується секс, і по одній таблетці на день приймається ще протягом двох днів після останнього статевого акту.

ДКП за щоденним прийомом може бути припинена через 28 днів після останнього ризикованого контакту.

Споживачам ДКП після її припинення рекомендується систематичне планове тестування на ВІЛ та повернення до прийому ДКП у разі відновлення ризикованих практик.

За наявності хронічної ВГВ-інфекції здійснюється оцінка щодо ВГВ- терапії та лише після цього приймається рішення щодо припинення ДКП, тому що TDF може застосовуватися для лікування ВГВ і при припиненні прийому TDF є ймовірність реактивації інфекції ВГВ. Особам зі встановленою хронічною ВГВ-інфекцією призначається моніторинг на предмет загострення гепатиту В після припинення ДКП.

*Додаток 1
до СТАНДАРТУ 2*

Оцінка критеріїв прийнятності призначення ПКП

Речовини, при контакті з якими необхідно застосовувати ПКП, охоплюють, але не обмежуються: кров, слина з домішками крові, грудне молоко, виділення статевих органів та спинномозкова, амніотична, перитонеальна, синовіальна, перикардіальна або плевральна рідини. Усі випадки повинні пройти оцінку з клінічної точки зору, а працівники системи охорони здоров'я повинні прийняти рішення щодо того, чи такий контакт становить значний ризик інфікування ВІЛ.

Ризики, що не є підставою для початку ПКП ВІЛ, включають наступне:

- якщо людина, котра мала контакт, уже має ВІЛ-позитивний статус;
- якщо встановлено, що потенційне джерело є ВІЛ-негативним;
- контакт з рідинами тіла, котрі не становлять собою значного ризику, для прикладу: сльози, слина без домішок крові, сеча та піт;
- коли стався контакт потенційно небезпечних речовин із неушкодженою шкірою.

Схеми ПКП з використанням АРВП

Дорослі та підлітки	Комбінація TDF + ЗТС або TDF/FTC (FTC замість ЗТС) рекомендована як НІЗТ-основа схеми ПКП. DTG рекомендується як третій лікарський засіб у схемі ПКП. Якщо DTG протипоказаний чи недоступний, як альтернативний варіант третього лікарського засобу у схемі ПКП можна використовувати ATV/г або DRV/г або LPV/г або RAL у сполученні з TDF + ЗТС (або FTC замість ЗТС)
Діти	AZT + ЗТС рекомендується в якості найкращої НІЗТ-основи схеми ПКП для дітей віком 10 років і молодше; ABC + ЗТС або TDF + ЗТС або TDF/FTC (FTC замість ЗТС) можна розглядати в якості альтернативних режимів НІЗТ-основи схеми ПКП для дітей. DTG рекомендується як третій препарат схеми ПКП. ATV/г або DRV/г або LPV/г або RAL можуть розглядатися в якості альтернативного третього препарату у схемі ПКП, якщо педіатрична лікарська форма DTG недоступна

Вибір АРВ-препаратів для дітей залежить від можливості підібрати дозування та наявності лікарської форми препарату для дитини відповідного віку.



О. Павлова¹, О. Дюжева¹, Л. Скоклюк¹, Н. Жеребко¹,
А. Барбова², Г. Дравнієце¹

¹ РАТН, Київ

² Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України, Київ

Результати впровадження нових методів діагностики туберкульозу серед дітей у 12 регіонах України

Мета роботи — підвищити ефективність та якість діагностики туберкульозу (ТБ) у дітей через розширення тестування «неінвазивних» зразків, розроблення алгоритму інтеграції потенціалу дослідження таких зразків до рутинних педіатричних протитуберкульозних послуг у різних умовах та опанування навичками проведення лабораторних процедур щодо тестування зразків фекалій.

Матеріали та методи. У рамках проекту «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні», який реалізується організацією РАТН за фінансової підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), розпочалося пілотне впровадження діагностики легеневого ТБ у дітей із використанням картриджів Xpert MTB/RIF Ultra як первинного діагностичного тесту для зразка фекалій.

На етапі діагностики до початку лікування протитуберкульозними препаратами обстежували усіх дітей віком до 5 років, а також дітей віком до 15 років із попереднім діагнозом «туберкульоз», які не можуть продукувати мокротиння або у яких є труднощі з отриманням іншого діагностичного матеріалу.

Результати та обговорення. Отримані проміжні результати досить обнадійливі для впровадження таких тестів на усій території України. Використання зразків фекалій, отримання яких не потребує інвазивних маніпуляцій, може позитивно вплинути на показники лабораторного підтвердження діагнозу ТБ у дитячого населення, адже у 12,8 % отримано позитивний результат, а у 8,5 % досліджень позитивний результат тесту тільки з фекаліями і негативний із промивними водами шлунка.

Висновки. Результати впровадження методу допоможуть виявити та обґрунтувати необхідні зміни до алгоритму діагностики ТБ у дітей віком до 5 років або дітей віком до 15 років, які не можуть продукувати мокротиння або в разі утрудненого отримання іншого діагностичного матеріалу.

Ключові слова

Картриджі Xpert MTB/RIF Ultra, зразки фекалій, алгоритм діагностики туберкульозу.

За розрахунковими даними ВООЗ, щорічно у світі 1,2 млн дітей віком до 15 років хворіють на туберкульоз (ТБ), щороку помирають понад 230 тис. дітей. У 25–32 тис. дітей щороку реєструється ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ). Більше ніж у половини дітей із ТБ захворювання не діагностується, особливо це стосується дітей раннього віку.

Не менш актуальним є питання активного виявлення ТБ серед дітей в Україні. Відповідно до розрахункових даних, в Україні очікувана

частка дітей, хворих на ТБ, має становити від 5 до 10 %. Фактичні дані ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ) свідчать, що питома вага дитячого ТБ у країні менше ніж 5 % (рис. 1), що підтверджує неповну діагностику або неточну звітність про випадки захворювання. Отже, в Україні є потреба у поліпшенні діагностики дитячого ТБ [2].

Дані рутинного епідеміологічного нагляду за захворюванням на ТБ дитячого населення України підтверджують наявність проблеми (табл. 1). На регіональному рівні в Україні частка випадків дитячого ТБ у 2020 р. коливалася від

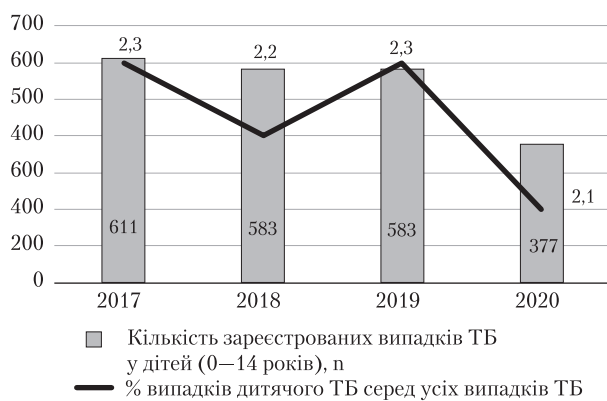


Рис. 1. Кількість та частка випадків ТБ у дітей віком 0—14 років (нових і рецидивів) серед усіх випадків ТБ в Україні в 2017—2022 рр.

0,5 % у Чернівецькій до 5,8 % у Запорізькій області [2]. Ускладнення епідситуації в країні у зв'язку з негативним впливом епідемії COVID-19 ще більше погіршило стан діагностики ТБ серед дітей, коли спостерігалось різке зниження середнього рівня виявлення туберкульозу до 30 % (табл. 2).

Проблеми діагностики захворювання у дітей пов'язані з олігобацилярною природою ТБ, труднощами в отриманні респіраторних зразків, а також широким спектром проявів і тяжкості захворювання, які часто подібні до інших поширених дитячих захворювань, таких як пневмонія, ВІЛ-асоційовані захворювання легень і недоїдання. Залежно від умов і наявних ресурсів бактеріологічно підтвердити захворювання вдавалося тільки у 15–50 % педіатричних випадків [14].

У дітей віком до 5 років не вдається отримати мокротиння, оскільки вони його ковтають, а зібрати інвазивні зразки (шлунковий або назофарингеальний аспірати тощо) досить складно [5, 12]. Крім того, діагностична цінність, наприклад, шлункового аспірату становить усього 20–40 %.

Через складність бактеріологічного підтвердження діагнозу, а отже, і визначення лікарської стійкості, лікування дітей віком до 5 років зазвичай здійснювалося з урахуванням спектра лікарської стійкості джерела інфекції. Однак не в усіх випадках ТБ у дітей можна достовірно встановити контакт із джерелом інфекції, що ускладнювало процес виявлення та лікування захворю-

Таблиця 1. Ключові дані рутинного епідагляду щодо показників ТБ у дітей в Україні у 2017—2020 рр.

Показник	2017	2018	2019	2020
A1: Кількість зареєстрованих випадків ТБ у дітей (0–14 років) (нові випадки та рецидиви)	611	583	583	377
A2: Кількість зареєстрованих випадків ТБ у дітей (з бактеріологічним підтвердженням)	93	90	92	36
% бактеріологічно підтверджених випадків (A2/A1)	15,2	15,4	15,8	9,5
A3: Загальна кількість зареєстрованих випадків ТБ у країні (нові випадки та рецидиви)	27 121	26 321	25 237	17 593
% випадків дитячого ТБ від усіх випадків ТБ (A1/A3)	2,3	2,2	2,3	2,1

Примітка. Дані використані з форми № 8 «Звіт про захворювання на активний ТБ», затвердженої наказом МОЗ від 09.06.2005 № 261.

Таблиця 2. Реєстрація випадків ТБ в Україні у вікових групах за даними реєстру хворих на ТБ, 2019—6 міс 2021 рр.

Вікова група, роки	Дата реєстрації (Центральна лікарська консультативна комісія)									
	2019				2020				2021	
	1-й квартал	2-й квартал	3-й квартал	4-й квартал	1-й квартал	2-й квартал	3-й квартал	4-й квартал	1-й квартал	2-й квартал
≤ 4	65	58	33	52	36	20	12	21	29	24
5–14	96	101	90	90	85	50	100	60	81	96
15–17	59	44	66	61	57	25	47	36	45	35
18–24	345	277	237	258	236	155	178	161	142	165
25–34	1497	1362	1162	1200	1238	723	789	692	815	756
35–44	2298	2102	1804	2027	2002	1185	1304	1212	1499	1430
45–54	1758	1533	1336	1526	1414	874	990	879	1076	1051
55–64	1106	896	868	906	899	562	639	545	645	715
≥ 65	593	566	533	520	569	288	376	292	370	396
Разом	7817	6939	6129	6640	6536	3882	4435	3898	4702	4668

вання. Дітей часто лікують від ТБ емпірично на підставі клінічних особливостей, результатів рентгенологічного дослідження грудної клітки, шкірних туберкулінових тестів і даних про контакт із певним пацієнтом. Такий підхід може призводити до гіпер- або гіподіагностики ТБ у цій віковій групі пацієнтів.

У своїх нових посібниках та настановах ВООЗ рекомендує дослідження на платформі Xpert із використанням зразка фекалій як первинного діагностичного тесту для дітей із підозрою на ТБ [8]. Отримати пробу фекалій набагато легше, ніж «інвазивний» зразок, тому це є оптимальним рішенням для дітей, які не можуть зібрати мокротиння або які піддаються інвазивним процедурам збору зразка, або через відсутність зразка не матимуть бактеріологічного підтвердження діагнозу.

За даними літератури фекалії є інформативним матеріалом для тестування ТБ у дітей, оскільки проковтнуті мікобактерії туберкульозу (МБТ) потрапляють у фекалії дитини, де їх можна виявити. Тести ампліфікації на основі нуклеїнових кислот можуть виявляти МБТ у фекаліях із високою чутливістю [1, 7, 10, 11, 13, 17]. За результатами досліджень виявлення збудника ТБ у фекаліях за допомогою картриджів Xpert MTB/RIF чутливість склала 25–69 % і специфічність 91,7–100 %, а чутливість Xpert MTB/RIF Ultra при дослідженні зразків фекалій – 53 % (35–70 %), при цьому специфічність досягала 98 % (93–99 %). Компанія – виробник картриджів (Cepheid) визнає медичну необхідність тестування таких зразків для деяких пацієнтів і вказує на чутливість методу для фекалій 81–86 %, а специфічність 94–100 % [3].

У рамках проєкту «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні», який реалізується організацією PATH за фінансової підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), розпочалося пілотне впровадження діагностики легеневого ТБ у дітей із використанням картриджів Xpert MTB/RIF Ultra для зразка фекалій як первинного діагностичного тесту: розроблено та погоджено з національними партнерами «Протокол впровадження», підготовлено стандартні операційні процедури та методичні рекомендації для лабораторних фахівців та клініцистів, проведено низку семінарів для педіатрів та лабораторних фахівців у проєктних регіонах із залученням національних і міжнародних партнерів, проведено спільні онлайн-розгляди клінічних випадків, надано методологічну підтримку лабораторним фахівцям у виконанні досліджень, розроблено та надіслано на місця інформаційні матеріали.

Мета роботи – підвищити ефективність та якість діагностики ТБ у дітей шляхом розширення тестування «неінвазивних» зразків, розроблення алгоритму інтеграції потенціалу дослідження таких зразків до рутинних педіатричних протитуберкульозних послуг у різних умовах та опанування лабораторних процедур і отримання навичок лабораторного персоналу щодо тестування зразків фекалій.

Пілотне впровадження спрямовано на розроблення пакета рекомендацій для регіональних фахівців з метою налагодження якісного відбору контингентів для такого тестування, розроблення стандартних операційних процедур (СОП) для медичних та лабораторних фахівців.

Матеріали та методи

Упровадження та розширення тестування з використанням фекалій як зразка з метою діагностики ТБ у дітей здійснюється у 12 областях України, а саме: у Донецькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Київській, Кіровоградській, Львівській, Миколаївській, Одеській, Полтавській, Херсонській, Черкаській та Чернігівській областях. Лабораторії з мікробіологічної діагностики ТБ в обласних протитуберкульозних закладах цих регіонів мають необхідне обладнання та витратні матеріали, а також підготовлений персонал, що рутинно виконує тести Xpert MTB/RIF (Ultra).

Відбір пацієнтів із підозрою на ТБ здійснювався фтизіопедіатром обласного протитуберкульозного закладу після проведення консультації в амбулаторних умовах, стаціонарному відділенні протитуберкульозного диспансеру та/або стаціонарному відділенні міських/районних та обласних закладів охорони здоров'я.

У рамках пілотного впровадження національний алгоритм діагностики дітей з підозрою на ТБ суттєво не змінювався, проте дітям додатково за показаннями проведено тестування фекалій. На етапі діагностики до початку лікування протитуберкульозними препаратами обстежували усіх дітей віком до 5 років, а також дітей до 15 років, які не можуть продукувати мокротиння або у яких є труднощі з отриманням іншого діагностичного матеріалу з попереднім діагнозом «туберкульоз». Крім тестів, за національним протоколом діагностики додатково було досліджено зразки фекалій у картриджах Xpert MTB/RIF Ultra.

Для підготовки зразка фекалій до тестування з метою діагностики ТБ в Україні використано досить простий метод Simple One-Step («Простий одноступінчастий метод»), запропонований KNCV, який не вимагає центрифугування та

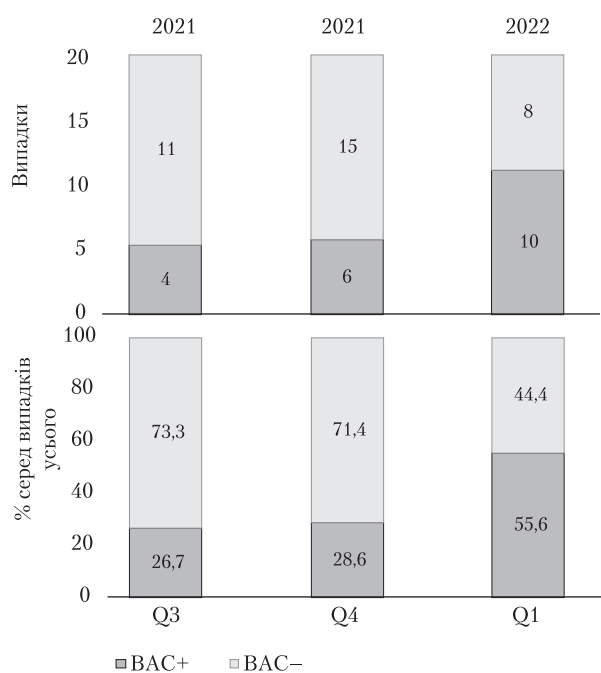


Рис. 2. Рівень бактеріологічно підтверджених випадків ТБ у 3—4-му кварталі 2021 р. та 1-му кварталі 2022 р. у регіонах запровадження пілоту PATH

додаткових витратних матеріалів (<https://www.kncvtbc.org/en/sos-stoolbox/>) [6, 9, 16].

Підготовка картриджів Xpert MBT/RIF Ultra для тестування обробленого зразка фекалій за методикою Simple One-Step та протокол тестування у GeneXpert не відрізнялися від запропонованих виробником картриджів для дослідження мокротиння.

Результати та обговорення

За 4 міс (листопад 2021 — лютий 2022) обстежено 344 особи з попереднім діагнозом ТБ, зокрема 149 дітей віком до 5 років. Із них у 57 осіб (зокрема 23 особи — жіночої статі та 34 — чоловічої), які мали труднощі з продукуванням та збиранням мокротиння, проведено дослідження фекалій для лабораторного підтвердження ТБ з використанням картриджів Xpert MBT/Rif Ultra.

У 10 із 57 відібраних осіб досліджено тільки фекалії та отримано негативний результат, тому діагноз лабораторно не підтверджено. У 47 (82,5 %) обстежених дітей, крім фекалій, у картриджах Xpert MBT/RIF Ultra було досліджено й інший матеріал відповідно до національних документів — носоглотковий змив, бронхо-альвеолярний лаваж, промивні води шлунка тощо, і в 41 випадку (87,2 %) отримано негативний результат. У шести (6 дітей; 12,8 %) випадках із 47 досліджень вказаних біологічних матеріалів, що були позитивними (результат «низький рівень» або «слідові кількості ДНК»), у 2 дітей

отримано позитивний результат дослідження фекалій («сліди»). Крім того, у 4 випадках отримано негативний результат дослідження біологічних матеріалів, відібраних за національними стандартами надання допомоги хворим на ТБ, і позитивний — при тестуванні фекалій. Тобто у 4 дітей (дві дитини віком до 1 року, одна дитина віком 2 роки та одна дитина віком 6 років) діагноз ТБ підтверджено завдяки дослідженню фекалій.

Висновки

В Україні розширюються можливості для лабораторного підтвердження діагнозу туберкульозу в дітей — упроваджується дослідження фекалій у картриджах Xpert MBT/RIF Ultra. Раннє виявлення збудника туберкульозу та його стійкості до лікарських засобів у дітей дасть змогу вчасно запропонувати безпечніше та ефективніше лікування і врятувати більше життів.

Отримані проміжні результати досить обнадійливі для впровадження таких тестів на усій території країни. Використання зразків фекалій, отримання яких не потребує інвазивних маніпуляцій, може позитивно вплинути на показники лабораторного підтвердження діагнозу ТБ у дитячого населення, адже в 12,8 % випадків отримано позитивний результат, а у 8,5 % досліджень — позитивний результат тесту тільки з фекаліями і негативний із промивними водами шлунка. Запровадження такого тестування позитивно впливає на лабораторне підтвердження випадків ТБ серед дітей (рис. 2) і, відповідно, зменшує кількість діагностичних помилок на етапі підтвердження діагнозу та початку лікування.

Попередні результати використання для підготовки фекалій до тестування з метою діагностики ТБ в Україні методу Simple One-Step, запропонованого KNCV [9], дасть змогу наблизити проведення аналізу до місця надання медичної допомоги, тим самим розширить доступ дітей до діагностики ТБ з бактеріологічним підтвердженням.

За результатами втілення «Протоколу впровадження» після тестування зразків фекалій та отримання усіх результатів мікробіологічних досліджень лабораторну інформацію для кожного пацієнта буде проаналізовано та зроблено висновки щодо практичних аспектів збирання зразків та їхнього оброблення, частоти помилок. Також це дасть можливість виявити сприятливі фактори та потенційні виклики стосовно розширення тестування з використанням зразків фекалій для діагностики ТБ у дітей.

Результати впровадження методу допоможуть виявити та обґрунтувати необхідні зміни до

алгоритму діагностики ТБ у дітей віком до 5 років або в дітей до 15 років, які не можуть продукувати мокротиння або у яких є труднощі з отриманням іншого діагностичного матеріалу.

Фахівці проекту та пілотних регіонів продовжуватимуть упровадження методу діагностики ТБ у дітей із тестуванням фекалій та готові ділитися отриманим досвідом з іншими регіонами країни.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Павлова, Н. Жеребко, Г. Дравнієце, А. Барбова; збір та обробка матеріалу — О. Дюжева, Н. Жеребко, Л. Скоклюк; написання тексту — О. Павлова, Н. Жеребко; статистичне опрацювання даних — О. Дюжева, Н. Жеребко, А. Барбова; редагування тексту — О. Павлова, Г. Дравнієце.

Список літератури

1. Використання альтернативних зразків в картриджах Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra для діагностики легеневого та позалегового туберкульозу у дорослих і дітей в Україні / Методичні рекомендації.— 2021.— 16 с. http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/mr_1_2021.pdf.
2. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2020 рік.— 2021.— 92 с.
3. Alternative Specimen Testing Procedures with Xpert® MTB/RIF and Xpert® MTB/RIF Ultra // Recommendations of the department of scientific and medical relations of the company Cepheid.— 2019.
4. Branigan D. The Tuberculosis Diagnostics Pipeline Report: Advancing the Next Generation of Tools // Pipeline Report 2020. Tuberculosis Diagnostics.— 2020.— 24 p. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/11/TAG-pipeline_TB_Diagnostics_2020_final.pdf.
5. Detjen A.K., DiNardo A.R., Leyden J. et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis // Lancet Respir. Med.— 2015.— Vol. 3 (6).— P. 451–461. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00095-8.
6. FIND and SAMRC team up to tackle childhood TB diagnosis. Press Release.— 2018. <https://www.finddx.org/newsroom/pr-23mar18-2/>
7. Hasan Z., Shakoor S., Arif F., Mehnaz A. et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF testing for rapid diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in children by Xpert MTB/RIF testing of stool samples in a low resource setting // BMC Res. Notes.— 2017.— Vol. 10.— P. 473. doi: 10.1186/s13104-017-2806-3.
8. Instructions for use — sucrose flotation method. https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed_Stools_Standard_Operating_Procedures.pdf.
9. KNCV Tuberculosis Foundation (Press Release). SOS Stool method brings Xpert TB diagnosis closer to children.— 2020. <https://www.kncvtbc.org/en/2020/01/28/sos-stool-method-brings-xpert-tb-diagnosis-closer-to-children/>.
10. MacLean E., Sulis G., Denking C.M. et al. Diagnostic accuracy of stool Xpert MTB/RIF for detection of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and metaanalysis // J. Clin. Microbiol.— 2019.— Vol. 57 (6).— P. e2057-18. doi: 10.1128/JCM.02057-18.
11. Nicol M.P., Spiers K., Workman L. et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children // Clin. Infect. Dis.— 2013.— Vol. 57 (3).— P. 18–21. doi: 10.1093/cid/cit230.
12. Oberhelman R.A., Soto-Castellares G., Gilman R.H. et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study // Lancet Infect. Dis.— 2010.— Vol. 10 (9).— P. 612–620. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70141-9.
13. Padmapriya P. Banada, Uvistra Naidoo et al. A Novel Sample Processing Method for Rapid Detection of Tuberculosis in the Stool of pediatric Patients Using the Xpert MTB/RIF Assay // PLoS One.— 2016.— Vol. 11 (3).— P. e0151980. doi: 10.1371/journal.pone.0151980.
14. Powell D.A., Hunt W.G. Tuberculosis in children: an update // Adv. Pediatr.— 2006.— Vol. 53.— P. 279–322.
15. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J. et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults // Cochrane Database Syst. Rev.— 2014.— Vol. 1.— P. CD009593. doi: 10.1002/14651858.
16. TB-speed studies. Output 4: Stool processing study. <https://www.tb-speed.com/outputs/>.
17. Wolf H., Mendez M., Gilman R.H. et al. Diagnosis of Pediatric Pulmonary Tuberculosis by Stool PCR // Am. J. Trop. Med. Hyg.— 2008.— Vol. 79 (6).— P. 893–898.

O. Pavlova¹, O. Dyuzheva¹, L. Skoklyuk¹, N. Zhrebko¹, A. Barbova², G. Dravnietse¹

¹ RATH, Kyiv, Ukraine

² National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Results of the implementation of new methods for diagnosing tuberculosis among children in 12 regions of Ukraine

Objective — improve the efficiency and quality of diagnosing tuberculosis (TB) in children by expanding the testing of «non-invasive» samples, developing an algorithm for integrating the potential of testing such samples into routine pediatric TB services in various settings, and mastering the skills of conducting laboratory procedures for testing fecal samples.

Materials and methods. As part of the project «Supporting efforts to combat tuberculosis in Ukraine», implemented by the PATH organization with financial support from the United States Agency for International Development (USAID), a pilot implementation of the diagnosis of pulmonary TB in children has begun, using Xpert MTB/RIF Ultra cartridges for a fecal sample as a primary diagnostic test.

At the stage of diagnosis, before starting treatment with anti-tuberculosis drugs, all children under 5 years of age were examined, as well as children under 15 years of age with a preliminary diagnosis of tuberculosis, who cannot produce sputum or who have difficulty obtaining other diagnostic material.

Results and discussion. The intermediate results obtained are quite encouraging for the implementation of such tests throughout the country. The use of faecal samples, which do not require invasive manipulation, may have a positive impact on laboratory confirmation of TB diagnosis in the pediatric population, with 12.8 % having a positive result, and 8.5 % of studies having a positive test result only with faeces and a negative with gastric lavage.

Conclusions. The results of the implementation of the method will help to identify and justify the necessary changes to the algorithm for diagnosing TB in children under 5 years of age or children under 15 years of age who cannot produce sputum or in case of difficulty in obtaining other diagnostic material.

Keywords: Xpert MTB/RIF Ultra, a fecal sample, algorithm for diagnosing TB.

Контактна інформація:

Павлова Ольга Вікторівна, фахівець з впровадження медичних програм
Міжнародного благодійного фонду «Організація оптимальних технологій в сфері охорони здоров'я» (PATH)
E-mail: opavlova@path.org

Стаття надійшла до редакції 7 березня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Павлова О., Дюжева О., Скокльок Л., Жеребко Н., Барбова А., Дравнієце Г. Результати впровадження нових методів діагностики туберкульозу серед дітей у 12 регіонах України // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 1. – С. 31–36. doi: 10.30978/TB-2022-1-31.
- Pavlova O, Dyuzheva O, Skoklyuk L, Zhrebko N, Barbova A, Dravniets G. Results of the implementation of new methods for diagnosing tuberculosis among children in 12 regions of Ukraine. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;1:31-36. doi:10.30978/TB-2022-1-31.



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, М.Ю. Шевченко,
Ю.Ю. Шевченко, Н.В. Яркова
Сумський державний університет

Аналіз захворюваності на вперше виявлений активний позалегеновий туберкульоз в Україні та Сумській області

Мета роботи — вивчити стан та проаналізувати захворюваність на вперше в житті встановлений активний позалегеновий туберкульоз (ТБ) серед мешканців Сумщини в період 2004–2020 рр.

Матеріали та методи. Ретроспективно вивчено та проведено статистичний аналіз захворюваності на ТБ мешканців Сумської області, узятих на облік у 2004–2020 рр.

Результати та обговорення. За результатами ретроспективного статистичного аналізу захворюваності на ТБ протягом 2004–2020 рр. у Сумській області зареєстровано 9664 хворих на ТБ. За інтенсивністю захворюваності на ТБ Сумська область перебувала на середньому рівні серед інших областей України.

Захворюваність на ТБ у Сумській області з 2004 до 2019 р. залишалася на одному рівні (46,4 та 47,4 на 100 тис. населення відповідно). В Україні в ці роки відбулося зменшення захворюваності з 72,0 до 47,6 на 100 тис. населення. Говорити про позитивну динаміку цього показника неможливо. Швидше вона є негативною, оскільки пов'язана з виключенням зі статистичного обліку окупованих територій Донецької і Луганської областей та АР Криму.

Частка дітей у загальній структурі захворюваності на ТБ у Сумській області зросла від 2,2 % у 2004 р. до 2,7 % у 2020 р.

Кількість хворих на позалегеновий ТБ у Сумській області складає 14,6 %, а в Україні — 10,7 %. При цьому 68 % дітей віком до 14 років Сумської області, які захворіли на ТБ протягом вивчених (2004–2020) років, мали позалегенову локалізацію туберкульозного процесу, що на 11,3 % більше відповідного показника в Україні в цілому. Частка позалегенового ТБ у підлітків віком 15–17 років становила 27,9 %. На жаль, тенденція до зниження захворюваності на ТБ, зокрема позалегеновий, у цих вікових групах не спостерігається. Переважання позалегенового ТБ в дітей та у підлітків віком 15–17 років є свідченням значних організаційних прорахунків у фтизіатричній галузі та в наданні медичної допомоги в Україні в цілому.

Висновки. Захворюваність на ТБ у Сумській області з 2004 по 2019 рр. залишалася на одному рівні (46,4 та 47,4 на 100 тис. населення відповідно). Кількість хворих на позалегеновий ТБ — 14,6 %, а в Україні — 10,7 %. Частка позалегенового ТБ (68 %) у дітей і підлітків віком 15–17 років (27,9 %) порівняно з такою в Україні (56,7 та 15,9 % відповідно) є надзвичайно несприятливим показником, який свідчить про відсутність у нашій країні фахівців з позалегенового ТБ.

Ключові слова

Активний туберкульоз, позалегеновий туберкульоз, уперше виявлений туберкульоз, захворюваність, статистика, туберкульоз.

Початок епідемії туберкульозу (ТБ) в Україні припадає на 1995 р. [9]. Хоча в період 2006–2020 рр. захворюваність на ТБ у нашій країні дещо зменшилася [1–3], говорити про подолання цього захворювання поки рано.

На жаль, упевненості щодо досягнення стратегічних цілей ВООЗ стосовно подолання ТБ до 2030 р. та досягнення цільових індикаторів ліквідації ТБ до 2035 р. в Україні немає [3, 7, 10].

У 2020 р. в Україні було виявлено на 30 % менше випадків активного туберкульозу, ніж у 2019 р. (13 695 та 19 988 осіб відповідно). Однак питання, чи можна зменшення кількості хворих

з уперше встановленим ТБ, узятих на облік у звітному році, вважати безумовним успіхом у досягненні стратегічних цілей Глобальної стратегії «Покласти край ТБ» на період 2016–2035 рр. [2–5], залишається відкритим. Особливо гостро в умовах реформації медичної галузі стоїть питання недовиявлення ТБ, оскільки, за даними ВООЗ, в Україні щороку своєчасно не виявляють близько 25 % хворих на ТБ [12].

З метою покращення виявлення ТБ в 2019 р. було запропоновано і схвалено Державну стратегію розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню. Метою цієї Стратегії було створення до 2023 р. нової моделі профілактики та раннього виявлення ТБ і надання медичної допомоги хворим на ТБ [4, 7]. Оцінювати ефективність цієї концепції поки що зарано. Але певний перелік труднощів і проблем, пов'язаних, зокрема, з ужиттям заходів реорганізації щодо злиття регіональних протитуберкульозних закладів у єдиний протитуберкульозний заклад, уже виявлено. До них належать необхідність долати додаткові сотні кілометрів з метою відвідин фтизіатра. Це і відлякує сьогодні багатьох хворих, особливо тих, що мешкають далеко від обласних центрів, оскільки ці сотні кілометрів трансформуються у години і дні. Разом із цим постає питання фінансування таких поїздок. Та головним залишається питання порушення «інфекційного контролю», порушення основної епідеміологічної вимоги: розрив епідемічного ланцюга, що не просто особливо важливо, а надважливо в умовах епідемії COVID-19. Ми вже не говоримо про порушення одного з головних параграфів Конституції держави, який стосується охорони здоров'я населення. Ми маємо на увазі не лише окремих індивідів, а всю популяцію населення. За вільний режим бацилярних хворих, особливо резистентних і мультирезистентних, ми вже не говоримо. Чи потрібно наголошувати на значенні «розхристаності» епідемічного ланцюга? А ми беремося у «залишкових» лікарнях за збереження інфекційного контролю, визначаємо зони «високого» ризику. У 2020 р. в Україні виявлено 13 695 хворих, більшість із яких не госпіталізовано.

Значна увага до проблеми позалегенового ТБ зумовлена його тяжкими наслідками [9, 10]. Хоча питома вага цих форм ТБ залишається відносно невисокою (8–10 %) [7], слід зазначити, що вона у першу чергу пов'язана з особливостями реєстрації випадків ТБ в Україні, а вона свідчить за недовиявлення ТБ позалегенової локалізації [3, 5, 6, 9].

Безумовно, встановлення діагнозу та диференційна діагностика позалегенового ТБ складний і

трудомісткий процес. Адже саме від своєчасності діагностики залежать результати лікування хворого. Клінічна картина позалегенового ТБ здебільшого має нетиповий, «прихований» характер, з огляду на затягування ранньої діагностики захворювання. Недостатня обізнаність лікарів загальної лікувальної мережі стосовно діагностики і лікування позалегенового ТБ ускладнює власне діагностичний процес. Відсутність вузьких спеціалістів з позалегенового ТБ в протитуберкульозних медичних закладах, на чому ми вже неодноразово наголошували, лише ускладнює ситуацію, а в умовах сьогодення заводить у глухий кут [3–6, 8]. Наразі залишилися поодинокі фахівці з ТБ легень узагалі, а з кісткового туберкульозу – лише один фахівець у Харкові, а саме професор Г.Г. Голка.

Мета роботи – вивчити стан та здійснити аналіз захворюваності на вперше в житті встановлений активний позалегеновий ТБ серед мешканців Сумщини в період 2004–2020 рр.

Матеріали та методи

Ретроспективно вивчено та проведено статистичний аналіз захворюваності на ТБ серед мешканців Сумської області, узятих на облік у 2004–2020 рр.

Результати та обговорення

За результатами ретроспективного статистичного аналізу за 2004–2020 рр. в області зареєстровано 9664 хворих на ТБ [1]. За інтенсивністю захворюваності на ТБ Сумська область перебуває на середньому рівні поміж інших областей України [1–3]. Хоча картина захворюваності на ТБ у Сумській області і відповідає загальним тенденціям по країні, спостерігаються певні відмінності у динаміці зниження захворюваності протягом останніх 17 років. А саме, у період з 2004 до 2013 р. частота захворюваності на всі форми активного ТБ по Україні мала деяку тенденцію до поступового зниження від 72 на 100 тис. населення у 2004 р. до 63,8 у 2013 р., що на 11,3 % менше (рис. 1). У 2006 р. було зареєстровано пік цього показника (76,1 на 100 тис. населення) при найменшому значенні за цей період у 2011 р. – 63,5 на 100 тис. населення. Отже, якщо в цілому в Україні спостерігалася зменшення кількості хворих на вперше у житті встановлений ТБ у період з 2004 до 2013 р., у Сумській області в цей період часу спостерігалася хоч і не значна, але зворотна тенденція, і показник захворюваності збільшився від 46,4 на 100 тис. населення у 2004 р. до 53,2 на 100 тис. у 2013 р. (див. рис. 1). Так, у 2004 р. захворюваність на ТБ у Сумській області була

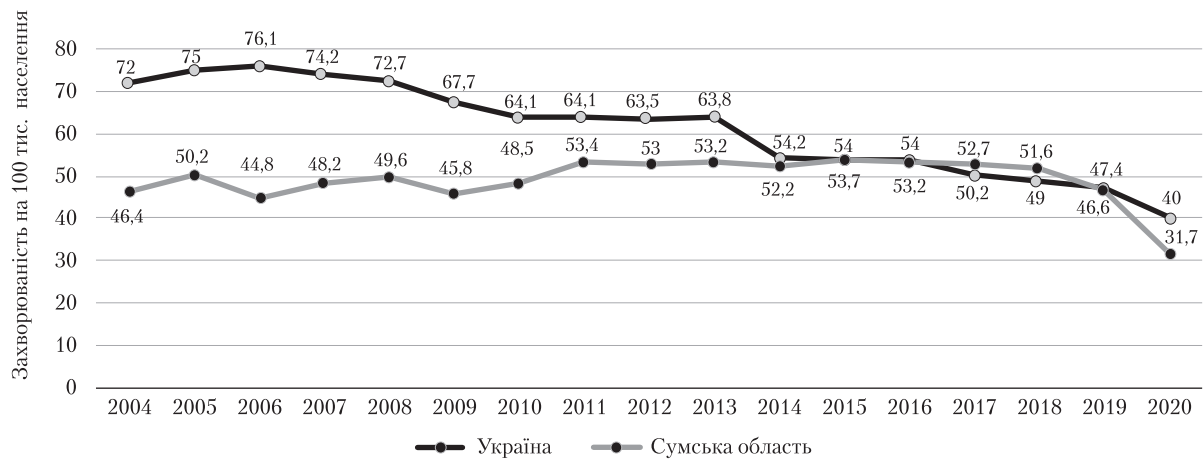


Рис. 1. Захворюваність на нові випадки туберкульозу в Україні та Сумській області у 2004—2020 рр.

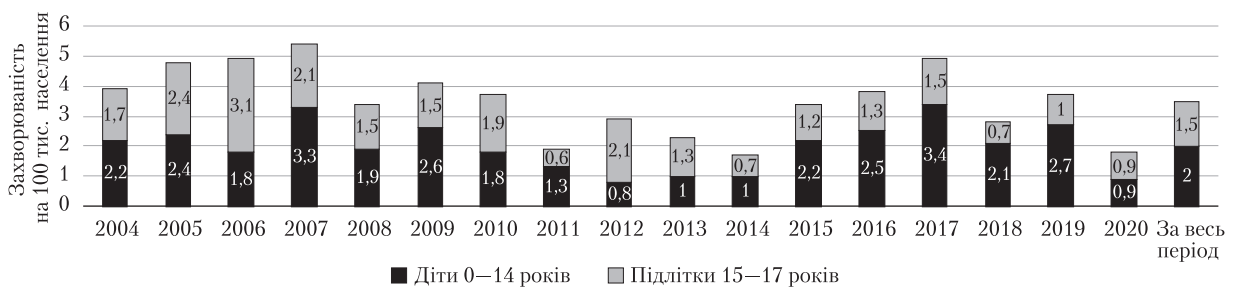


Рис. 2. Частка дітей та підлітків від загальної кількості захворілих на туберкульоз у Сумській області, %

меншою на 35,5%, ніж по Україні у цілому і схожа різниця зберігалася до 2008 року, коли захворюваність склала 49,6 на 100 тис. населення, що було на 32,3% менше відповідного показника в Україні (72,7 на 100 тис. населення). Однак, починаючи з 2010 р., ця різниця скорочується до 24,3 % (захворюваність складає 64,1 та 48,5 на 100 тис. населення в Україні і Сумській області відповідно). До 2013 р. захворюваність тримається на рівні 63,8 на 100 тис. населення в Україні і 53,2 на 100 тис. населення у Сумській області. Отже, різниця між цими показниками скорочується до 16,6 % за рахунок зниження захворюваності в Україні та збільшення захворюваності в Сумській області (див. рис. 1). Уже в 2014 р. показники захворюваності на туберкульоз в Україні та Сумській області складають 54,2 та 52,5 на 100 тис. населення відповідно, тобто різниця між ними практично зникає. Така ситуація переважно зумовлюється показниками в Україні, які до 2014 р. хоча і знижувалися, проте не суттєво. Тоді ж, із 2014 р. захворюваність в Україні почала помітно зменшуватися. Це можна пояснити «виключенням» зі статистики тимчасово окупованих територій Донецької та Луганської областей і АР Криму. Показник захворюваності на вперше в житті встановлений активний ТБ у Сумській області

в 2016 р. (54 на 100 тис. населення) перевищує середній показник в Україні (53,2 на 100 тис. населення) і залишається дещо вищим від показника в Україні впродовж 2016–2019 рр. (див. рис. 1).

Зменшення показників захворюваності на ТБ у 2020 р. на 30 % спостерігалось як у Сумській області, так і по всій території України (40,0 і 37,1 на 100 тис. населення відповідно). Таку тенденцію пов'язуємо з обмеженим доступом хворих до лікарень з огляду на дію карантинних заходів у зв'язку з епідемією COVID-19 [8–11].

Аналіз структури захворюваності на ТБ за віковим показником свідчить, що частка дітей і підлітків серед хворих на вперше виявлений ТБ у період з 2004 до 2020 р. на перший погляд невелика. Так, частка дітей з уперше встановленим ТБ протягом цього періоду у Сумській області склала 2,0 %, а частка підлітків – 1,5 % від усіх хворих (рис. 2).

Цей показник суттєво не відрізнявся від узагальнюючого показника в Україні. Однак динаміка вікової структури на ТБ не є втішною, оскільки частка дітей у загальній структурі захворюваності на ТБ зростає від 2,2 % у 2004 р. до 2,7 % у 2019 р. у Сумській області (див. рис. 2) та від 1,9 % у 2004 р. до 2,9 % у 2019 р. в Україні в цілому (рис. 3).

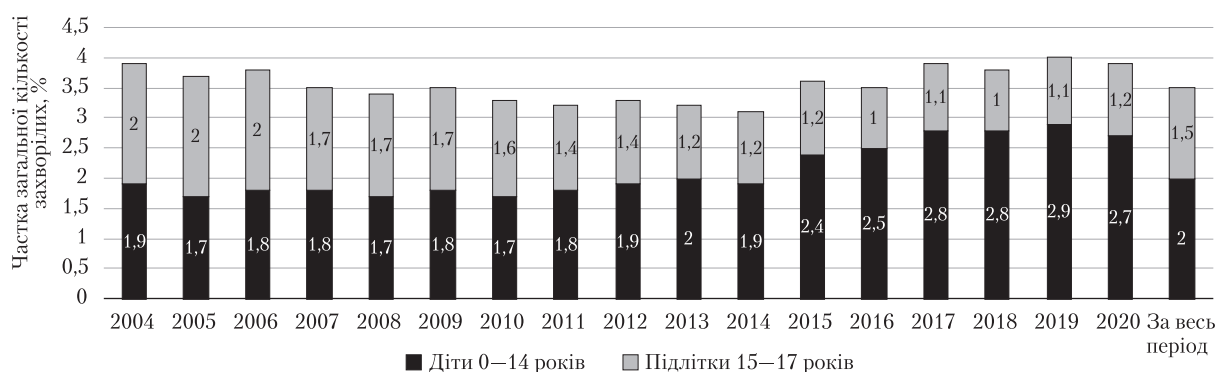


Рис. 3. Частка дітей та підлітків від загальної кількості захворюлих на туберкульоз в Україні, %

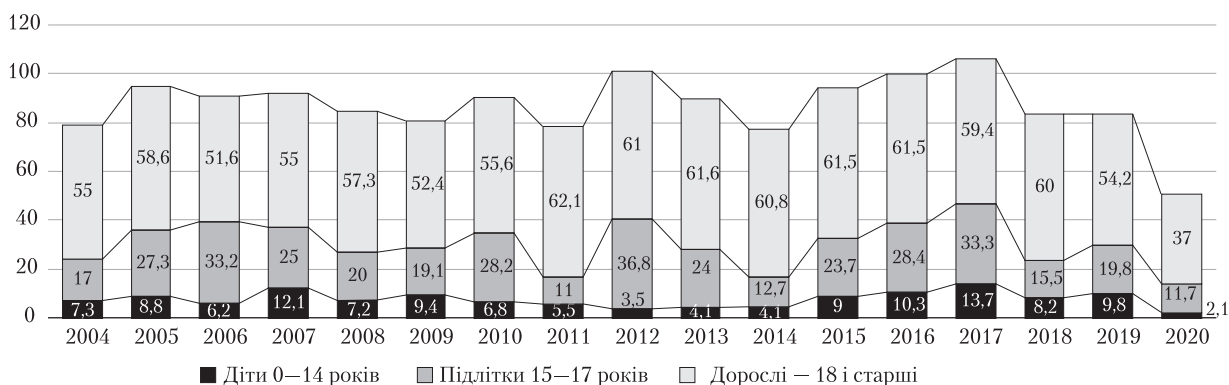


Рис. 4. Віковий склад хворих з уперше виявленим туберкульозом у Сумській області в 2004—2020 рр.

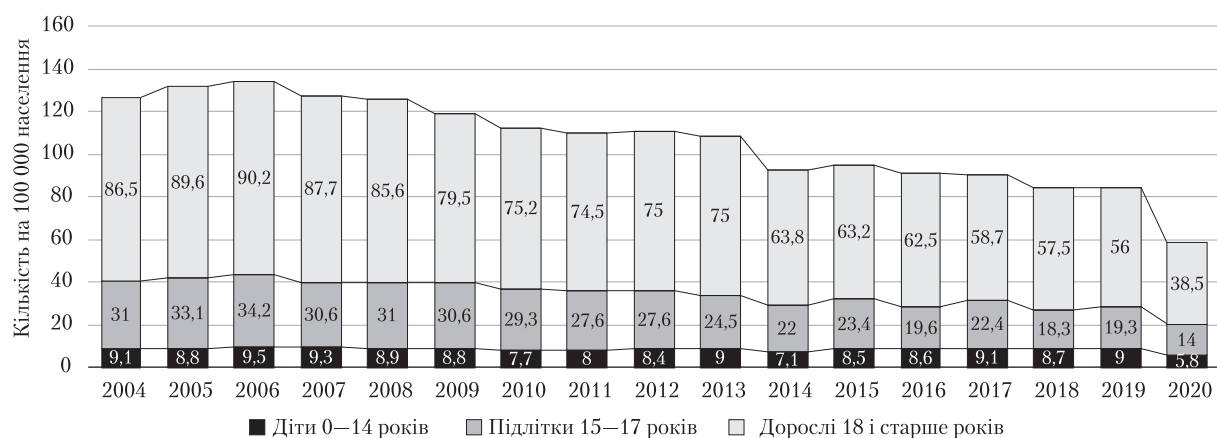


Рис. 5. Віковий склад захворюваності на туберкульоз в Україні в 2004—2020 рр.

Щодо показника захворюваності на ТБ на 100 тис. населення серед дітей слід зазначити, що тенденції до зниження цього показника протягом 2004–2019 рр. не спостерігалось (рис. 4, 5). Кількість дітей, що вперше захворіли на ТБ у Сумській області, складала 7,3 на 100 тис. дитячого населення у 2004 р. та 9,8 на 100 тис. дитячого населення у 2019 р. Причому якщо в період з 2004 до 2014 рр. можна було говорити про тенденцію до зменшення захворюваності на ТБ

серед дитячого населення Сумської області, то в наступних п'ять років спостерігалось зростання захворюваності на ТБ дитячого населення області удвічі. Захворюваність дітей віком до 14 років Сумської області збільшилася з 4,1 на 100 тис. населення у 2014 р. до 9,8 на 100 тис. населення у 2019 р. (див. рис. 5). В Україні в цілому за цей період (2004–2019 рр.) суттєвих змін динаміки захворюваності на ТБ серед дітей не було.

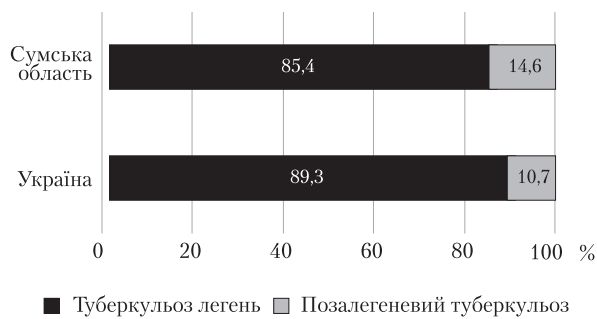


Рис. 6. Співвідношення легеневого та позалегенового туберкульозу в 2004—2020 рр.

Відмічено зменшення захворюваності на туберкульоз підлітків, що загалом зрозуміло, орієнтуючись на воєнні дії на сході України. Проте у Сумській області спостерігаються незрозумілі коливання у захворюваності підлітків від 17 на 100 тис. населення у 2004 р. до 33,3 у 2017 р. Хоча ця «незрозумілість» абсолютно зрозуміла: немає фахівців, які б могли діагностувати ТБ різних органів.

Аналіз структури захворюваності на ТБ показав, що загалом за останніх 17 років кількість хворих на ТБ позалегенової локалізації в нашій області становила в середньому 14,6 % серед усіх уперше виявлених захворювань, що на 3,9 % більше, ніж середній показник в Україні (рис. 6).

Протягом досліджуваного періоду (2004—2020 рр.) суттєво зменшилася кількість хворих на позалегеновий ТБ серед усіх хворих на вперше виявлений ТБ як у Сумській області, так і в Україні у цілому (рис. 7). У 2020 р. захворюваність на позалегеновий ТБ у Сумській області склала 3,1 на 100 тис. населення, що майже у 3 рази менше, ніж у 2004 р. (11,3 на 100 тис. населення). Подібна тенденція спостерігалася і в Україні у цілому, де показник захворюваності на

позалегеновий ТБ (3,2 на 100 тис. населення) був у 2,5 разу меншим, ніж у 2004 р. (8,4 на 100 тис. населення). Однак, за даними ВООЗ, показники захворюваності на позалегеновий туберкульоз у нашій країні значно занижені [3, 12], ураховуючи щорічне недовиявлення хворих на туберкульоз, а в умовах COVID-19 — особливо.

Бентежить частка недовиявлених хворих на позалегеновий ТБ у структурі захворюваності на туберкульоз дитячого населення. Адже 68 % дітей Сумської області віком до 14 років, які захворіли на ТБ протягом наведених (2004—2020) років, мають саме позалегенову локалізацію туберкульозного процесу (див. рис. 7), що на 11,3 % більше відповідного показника в Україні у цілому (рис. 8, 9). На жаль, тенденція до зменшення захворюваності на ТБ, зокрема позалегеновий, у цій віковій групі не спостерігається. Винятком є лише 2020 р., у якому зменшення кількості зареєстрованих випадків ТБ в дітей, на нашу думку, зумовлене карантинними обмеженнями. Вважаємо, що додаткові пояснення до цього зайві.

Частка позалегенового ТБ серед підліткового населення Сумської області складає 27,9 %, що перевищує цей показник в Україні (15,9 %) на 12 % (див. рис. 8, 9).

Зменшення захворюваності на ТБ в останні два роки не повинно заспокоювати, оскільки реальна кількість хворих не відповідає статистичній реєстрації, на чому наголошують експерти ВООЗ. Зменшення кількості хворих з уперше встановленим активним ТБ у Сумській області в 2020 р. на 34 % відповідно до показника 2019 р. не може свідчити про ефективність виявлення та лікування туберкульозу, а швидше вказує на значне зменшення кількості профілактичних оглядів з метою раннього виявлення ТБ протягом останнього року, що пояснює причини недови-

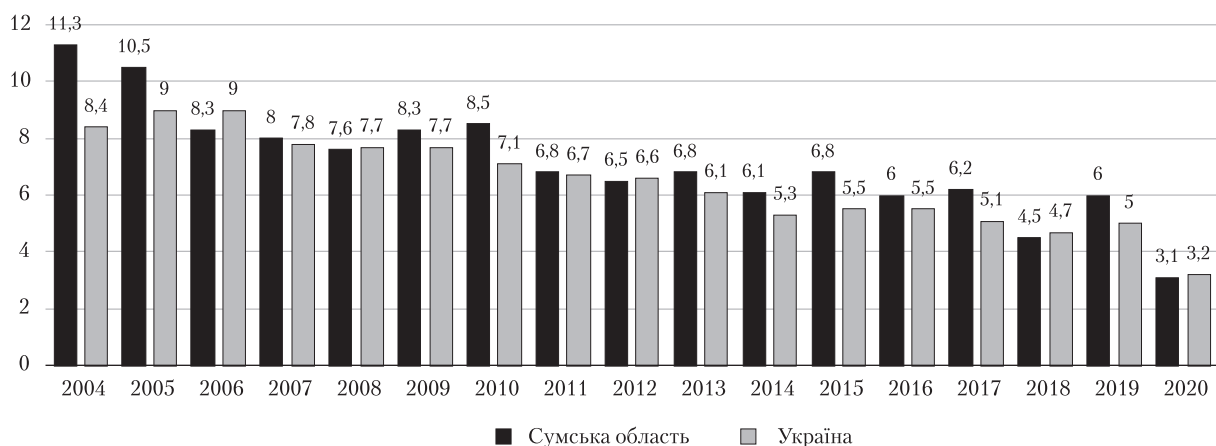


Рис. 7. Захворюваність на позалегеновий туберкульоз в Україні та Сумській області

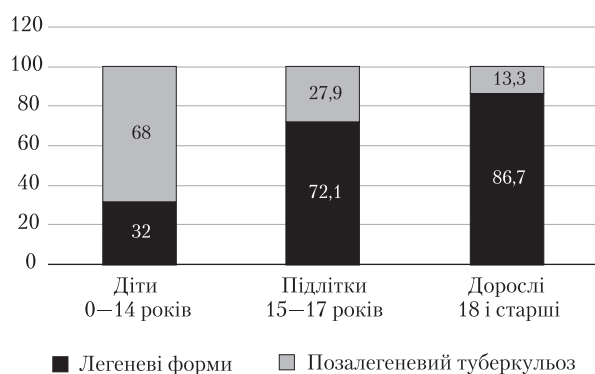


Рис. 8. Частка позалегеневого туберкульозу в різних вікових групах у Сумській області у 2004—2020 рр.

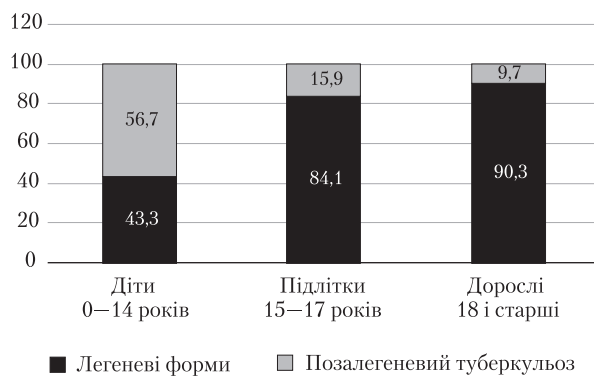


Рис. 9. Частка позалегеневого туберкульозу в різних вікових групах в Україні у 2004—2020 рр.

явлення хворих. Наведене підтверджує превалювання позалегеневого ТБ в дітей віком до 14 років як у Сумській області, так і в Україні в цілому. Це стосується і підлітків віком 15–17 років. Переважання позалегеневого ТБ (68,0 %) у дітей та підлітків віком 15–17 років (27,9 %) у Сумській області та 56,7 % і 15,9 % відповідно в Україні є свідченням значних організаційних прорахунків у фтизіатричній галузі та в наданні медичної допомоги в Україні взагалі.

Висновки

Захворюваність на ТБ у Сумській області з 2004 до 2019 рр. залишалася на одному рівні (46,4 та 47,4 на 100 тис. населення відповідно). Зменшення захворюваності у ці роки в Україні з 72,0 до 47,6 на 100 тис. населення, порівняно із Сумською областю, не є свідченням позитивної

динаміки. Швидше воно є негативним, оскільки пов'язане з виключенням зі статистичного обміну окупованих територій Донецької і Луганської областей та АР Криму.

Кількість хворих на позалегеневий ТБ у Сумській області складає 14,6 %, а в Україні у цілому — 10,7 %, що є результатом дезорганізації надання медичної допомоги населенню взагалі і фтизіатричній зокрема.

Частка позалегеневого ТБ (68 %) у дітей і підлітків віком 15–17 років (27,9 %) у Сумській області і 56,7 та 15,9 % відповідно по Україні є дуже несприятливим показником, який свідчить про відсутність в Україні фахівців з позалегеневого ТБ.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити структуру позалегеневого ТБ в Сумській області. Провести аналіз ефективності методів діагностики позалегеневого ТБ.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий, Ю.Ю. Шевченко; збір та обробка матеріалу — Г.П. Олещенко, М.Ю. Шевченко, Ю.Ю. Шевченко, Н.В. Яркова; статистичне опрацювання даних — Г.П. Олещенко, Н.В. Яркова; написання тексту — І.Д. Дужий, М.Ю. Шевченко, Ю.Ю. Шевченко, Н.В. Яркова; редагування тексту — І.Д. Дужий. **Етичні аспекти.** Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг з протоколу № 1/1 від 24.01.2022 р.

Список літератури

1. ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» Статистичні дані системи МОЗ. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>.
2. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>.
3. Дужий І.Д., Олещенко Г.П., Сердюк К.Л. Захворюваність на туберкульоз кісток і суглобів у Сумській області // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2021.— № 1 (44).— С. 95–99. doi: 10.30978/ТВ2021-1-95.
4. Звіт України про досягнутий прогрес у досягненні цілей політичної декларації, прийнятої під час наради високого рівня генеральної асамблеї ООН з туберкульозу 26 вересня 2018 року, Звітний період: 2019–2020 рр. https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/ТВ_zvit-UA_2019_2020.pdf.
5. Петренко В.І., Прошок Р.Г. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2.— С. 16–29.
6. Про схвалення Державної стратегії розвитку системи проти-туберкульозної медичної допомоги населенню [Електронний ресурс]: розпорядження Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 р. № 1414-р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1414-2019-%D1%80#n8>.
7. Талалаєв К.О., Гойдик В.С., Васьянов Р.С., Тодорова А.В. Динаміка змін епідемічної ситуації з туберкульозу в областях Причорноморського регіону та в Україні в період з 2006 по 2018 р. // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.— 2019.— № 2.— С. 10–22.— http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2019_2_4. doi: 10.11603/1681-2786.2019.2.1047.
8. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Білогорцева О.І. та ін. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей в Україні // Укр. пульмонолог. журнал.— 2016.— № 4.— С. 5–8.

9. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Опанасенко М.С. Неэффективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. — К.: Видавництво Ліра-К, 2019. — 246 с.
10. Stop TB Partnership (2020). We did a rapid assessment: the TB response is heavily impacted by the COVID-19 pandemic. http://stoptb.org/news/stories/2020/ns20_014.html.
11. Ravelo J.L. TB programs, trials pause as COVID-19 spreads. Devex News.— 2020. <https://www.devex.com/news/tb-programs-trials-pause-as-covid-19-spreads-97049>.
12. WHO. Global tuberculosis reports 1997 – 2021/ WHO. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.

I.D. Duzhyi, G.P. Oleshchenko, M.Yu. Shevchenko, Yu.Yu. Shevchenko, N.V. Yarkova
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Analysis of the incidence rate for the newly registered active extrapulmonary tuberculosis in Ukraine and Sumy region

Objective – to study of the condition and analysis of the incidence rate for the newly registered with active extrapulmonary tuberculosis among the residents of Sumy region in the period 2004–2020.

Materials and methods. A statistical analysis of the incidence of tuberculosis of Sumy region residents registered in 2004–2020 was retrospectively studied and conducted.

Results and discussion. According to the results of a retrospective statistical analysis of the incidence of tuberculosis during 2004–2020 in Sumy region 9664 patients with tuberculosis were registered. In terms of TB incidence rates, Sumy region was at an average level among other regions of Ukraine.

The incidence of tuberculosis in Sumy region from 2004 to 2019 remained at the same level (46.4 and 47.4 per 100 thousand population, respectively). The decrease in morbidity in these years in Ukraine from 72.0 to 47.6 per 100 thousand population, compared to Sumy region is not evidence of positive dynamics. It is rather negative, as it is related to the exclusion from the statistical exchange of the occupied territories of Donetsk and Luhansk regions and Crimea.

The share of children in the overall structure of tuberculosis in Sumy region increased from 2.2 % in 2004 to 2.7 % in 2020.

The number of patients with extrapulmonary tuberculosis in Sumy region is 14.6 %, and in Ukraine 10.7 %.

At the same time, 68 % of children under 14 years of age in Sumy region who fell ill with tuberculosis during the studied (2004–2020) years had extrapulmonary localization of tuberculosis, which is 11.3 % more than in Ukraine as a whole. Unfortunately, the tendency to reduce the incidence of tuberculosis, including extrapulmonary in this age group is not observed. The same applies to adolescents aged 15–17. The predominance of extrapulmonary tuberculosis (68.0 %) in children and adolescents aged 15–17 years (27.9 %) in Sumy region and in 56.7 % and 15.9 % respectively in Ukraine is evidence of significant organizational miscalculations in the tuberculosis industry and in the provision of medical care in Ukraine in general.

Conclusions. The incidence of tuberculosis in Sumy region from 2004 to 2019 remained at the same level (46.4 and 47.4 per 100 thousand population, respectively).

The number of patients with extrapulmonary tuberculosis in Sumy region is 14.6 %, and in Ukraine 10.7 %. The share of extrapulmonary tuberculosis (68 %) in children and adolescents aged 15–17 (27.9 %) in Sumy region and 56.7 % and 15.9 % in Ukraine, respectively, is a very unfavorable indicator, which indicates the lack of specialists in Ukraine from extrapulmonary tuberculosis.

Keywords: active tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, newly registered, morbidity, statistics, tuberculosis.

Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АНВШ України,
зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізйотрії
<https://orcid.org/0000-0002-4995-0096>
40022, м. Суми, вул. Троїцька, 48. E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 1 лютого 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий І.Д., Олещенко Г.П., Шевченко М.Ю., Шевченко Ю.Ю., Яркова Н.В. Аналіз захворюваності на вперше виявлений активний позалегеновий туберкульоз в Україні та Сумській області // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2022. — № 1 — С. 37–43. doi: 10.30978/TB-2022-1-37.
- Duzhyi ID, Oleshchenko GP, Shevchenko MYu, Shevchenko YuYu, Yarkova NV. Analysis of the cases for the first detected active extrapulmonary tuberculosis in Ukraine and Sumy region. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;1:37-43. doi:10.30978/TB-2022-1-37.



О.А. Журило, А.І. Барбова, П.С. Трофімова, С.В. Миронченко

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України»

Використання методу Xpert MTB/XDR в алгоритмі лабораторної діагностики туберкульозу для швидкого виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю в Україні

Мета роботи — вивчення можливості імплементації методу Xpert MTB/XDR в алгоритм діагностики туберкульозу (ТБ) в Україні.

Матеріали та методи. Вивчено 51 штамп *M. tuberculosis* (МБТ) за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR, методу LPA і в системі BACTEC: 16 штамів МБТ контрольної панелі з відомими результатами фенотипічного (фТМЧ) та генотипічного (гТМЧ) тесту едікаментозної чутливості; 35 штамів МБТ, що були виділені від хворих з ТБ з результатами Xpert MTB/RIF ULTRA. Методи Xpert MTB/RIF ULTRA, Xpert MTB/XDR, LPA-аналіз застосовувались для визначення мутацій, що асоційовані зі стійкістю (МС) до препаратів.

Результати та обговорення. Аналіз резистентності МБТ до ізоніазиду (H) виявив лише 2 дискордантних результати при використанні Xpert MTB/XDR та BACTEC.

У 2-х випадках за допомогою досліджень в картриджах Xpert MTB/XDR виявлений низький рівень резистентності до H, що пов'язано з мутаціями або в інтергенному регіоні *oxyR-ahpC* та/або в промоторі *inhA*, оскільки одночасно з фенотипічною резистентністю до H в цих штамів виявлена ще й стійкість до етіонаміду (Et), яка вказує на наявність мутацій саме в промоторі *inhA*. Низький рівень резистентності до H був підтверджений при проведенні LPA-тестування та були виявлені мутації в гені *inhA*.

Результати резистентності до фторхінолонів (Q), канаміцину (Km), капреоміцину (Cm) і Et, які отримані за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR і LPA-тестуванням співпали.

Висновки. Аналіз профілю МС штамів МБТ міжнародної панелі та МБТ від пацієнтів з ТБ з відомими мутаціями за результатами LPA і визначеною фТМЧ до препаратів I-го і II-го ряду та результатами МС цих МБТ, визначених за допомогою методу Xpert MTB/XDR, виявив його високу ефективність.

Результати досліджень щодо виявлення МБТ, резистентних до H, Q, Am та Et за допомогою методів Xpert MTB/XDR і LPA співпали. Швидка детекція МС МБТ до цих препаратів є ключовим моментом для прийняття рішення щодо вибору схем лікування пацієнтів з ТБ.

Методику визначення профілю МС штамів МБТ з використанням тесту Xpert MTB/XDR можна імплемувати в алгоритм діагностики ТБ в Україні.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, фено-генотипічна діагностика туберкульозу, медикаментозна стійкість, система Xpert MTB/XDR.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) та туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ) є важливими проблемами сучасної системи охорони здоров'я у всьому світі. Поширеність цих складних форм туберкульозу (ТБ) має першочерговий вплив на ефективність його лікування. Тому підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ/РРТБ має не тільки клінічне, а й епідемічне значення, оскільки запобігає подальшому поширенню найнебезпечніших варіантів туберкульозної інфекції, сприяє їхньому виліковуванню та зниженню смертності та інвалідизації [2, 3, 6–8].

ВООЗ запропонувала нові режими лікування хворих на МРТБ/РРТБ. За рекомендаціями ВООЗ усім країнам необхідно докладати зусиль, щоб рухатися в напрямку універсального тестування на медикаментозну стійкість (МС) *M. tuberculosis* до найефективніших протитуберкульозних препаратів (ПТП) — ізоніазиду (H) і рифампіцину (R) на початку лікування ТБ, та переконатися у виключенні МС до ПТП, щонайменше до фторхінолонів (Q) та ін'єкційних препаратів, особливо в прискореному режимі лікування МРТБ/РРТБ [1].

На сьогодні виявлення МС *M. tuberculosis* до ПТП здійснюють за допомогою фенотипічного методу в системі ВАСТЕС MGIT 960 (сучасний золотий стандарт), який є тривалим та біологічно небезпечним, потребує значної лабораторної інфраструктури та підготовки кадрів [7].

Швидкі методи молекулярно-генетичного визначення резистентності *M. tuberculosis* за допомогою лінійного зондового аналізу (LPA), якими виявляють мутації, пов'язані з МС *M. tuberculosis* до препаратів I та II ряду, що застосовуються в більшості практичних лабораторій світу, також мають свої недоліки, серед яких — низька чутливість у хворих із негативним мазком мокротиння та більш низька чутливість при визначенні чутливості до ПТП II ряду порівняно з тестом медикаментозної чутливості (ТМЧ) до ПТП I ряду; потреба у спеціалізованій інфраструктурі, високовартісному обладнанні, високовартісних реагентах, у наявності додаткових кадрів та їхньому навчанні. Крім того, ця методика є гібридизаційною, що подовжує строки отримання результатів, на відміну від методу «у реальному часі», та створює додатковий ризик контамінації продуктів молекулярно-генетичного аналізу [4, 11, 12].

Для забезпечення потреб у швидкому визначенні МС *M. tuberculosis* до H та ПТП II ряду компанія Cepheid (США) розробила новий тест Xpert MTB/XDR. Тест Xpert MTB/XDR — це автоматизований діагностичний тест *in vitro* для

виявлення ДНК комплексу *M. tuberculosis* та мутацій, пов'язаних із резистентністю. Тест проводять на приладах Cepheid GeneXpert, оснащених 10-кольоровими модулями GeneXpert [9, 10].

Картридж тесту Xpert MTB/XDR містить реактиви для виявлення профілю XDR *M. tuberculosis*, а також контроль оброблення зразка (Sample Processing Control, SPC), призначений для контролю адекватності оброблення мікобактерії і виявлення інгібіторів у середовищі, де відбувається полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР). Контроль перевірки проби (Probe Check Control [PCC]) призначено для перевірки ретратації реактивів, заповнення пробірки для проведення ПЛР у картриджі, цілісності зразків і стабільності фарбника.

Тест Xpert MTB/XDR призначено для проведення рефлекторного аналізу на позитивні зразки *M. tuberculosis*. Інтерпретацію результатів здійснюють за допомогою програмного забезпечення GeneXpert на підставі вимірювань флуоресцентних сигналів та значень температури плавлення. Тест Xpert MTB/XDR дає змогу у зразках, у яких виявлено *M. tuberculosis*, визначити мутації, пов'язані зі стійкістю до: H у генах *katG* і *fabG1*, інтергенному регіоні *oxyR-ahpC* і промоторі *inhA*; етіонаміду (Et) у промоторі *inhA*; Q у регіонах *gyrA* і *gyrB*; ін'єкційних препаратів II ряду [амікацин (Am), капреоміцин (Cm), канаміцин (Km)] у гені *rrs* і в промоторному регіоні *eis*.

Перевагами тесту Xpert MTB/XDR є надійність платформи Xpert, її мінімальні вимоги до біологічної безпеки, стислі терміни виконання досліджень — 90 хв, відсутність потреби у спеціалізованій інфраструктурі, фундаментальному навчанні персоналу [5, 13]. До того ж лабораторії вже знайомі з використанням платформи GeneXpert завдяки роботі з картриджами Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF ULTRA.

У 2021 р. ВООЗ рекомендувала систему Xpert MTB/XDR (Cepheid) для виявлення МС до H, Q, Et та Fm у мокротинні, оскільки в результаті проведених випробувань цей тест показав високу діагностичну точність при обстеженні хворих із бактеріологічно верифікованим ТБ легень.

Мета роботи — вивчити можливості імплементації методу Xpert MTB/XDR в алгоритм лабораторної діагностики ТБ для швидкого виявлення випадків МРТБ та РРТБ в Україні.

Для цього необхідно було:

1. Провести порівняльний аналіз профілю МС штамів *M. tuberculosis* від пацієнтів з МРТБ та РРТБ з відомими мутаціями за результатами LPA та визначеною фенотипічною стійкістю до ПТП I і II ряду в системі ВАСТЕС MGIT 960 та резуль-

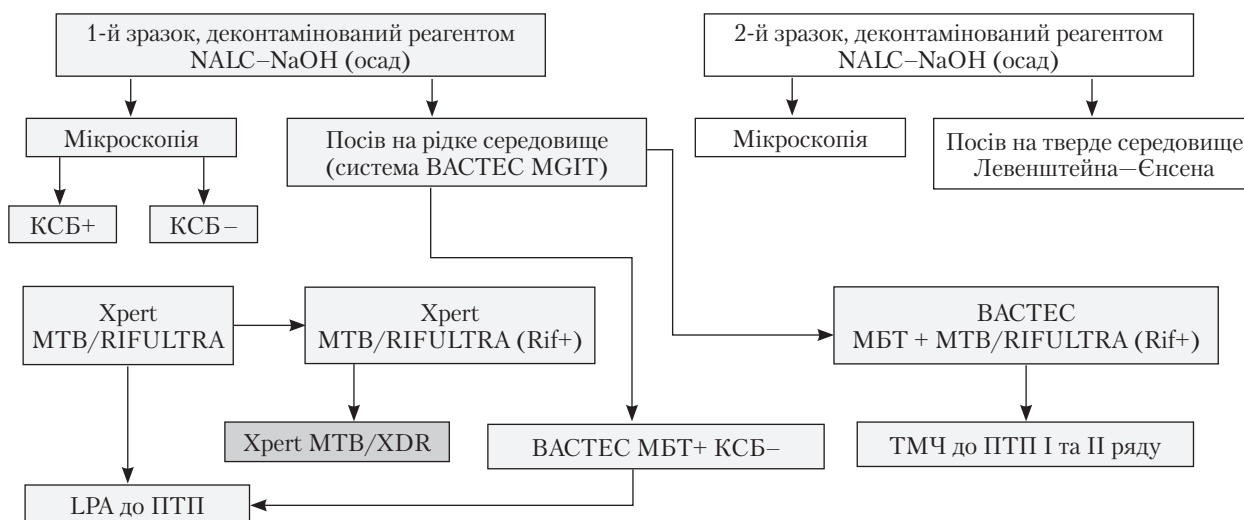


Рисунок. Схема алгоритму проведення лабораторних досліджень

татами МС цих штамів *M. tuberculosis*, визначених за допомогою нового методу Xpert MTB/XDR.

2. Визначити ефективність методу Xpert MTB/XDR для діагностики у дітей (0–17 років) та в дорослих МРТБ та РРТБ за результатами Xpert MTB/RIF ULTRA (RIF+).

3. Оцінити діагностичну точність методу Xpert MTB/XDR при визначенні МС до Н, Q та ін'єкційних препаратів II ряду у всіх випадках ТБ за результатами Xpert MTB/RIF ULTRA (RIF+), що виявлено під час дослідження з клінічного матеріалу хворих шляхом порівняння результатів ТМЧ, отриманих при LPA-аналізі та в системі BACTEC MGIT 960.

Матеріали та методи

Вивчено 51 штам *M. tuberculosis* за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR, методу LPA і в системі BACTEC MGIT 960:

- 16 штамів *M. tuberculosis* контрольної панелі, яку було передано від Супранаціональної референс-лабораторії ВООЗ (м. Гаутінг, Німеччина), за відомими результатами фенотипічного (фТМЧ) та генотипічного (гТМЧ) тестів медикаментозної чутливості, отриманими під час здійснення зовнішнього оцінювання якості;
- 35 штамів *M. tuberculosis*, виділені від хворих із МРТБ та РРТБ, за результатами Xpert MTB/RIF ULTRA (RIF+).

Дослідження проведено відповідно до алгоритму, наведеному на рисунку.

Бактеріоскопічне дослідження мазків, пофарбованих за методом Ціля–Нільсена, застосовано для виявлення кислотостійких бактерій (КСБ); культуральні дослідження в рідкому середовищі в системі BACTEC MGIT 960 використано для

виділення мікобактерій і визначення їхньої МС до ПТП I та II ряду.

Генотипічні методи застосовано для виявлення, виділення ДНК *M. tuberculosis* та визначення мутацій, асоційованих із медикаментозною резистентністю.

Дослідження в системі GeneXpert з картриджами Xpert MTB/RIF ULTRA виконано за стандартною методикою з осаду 1-го зразка. Якщо за результатами дослідження виявляли зразки з Rif+, проводили дослідження з використанням картриджів Xpert MTB/XDR із залишків осаду 1-го зразка для визначення резистентності до Н, Q та ін'єкційних препаратів II ряду – Am, Cm, Km. При дослідженні культур *M. tuberculosis* контрольної панелі з відомими результатами гТМЧ (LPA-тест) або фТМЧ (BACTEC MGIT) проводили тестування за допомогою картриджів Xpert MBT/XDR із суспензії відповідних культур за стандартною методикою.

LPA-аналіз виконували з осаду 1-го зразка, якщо за мазком проба була позитивною. У разі виявлення ДНК мікобактерій *M. tuberculosis complex* дослідження здійснювали за допомогою наборів GeneType MTBDRplus для визначення мутацій, асоційованих зі стійкістю до Н та R, а в разі виявлення стійкості до R/або R та Н – із використанням набору MTBDRsl для визначення мутацій, асоційованих зі стійкістю до Q [левофлоксацину (Lfx) та моксифлоксацину (Mfx)] та ін'єкційних препаратів II ряду – Am, Cm, Km. Якщо результати бактеріоскопії зразка були негативними, LPA-аналіз проводили з культури *M. tuberculosis*, виділеної в рідкому середовищі після інкубації в системі BACTEC MGIT 960.

Усі бактеріологічні та молекулярно-генетичні дослідження виконували за стандартними мето-

Таблиця 1. Результати досліджень медикаментозної стійкості *M. tuberculosis* за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR порівняно із системою BASTEC MGIT 960 та LPA-тестуванням

Метод	Кількість штамів <i>M. tuberculosis</i> /зразків із результатами тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів, стійких або чутливих до													
	Ізоніазиду			Фторхінолонів (левофлоксацину, моксифлоксацину)			Амікацину		Канаміцину		Капреоміцину		Етіонамід	
	R*	R, низький рівень	S**	R	R, низький рівень	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Xpert MTB/XDR	40	2	11	23	9	28	18	32	19	31	20	30	15	46
LPA-тест	40	2	11	23	12	28	18	32	18	32	18	32	15	46
BASTEC MGIT 960	42	—	9	24	12	27	19	31	19	31	19	31	—	—
Разом досліджено штамів <i>M. tuberculosis</i>	51			51			50		50		50		51	

Примітка. R* — резистентні до протитуберкульозного препарату штами *M. tuberculosis*; S** — чутливі до протитуберкульозного препарату штами *M. tuberculosis*.

диками відповідно до чинної нормативної документації МОЗ України.

Аналіз профілю МС до ПТП охоплює таблиці, що описують результати профілів резистентності до ПТП I та II ряду, отримані за допомогою генотипічних та фенотипічних методів дослідження.

Порівняльний аналіз профілю МС штамів *M. tuberculosis* від пацієнтів із МРТБ та РРТБ з відомими мутаціями за результатами LPA-тестування та із визначеною фенотипічною стійкістю до ПТП I і II ряду в системі BASTEC MGIT 960 та результатами МС цих *M. tuberculosis*, виявлених за допомогою нового методу Xpert MTB/XDR, містив відповідні порівняльні таблиці за окремими методами дослідження ТМЧ.

Результати та обговорення

Після проведення досліджень було важливим з'ясувати питання щодо подібності результатів ТМЧ у молекулярно-генетичній системі з використанням нових картриджів Xpert MTB/XDR та результатів фТМЧ і гТМЧ, отриманих за допомогою наявних методів, що використовуються в рутинній діагностиці ТБ у мережі протитуберкульозних лабораторій України. Тому результати МС *M. tuberculosis* до H та препаратів II ряду, отримані за допомогою нових картриджів Xpert MTB/XDR, порівнювали окремо з відповідними результатами генотипічної ТМЧ за LPA-тестуванням (набори GeneType MTBDRplus та MTBDRsl) та з результатами фТМЧ у системі BASTEC MGIT 960.

Результати досліджень профілю МС *M. tuberculosis* до зазначених вище ПТП та порівняльний аналіз результатів ТМЧ за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR, LPA-тестування та системи BASTEC MGIT 960 наведено в табл. 1, 2.

Із даних табл. 1 і 2 видно, що при проведенні порівняльного аналізу результатів резистентності *M. tuberculosis* до H виявлено лише 2 дискордантні результати за допомогою Xpert MTB/XDR та BASTEC MGIT 960. Це стосується штамів *M. tuberculosis* міжнародної контрольної панелі, правильність результатів якої було підтверджено експертним висновком Супранаціональної референс-лабораторії (м. Гаутінг, Німеччина).

При проведенні дослідження за допомогою картриджів Xpert MTB/XDR цих штамів *M. tuberculosis* мутації, пов'язані з резистентністю до H, у жодному гені ДНК *M. tuberculosis* виявлено не було. Враховуючи той факт, що за результатами ВООЗ виявлення фенотипічної резистентності в означених штамів є правильним результатом, можна припустити, що в ДНК цих двох штамів *M. tuberculosis* хоча й наявні мутації, асоційовані з резистентністю до H, але вони виходять за межі генного регіону досліджень для H у картриджах Xpert MTB/XDR.

Безумовно, такі результати впливатимуть на показники валідації наших досліджень, а саме — чутливості та прогностичної цінності негативного результату. Проте для нас є принципово важливим дослідити різні варіанти штамів *M. tuberculosis* та розібратися в причинах таких результатів. Тому і розрахунки наших показників зроблено з урахуванням таких розбіжностей. Однак попри ці розбіжності, статистично-достовірної різниці між показниками генетичних і фенотипічних результатів ТМЧ виявлено не було ($p > 0,05$).

Із даних табл. 1 видно, що в двох випадках за допомогою досліджень у картриджах Xpert MTB/XDR виявлено низький рівень резистентності до H, що пов'язано, найімовірніше, з мутаціями або в інтергенному регіоні *oxyR-ahpC*, та/або

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів тесту медикаментозної чутливості при використанні генотипічних і фенотипічних методів визначення медикаментозної стійкості *M. tuberculosis*, абс. (M ± m), %

Метод	Кількість резистентних штамів <i>M. tuberculosis</i> /зразків із результатами тесту медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів											
	Ізоніазид		Моксифлоксацин			Амікацин		Канаміцин		Капреоміцин		
	R*		R			R, низький рівень		R		R		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хpert МТВ/XDR	40	78,4 ± 1,9*	23	45,1 ± ± 0,9*	9	17,6 ± ± 0,5*	18	36,0 ± ± 0,8*	19	38,0 ± ± 0,8*	20	40,0 ± ± 0,8*
LPA-тест	40	78,4 ± 1,9	23	45,1 ± ± 0,9	12	23,5 ± ± 0,6	18	36,0 ± ± 0,8	18	36,0 ± ± 0,8*	18	36,0 ± ± 0,8*
ВАСТЕС MGIT 960	42	82,4 ± 2,2*	24	47,1 ± ± 0,9*	12	23,5 ± ± 0,6*	19	38,0 ± ± 0,8*	18	36,0 ± ± 0,8	18	36,0 ± ± 0,8
Разом досліджено штамів <i>M. tuberculosis</i>	51		51				50		50		50	

Примітка. R* — резистентні до протитуберкульозного препарату штами *M. tuberculosis*; * p > 0,05 (відсутність достовірної різниці між результатами досліджень).

в промоторі *inhA*, оскільки одночасно з фенотипічною резистентністю до H у цих штамів виявлено ще й стійкість до Et, яка вказує на наявність мутацій саме в промоторі *inhA*. Низький рівень резистентності до H було підтверджено при проведенні LPA-тестування та було виявлено мутації в гені *inhA*.

Як свідчать дані табл. 1 і 2, результати досліджень MC до H повністю збіглися при використанні картриджів Хpert МТВ/XDR та LPA-тестування в системі GenoType за допомогою набору MTBDRplus, жодної різниці в результатах виявлено не було.

При оцінюванні результативності детекції MC до Q нами було прораховано загальні показники чутливості і резистентності *M. tuberculosis* для Lfx та Mfx. Було встановлено дискордантні результати між результатами фТМЧ та гТМЧ в одному зі штамів, а саме — відсутність мутацій, пов'язаних зі стійкістю до Q за результатами генотипічного тестування, що супроводжувалася наявністю фенотипічної резистентності до Lfx та Mfx в низькій концентрації. При цьому результати тестування резистентності до Q, отримані за допомогою картриджів Хpert МТВ/XDR та LPA-тестування в системі GenoType, повністю співпали.

Важливо зазначити, що при тестуванні резистентності *M. tuberculosis* до Q було виявлено штами з низьким рівнем резистентності до Mfx, причому лише в 9 випадках спостерігалася кореляція результатів, отриманих у картриджах Хpert МТВ/XDR, із результатами досліджень у системі GenoType та фенотипової резистентності до Mfx у низькій концентрації. Аналізуючи розбіжності в результатах за даними табл. 1 і 2, можна

дійти висновку, що в тих 3 випадках із результатами резистентності до Q, що було виявлено за допомогою картриджів Хpert МТВ/XDR, у системі ВАСТЕС MGIT 960, встановлено резистентність до Lfx та Mfx у низькій концентрації, що співпало з результатами LPA-тестування в системі GenoType. Однак попри ці розбіжності, статистично-достовірної різниці між результатами визначення низького рівня резистентності штамів *M. tuberculosis* до Mfx за допомогою нових картриджів Хpert МТВ/XDR та з використанням наявних фенотипічних методів виявлено не було — p > 0,05 (див. табл. 2).

При аналізі результатів досліджень у картриджах Хpert МТВ/XDR до ін'єкційних препаратів II ряду Am, Km, Cm в одному зі штамів *M. tuberculosis* контрольної панелі результати резистентності до зазначених вище препаратів не визначено, тому їх не враховували.

Подальший аналіз даних табл. 1 і 2 показав наявність розбіжностей у результатах визначення MC до ін'єкційних препаратів II ряду, а саме за допомогою картриджів Хpert МТВ/XDR було встановлено MC до Cm, а генотипічну резистентність за допомогою LPA-тестування в системі GenoType та фенотипічну резистентність до цього ПТП встановлено не було.

При тестуванні *M. tuberculosis* у картриджах Хpert МТВ/XDR на чутливість до Km в одному випадку результат MC не було підтверджено ні генотипічним методом з використанням набору GenoType MTBDRsl для ПТП II ряду, ні фенотипічним тестуванням у системі ВАСТЕС MGIT 960. В одному зі штамів *M. tuberculosis* за збереженої чутливості до Am, Km, Cm за результатами тес-

Таблиця 3. Основні характеристики клінічної ефективності тесту Xpert MTB/XDR порівняно з генотипічним LPA-тестуванням медикаментозної стійкості *M. tuberculosis* до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів II яду та фенотипічним тестом медикаментозної стійкості, %

Протитуберкульозні препарати	Тест медикаментозної стійкості								Дані ВООЗ, загальні	
	Фенотипічний				Генотипічний					
	Наші дані		Дані Сrheid		Наші дані		Дані Сrheid			
	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність	Чутливість	Специфічність
H	95,2	100	91,4	99,1	100	100	98,8	98,7	94,2	98,0
Q	95,8	100	93,1	98,5	100	100	93,3	100	93,1	98,3
Am	94,7	100	91,9	99,4	100	100	96,4	100	89,1	99,5
Km	94,7	96,8	87,9	99,6	100	100	96,7	100	—	—
Sm	93,5	94,7	84,0	100	100	100	96,3	100	—	—
Et	—	—	64,7	98,3	100	100	97,2	100	96,4	100

тування в картриджі Xpert MTB/XDR було виявлено фенотипічну резистентність до всіх означених ПТП.

Попри ці розбіжності, статистично-достовірної різниці між результатами визначення резистентності штамів *M. tuberculosis* до Km, Sm за допомогою нових картриджів Xpert MTB/XDR та з використанням наявних фено- та генотипічних методів виявлено не було. Також не було визначено розбіжностей при використанні картриджів Xpert MTB/XDR та LPA-тестування щодо MC до Et ($p > 0,05$) (див. табл. 2).

У результаті проведених досліджень та аналізу отриманих даних розраховано показники клінічної ефективності нового методу із застосуванням картриджів Xpert MTB/XDR порівняно з генотипічним LPA-тестуванням MC *M. tuberculosis* та фенотипічним тестуванням у системі BASTEC MGIT 960, тобто було проведено валідацію нового методу. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Важливо зазначити, що чутливість і специфічність є основними характеристиками будь-якого методу діагностики.

Чутливість методу — частка істинно резистентних результатів до окремого ПТП або групи ПТП, визначених за результатами зазначеного тесту, до всіх резистентних результатів у дослідженні. Тобто в наших дослідженнях чутливість показує, наскільки правильно тест виявляє резистентні штами до окремого ПТП або групи ПТП.

Специфічність методу — частка істинно чутливих результатів до ПТП або групи ПТП, визначених за результатами зазначеного тесту, до усіх чутливих результатів у дослідженні. Специфічність показує,

наскільки правильно тест виявляє чутливість, тому що тести з високою специфічністю мають малу частку хибнопозитивних результатів. Якщо тест має низьку специфічність, то він діагностує багато чутливих штамів серед істинно резистентних.

У табл. 3 наведено наші дані, а також результати виробника (компанія Сrheid, США) та дані ВООЗ щодо специфічності та чутливості методу тестування резистентності до ПТП із застосуванням нових картриджів Xpert MTB/XDR порівняно з наявними методами фТМЧ і гТМЧ.

Із табл. 3 видно, що отримані нами результати подібні до результатів, наведених ВООЗ та виробником, а по деяких препаратах наші дані, на перший погляд, навіть перевищують їх. Згідно з даними табл. 3 дані, які були нами отримані при порівнянні нового тесту Xpert MTB/XDR з фенотипічним ТМЧ, перевищують дані виробника та дані ВООЗ на 1,0–3,0 % у середньому залежно від ПТП. При цьому зіставлення нового тесту Xpert MTB/XDR з генотипічним LPA-тестуванням MC *M. tuberculosis* до H та ПТП II ряду виявило 100 % показники чутливості та специфічності, що майже збіглося з даними виробника і перевищило загальні оціночні дані ВООЗ. Такі високі показники чутливості та специфічності, отримані нами, залежать від вибірки даних, необхідних для аналізу.

Однак попри розбіжності, статистично достовірної різниці між зазначеними вище показниками чутливості та специфічності, наведеними в різних джерелах, і нашими даними виявлено не було.

Під час аналізу результатів досліджень нами також було визначено ще 2 показники, а саме — прогностичну цінність позитивного результату

Таблиця 4. Показники прогностичної цінності результатів досліджень нових картриджів Xpert MTB/XDR порівняно з наявними методами фенотипічного та генотипічного тестів медикаментозної чутливості

Назва показника	Величина показника при визначенні медикаментозної стійкості до ПТП							
	При тесті медикаментозної чутливості							
	Фенотипічному					Генотипічному		
	Ізоніазид	Фторхінолони	Амікацин	Канаміцин	Капреоміцин	Ізоніазид	Фторхінолони	Ін'єкційні препарати II ряду
PPV – прогностична цінність позитивного результату, %	100	100	100	94,7	94,7	100	100	100
NPV – прогностична цінність негативного результату, %	81,8	96,3	96,9	96,8	96,7	100	100	100

(PPV) та прогностичну цінність негативного результату (NPV). PPV – частка правильних результатів діагностичного тесту з істинною резистентністю до ПТП або групи ПТП. Тобто він виявляє, наскільки ймовірним є те, що отриманий результат резистентності є істинно резистентним у цій вибірці. NPV – частка правильних результатів діагностичного тесту з істинною чутливістю до ПТП або групи ПТП, тобто він виявляє, наскільки ймовірним є те, що отриманий результат чутливості є істинно чутливим у цій вибірці.

Як видно з табл. 4, результат NPV щодо H є низьким і, як зазначалося раніше, пов'язаний із тим, що в ДНК двох штамів *M. tuberculosis* наявні мутації, які хоча й асоційовані з резистентністю до H, але виходять за межі генного регіону досліджень для H у картриджах Xpert MTB/XDR. Інші результати PPV і NPV, що описують ефективність діагностичного тесту Xpert MTB/XDR порівняно з наявними методами фТМЧ та особливо гТМЧ, є дуже високими, і тому свідчать про високу точність діагностичного тесту Xpert MTB/XDR.

Висновки

1. У результаті проведеного порівняльного аналізу профілю МС штамів *M. tuberculosis* міжнародної контрольної панелі та *M. tuberculosis* від пацієнтів із МРТБ та РРТБ з відомими мутаціями за результатами LPA та із визначеною фенотипічною стійкістю до ПТП I і II ряду в системі BASTEC MGIT 960 та результатами МС цих *M. tuberculosis*, визначених за допомогою нового методу Xpert MTB/XDR, виявлено високу ефективність нового тесту Xpert MTB/XDR.

2. Результати досліджень щодо виявлення *M. tuberculosis*, резистентних до H, Q, Am та Et,

за допомогою генетичних методів Xpert MTB/XDR та LPA, повністю збіглися. Ця повна кореляція результатів є дуже важливою, оскільки на сьогодні саме швидка генетична детекція МС *M. tuberculosis* до зазначених вище препаратів є ключовим моментом для прийняття рішення щодо вибору ефективних схем лікування пацієнтів з МРТБ та РРТБ.

3. Проведені дослідження показали високу валідність результатів випробувань нового тесту Xpert MTB/XDR порівняно з генетичним LPA-тестуванням МС *M. tuberculosis* до H та ПТП II ряду і фенотипічним ТМЧ, а саме: чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного результату, прогностичну цінність негативного результату, що свідчить про високу точність діагностичного тесту Xpert MTB/XDR.

4. Враховуючи все зазначене вище, а також рекомендацію ВООЗ (2021) застосовувати автоматизовану ТАНК низької складності Xpert MTB/XDR (Cerheid) для виявлення МС до H, Q, Et та Am у мокротинні при обстеженні хворих із бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, надійність платформи Xpert, її мінімальні вимоги до біологічної безпеки, стислі терміни виконання досліджень, відсутність потреби в спеціалізованій інфраструктурі і той факт, що лабораторії вже ознайомлені з використанням платформи Xpert завдяки роботі з картриджами Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF ULTRA, можна рекомендувати тест Xpert MTB/XDR для використання в практиці ТБ-лабораторій України 3-го рівня, а методику визначення профілю МС штамів *M. tuberculosis* із використанням тесту Xpert MTB/XDR імплементувати в діагностичний мікробіологічний алгоритм ТБ в Україні.

Джерело фінансування. Роботу виконано за кошти державного бюджету. **Конфлікт інтересів немає.** **Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.А. Журило, А.І. Барбова; збір і обробка матеріалу — А.І. Барбова, П.С. Трофімова, С.В. Миронченко; написання тексту — О.А. Журило, А.І. Барбова; статистичне опрацювання даних — С.В. Миронченко; редагування тексту — О.А. Журило, А.І. Барбова.

Список літератури

1. Алгоритм лабораторной диагностики и мониторинга лечения туберкулеза легких и туберкулеза с лекарственной устойчивостью на основе применения современных быстрых молекулярных методов. — Женева: ВООЗ, 2017.— 29 с. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/336118/ELITBLaboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1.
2. Журило О.А., Барбова А.І., Глушкевич Т.Г. та ін. Система забезпечення якості бактеріологічних досліджень в закладах, що здійснюють мікробіологічну діагностику туберкульозу на різних рівнях надання медичної допомоги.— Кіровоград: Поліум, 2013.— 71 с.
3. Журило О.А., Барбова А.І., Глушкевич Т.Г. та ін. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України.— Кіровоград: Поліум, 2012.— 190 с.
4. Молекулярные методы (гибридизация с ДНК зондами) для ускоренного скрининга пациентов с повышенным риском развития мультирезистентного туберкулеза.— Женева: ВООЗ, 2015.— 87 с.
5. Руководство по внедрению диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения.— Женева: ВООЗ, 2014.— 48 с.
6. Фещенко Ю.І. та ін. Туберкульоз із розширеною резистентністю: епідеміологічні аспекти, проблеми діагностики і лікування // Укр. пульмонол. журн.— 2013.— № 3, додаток.— С. 31–33.
7. Фещенко Ю.І., Журило О.А., Барбова А.І. Лабораторна діагностика туберкульозної інфекції.— К.: ВСВ «Медицина», 2019.— 304 с.
8. Фещенко Ю.І., Журило О.А., Барбова А.І. та ін. Стратегічні напрями розвитку лабораторної діагностики туберкульозу в Україні.— К.: ВСВ «Медицина», 2017.— 120 с.
9. Banada P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point of Care Settings // J. Clin. Microbiol.— 2010.— Vol. 48 (10).— P. 3551–3557. doi: 10.1128/JCM.01053-10.
10. Feasey N.A., Banada P.P., Howson W. et al. Evaluation of Xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms Mycobacterium tuberculosis bacteremia as an indicator of poor prognosis // J. Clin. Microbiol.— 2013.— Vol. 51 (7).— P. 2311–2316. doi: 10.1128/JCM.00330-13.
11. Global tuberculosis report. Geneva: WHO, 2017.— 249 p. https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf.
12. World Health Organization. The use of molecular line probe assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Expert group meeting report, Geneva, February 2013. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78099>.
13. World Health Organization. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF.— Geneva: WHO, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2017.04>.

O.A. Zhurilo, A.I. Barbova, P.S. Trophimova, S.V. Mironchenko

SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Use of the Xpert MTB/XDR method in the algorithm of laboratory diagnosis of tuberculosis for rapid detection of cases of multir resistant tuberculosis and tuberculosis with extensively drug in Ukraine

Objective — studying the possibility of implementing the Xpert MTB/XDR method in the algorithm for diagnosing tuberculosis (TB) in Ukraine.

Materials and methods. 51 strains of *M. tuberculosis* (MBT) were studied using Xpert MTB/XDR cartridges, the LPA method and the BASTEC system: 16 MTB strains of the control panel with known results of the pHST and gDST; 35 strains of MBT isolated from TB patients with Xpert MTB/RIF ULTRA results. Xpert MTB/RIF ULTRA, Xpert MTB/XDR, LPA analysis methods were used to identify mutations associated with drug resistance (DR).

Results and discussion. MBT H resistance analysis revealed only 2 discordant results with Xpert MTB/XDR and BASTEC.

In 2 cases, studies in Xpert MTB/XDR cartridges revealed a low level of resistance to H, which is associated with mutations either in the intergenic region of *oxyR-ahpC* and/or in the *inhA* promoter, since simultaneously with the phenotypic resistance to H in these strains, also resistance to Et, indicating the presence of mutations in the *inhA* promoter. The low level of resistance to H was confirmed by LPA testing and mutations in the *inhA* gene were found.

Resistance results for Q, Km, Cm and Et obtained with Xpert MTB/XDR cartridges and LPA testing were in agreement.

Conclusions. Analysis of the DR profile of MBT strains of the international panel and MBT from TB patients with known mutations according to the results of LPA and determined pHST to the first and

second line drugs and the results of DR of these MBT, determined using the Xpert MTB/XDR method, revealed its high efficiency.

The results of studies on the detection of MBT resistant to H, Q, Am and Et using the Xpert MTB/XDR and LPA methods coincided. The rapid detection of MBT DR to these drugs is a key moment for deciding on the choice of treatment regimens for patients with TB.

The method for determining the DR profile of MTB strains using the Xpert MTB/XDR test can be implemented in the TB diagnostic algorithm in Ukraine.

Keywords. Multidrug-resistant tuberculosis, pheno-genotypic diagnosis of tuberculosis, drug resistance, Xpert MTB/XDR system.

Контактна інформація:

Журило Олександр Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. лабораторії мікробіології і біохімії туберкульозу
<https://orcid.org/0000-0003-3253-6013>
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: microbio@ifp.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 18 січня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Журило О.А., Барбова А.І., Трофімова П.С., Миронченко С.В. Використання методу Xpert MTB/XDR в алгоритмі лабораторної діагностики туберкульозу для швидкого виявлення випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 1. – С. 44–52. doi: 10.30978/TB-2022-1-44.
- Zhurilo OA, Barbova AI, Trofimova PS, Mironchenko SV. Use of the Xpert MTB/XDR method in the algorithm of laboratory diagnosis of tuberculosis for rapid detection of cases of multir resistant tuberculosis and tuberculosis with extensively drug in Ukraine. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;1:44-52. doi:10.30978/TB-2022-1-44.



І.Д. Дужий, Г.П. Олещенко, І.Я. Гресько, В.Я. Пак
Сумський державний університет

Рівень нейтрофільної еластази як показання до хірургічного лікування туберкульозу легень

Патогенез туберкульозу є складним, участь у ньому протеолітичної системи не викликає сумнівів, принаймні у фазу розпаду. Уточнення цієї ланки патогенезу, на нашу думку, зможе розширити діагностичні можливості та можливості лікування туберкульозу легень, зокрема й хірургічного. Проте стан протеолітичної системи та її окремих складових частин при туберкульозі практично не вивчався, що підкреслює актуальність проблеми.

Мета роботи — вивчити рівень нейтрофільної еластази (НЕ) як провідного ферменту протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень не лише для розширення діагностичних можливостей за підозри на туберкульоз, а й для уточнення особливостей його перебігу та можливого обсягу і показань до хірургічного втручання.

Матеріали та методи. Під нашим клінічним спостереженням перебували 66 хворих на туберкульоз легень, яких було поділено на дві групи залежно від стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Першу групу склали 39 (59,1 %) осіб, у яких мікобактерії були чутливими до протитуберкульозних препаратів. До другої групи увійшли 27 (40,9 %) досліджених із мультирезистентним туберкульозом легень.

Результати та обговорення. Встановлено, що у хворих на чутливі форми специфічного процесу рівень еластази перебував у межах 35,2–215,1 нмоль/хв·мл і в середньому становив 110,1 нмоль/хв·мл. У хворих на мультирезистентний туберкульоз (друга група) рівень еластази перебував у межах 34,6–163,1 нмоль/хв·мл, що в середньому становило 78,4 нмоль/хв·мл ($p < 0,05$). Найвищий рівень НЕ (93,0 нмоль/хв·мл) мав місце у хворих на інфільтративний туберкульоз легень. За наявності дисемінованого туберкульозу легень рівень НЕ становив 74,5 нмоль/хв·мл, що значно менше (на 18,5 нмоль/хв·мл, або в 1,25 разу), ніж при інфільтративному. При туберкуломі значення еластази становило 68,1 нмоль/хв·мл. При фіброзно-кавернозному туберкульозі легень рівень НЕ був найнижчим (30,9 нмоль/хв·мл).

Висновки. Рівень нейтрофільної еластази у хворих на чутливий туберкульоз легень порівняно із хворими на мультирезистентний туберкульоз легень був достовірно вищим (в 1,4 разу). Зменшений рівень нейтрофільної еластази характеризує зменшену активність протеолітичної системи крові і може бути ознакою хронізації туберкульозного процесу, що обґрунтовує застосування хірургічного лікування.

Ключові слова

Туберкульоз легень, нейтрофільна еластаза, протеолітична система, хірургічне лікування.

Туберкульоз легень залишається невирішеною медичною та соціально-економічною проблемою і загрозою для людства в цілому та в Україні зокрема. Основними ознаками туберкульозу легень сьогодні є збільшення кількості

хворих на хіміорезистентні форми, поширені легеневі процеси та за давніми варіантами, що часто вимагають застосування хірургічних методів лікування.

Патогенез туберкульозу є складним, участь у ньому протеолітичної системи не викликає сумнівів, принаймні у фазу розпаду. Уточнення цієї ланки патогенезу, на нашу думку, зможе розшири-

ти діагностичні можливості та можливості лікування туберкульозу легень, зокрема й хірургічного. Проте стан протеолітичної системи та її окремих складових при туберкульозі, практично, не вивчався, що підкреслює актуальність проблеми.

Питанням дослідження протеолітичної системи у хворих на туберкульоз займалися деякі іноземні дослідники [5]. Автори обстежили 53 хворих із різними формами туберкульозу легень. У першій групі обстежено хворих з ексудативним характером запалення в гострій та підгострій фазі. Другу групу склали особи з переважно продуктивним характером запалення у торпідній фазі. До третьої віднесено хворих, пролікованих протягом 5–6 міс протитуберкульозними препаратами. Науковці визначали рівень нейтрофільної еластази (НЕ) у сироватці крові та еластазоподібну активність сироватки. Дослідження показали, що у хворих першої, другої та третьої груп рівні еластази нейтрофілів у сироватці крові становили $(12,4 \pm 0,82)$, $(6,8 \pm 1,17)$ та $(5,6 \pm 0,47)$ Од/мл відповідно. Автори дійшли висновку, що гострота туберкульозного процесу в легенях має вплив на зростання рівня еластази як порівняно зі здоровими особами, так і в разі зіставлення груп хворих.

Досліджено значення активних нейтрофілів у знищенні мікобактерій туберкульозу за індукцією макрофагального апоптозу [5]. Ці самі автори повідомляють, що дегрануляційна активність нейтрофілів спричиняє не тільки руйнацію мікобактерій, а й значне пошкодження легеневої тканини.

Призначення хірургічного лікування у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, окрім даних бактеріологічного обстеження, має спиратися на оцінку динаміки клініко-рентгенологічних показників перебігу туберкульозного процесу. Адекватне лікування туберкульозного процесу має досягатися за умови видалення пошкоджених структур легені як при обмежених, так і при поширених процесах у межах непошкоджених тканин з урахуванням анатомії легені [5].

У 32,8 % хворих авторами було виконано лобектомії, білобектомії та резекції сегментарного та полісегментарного типу у 17,5 %, у 13,0 % виконано резекції з торакопластиком, у 14,2 % – пневмонектомії та плевропневмонектомії, у 8,6 % – торакопластики, 11,8 % – відеоасистовані резекції і у 2,1 % – інші операції. При цьому за фіброзно-кавернозного туберкульозу найчастіше виконували лобектомії та білобектомії (28,3 %), а пневмонектомії і плевропневмонектомії – у (25,3 %) [4]. Проте обсяг втручань автори обґрунтовували клінічно і станом легень, не враховуючи патогенезу процесу.

Проаналізувавши усі оперативні втручання, автори встановили питому вагу кожної клінічної форми туберкульозу легень, що було підставою для проведення операції. Вогнищевий та фіброзно-вогнищевий туберкульоз стали причиною операції у 5,4 % оперованих, інфільтративний – у 6,3 %, залишкові посттуберкульозні зміни – у 7,1 %, фіброзно-кавернозний туберкульоз – у 8,0 %, туберкулома легень – у 68,8 % [3]. Фазу процесу автори визначали клініко-рентгенологічно без урахування патогенезу легеневих змін.

Оскільки в опрацьованій нами літературі наявні лише поодинокі повідомлення щодо стану протеолітичної системи у хворих на туберкульоз, вивчення НЕ як провідного ферменту протеолітичної системи у хворих на туберкульоз легень є надзвичайно актуальним, оскільки не лише розширює діагностичні можливості за підозри на туберкульоз, а й уточнює особливості його перебігу та можливий обсяг і показання до хірургічного втручання.

Матеріали та методи

Під нашим клінічним спостереженням перебували 66 хворих на туберкульоз легень, які лікувалися у стаціонарному відділенні Сумського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру протягом 2016–2018 рр.

Хворих було поділено на дві групи залежно від стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів. Першу групу склали 39 (59,1 %) осіб, у яких мікобактерії були чутливими до протитуберкульозних препаратів. До другої групи увійшли 27 (40,9 %) досліджених із мультирезистентним туберкульозом легень, стійким щонайменше до двох найефективніших протитуберкульозних препаратів – ізоніазиду та рифампіцину ($p > 0,05$).

В обох групах переважали особи чоловічої статі: у першій групі їх було 34 (87,2 %), у другій групі – 21 (77,8 %) ($p > 0,05$), що дає право стверджувати про репрезентативність обох груп.

За віковим цензом хворі обох груп були тотожними. Середній вік хворих першої групи становив $(41 \pm 2,2)$ роки, другої групи – $(46 \pm 4,6)$ роки ($p > 0,05$).

Результати та обговорення

За клінічною формою туберкульозу розподіл хворих мав такий вигляд. У першій групі інфільтративний туберкульоз зареєстровано у 17 (43,6 %) осіб, дисемінований туберкульоз – у 16 (41,0 %), туберкулому легень – у 4 (10,2 %) хворих, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень – у 2 (5,1 %) осіб. У другій групі інфільтративний туберкульоз виявлено у 13 (48,1 %) хворих, дисе-

Таблиця 1. Рівень нейтрофільної еластази у хворих на туберкульоз легень

Показник	Група хворих			
	Перша група (n = 39)		Друга група (n = 27)	
Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв·мл	Діапазон	Середнє значення	Діапазон	Середнє значення
	35,2–215,1	110,1 ± 11,8 *	34,6–163,1	78,4 ± 9,2*

Примітка. * Статистично підтверджені відмінності між показниками хворих першої та другої груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівень нейтрофільної еластази у хворих на туберкульоз легень

Клінічна форма туберкульозу легень	Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв·мл
Інфільтративний туберкульоз	93,0
Дисемінований туберкульоз	74,5
Туберкулома	68,1
Фіброзно-кавернозний туберкульоз	30,9

мінований туберкульоз – у 12 (44,4 %) осіб, туберкулому легені – у 2 (7,4 %) ($p > 0,05$). Наведені цифри свідчать про репрезентативність досліджених хворих в обох групах.

Встановлено, що у хворих на чутливі форми специфічного процесу рівень еластази перебував у межах 35,2–215,1 нмоль/хв·мл і в середньому становив 110,1 нмоль/хв·мл (табл. 1). У хворих на мультирезистентний туберкульоз (друга група) рівень еластази перебував у межах 34,6–163,1 нмоль/хв·мл, що у середньому становило 78,4 нмоль/хв·мл ($p < 0,05$).

Так, рівень еластази у хворих на чутливий до антибактеріальних препаратів уперше діагностований туберкульоз легень перевершував її рівень у хворих на мультирезистентні форми туберкульозу на 24,3 нмоль/хв·мл, або в 1,4 разу ($p < 0,05$). Усе перераховане вище свідчить про гальмівний вплив недостатньої кількості нейтрофільної еластази на розвиток форми захворювання з негативним перебігом, якою є мультирезистентний туберкульоз, та на природну резистентність організму хворого, складовою частиною якої є протеолітична система, а в нашому дослідженні – НЕ.

Слід наголосити, що мова йде саме про туберкульоз легень, спричинений резистентними мікобактеріями туберкульозу. Своєю чергою зниження рівня нейтрофільної еластази може бути прогностичною ознакою переходу туберкульозного запалення в торпідну форму зі зменшенням можливості зворотного розвитку процесу та необхідності вже на цьому етапі вирішувати питання щодо потреби в проведенні оперативного лікування. Останнє, як показують спостереження, у разі мультирезистентності та розширеної резистентності залишається єдиною надією хворих на одужання.

Автори проаналізували рівень нейтрофільної еластази залежно від клінічної форми туберкульозу легень. Отримані результати наведено в табл. 2.

Із табл. 2 видно, що найвищий рівень НЕ (93,0 нмоль/хв·мл) мав місце у хворих на інфільтративний туберкульоз легень, який, як відомо, є найактивнішим процесом і відносно легко піддається дії антибактеріальних препаратів за типом розсмоктування запальних змін. Останнє (розсмоктування) на зазначеному етапі дослідження, на нашу думку, стимулюється саме протеолітичною системою (НЕ), що підтверджується клінічними спостереженнями, за якими показання до оперативного втручання при інфільтративному туберкульозі бувають відносно нечасто порівняно з іншими формами туберкульозу. Цьому сприяє регрес інфільтративних змін.

За наявності дисемінованого туберкульозу легень рівень НЕ становив 74,5 нмоль/хв·мл, що значно менше (на 18,5 нмоль/хв·мл, або в 1,25 разу), ніж при інфільтративному. Оскільки дисемінований туберкульоз здебільшого є хронічним процесом, за якого явища пневмосклерозу спостерігаються від самого початку захворювання, низька кількість НЕ свідчить про неможливість сприяти розсмоктуванню патоморфологічних змін, що своєю чергою впливає на розвиток сполучної тканини в легенях.

При туберкуломі значення еластази становило 68,1 нмоль/хв·мл, що підтверджує схильність до поширених утворення чи розвитку капсули під впливом недостатньої активності протеолітичної системи, а саме – зменшення кількості еластази. Патогенез цих змін деякою мірою нагадує такі при дисемінованому туберкульозі.

При фіброзно-кавернозному туберкульозі легень рівень НЕ був найнижчим (30,9 нмоль/хв·мл). Ця форма туберкульозу, як відомо, завжди супроводжується розвитком сполучної тканини в зоні розпаду і в оточуючій паренхімі. Поширеність фібротизації в дослідженні автори пояснюють недостатньою активністю НЕ, а саме — зменшенням її кількості.

З усього наведеного вище випливає, що низький рівень нейтрофільної еластази крові є ознакою певного рівня хронізації туберкульозного процесу, що обґрунтовує і вимагає застосування хірургічного лікування, оскільки фіб-

розні утворення не регресують, а здебільшого прогресують.

Висновки

Рівень нейтрофільної еластази у хворих на чутливий туберкульоз легень порівняно із хворими на мультирезистентний туберкульоз легень був достовірно вищим (в 1,4 разу) ($p < 0,05$).

Знижений рівень нейтрофільної еластази характеризує зменшену активність протеолітичної системи крові і може бути ознакою хронізації туберкульозного процесу, що обґрунтовує застосування хірургічного лікування.

Джерело фінансування: роботу виконано за кошти державного бюджету.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.Д. Дужий; збір та обробка матеріалу — Г.П. Олещенко; написання тексту — Г.П. Олещенко, І.Я. Гресько; статистичне опрацювання даних — І.Я. Гресько, В.Я. Пак; редагування тексту — І.Д. Дужий.

Етичні аспекти. Дослідження пройшло розгляд Комітетом з етики при медичному інституті СумДУ, витяг з протоколу № 1 від 28.03.2022 р.

Список літератури

1. Вайль С.С. Отдаленные последствия ранений плевры и наличие инородных огнестрельных тел в ткани легких // Вестник хирургии. — 1943. — № 5. — С. 36–45.
2. Доценко В.Л., Спирина А.Я., Макинський А.И. и др. Эластаза лейкоцитов в плазме крови больных туберкулезом и ее роль в нарушении регуляции процессов свертывания крови // Вопросы медицинской химии. — 2000. — № 2. — С. 176–183.
3. Опанасенко М.С., Ліскіна І.В., Лисенко В.І. та ін. Морфологічне дослідження операційного матеріалу з визначенням форми-фази та ступеня активності туберкульозного процесу при використанні мініінвазивних методик хірургічного лікування // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2021. — № 1 (44). — С. 25–33. doi: 10.30978/ТВ2021-1-25.
4. Терешкович О.В., Гріцова Н.А., Ліскіна І.В. та ін. Клініко-морфологічна характеристика хірургічного лікування мультирезистентного туберкульозу легень за останні 10 років // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2018. — № 3 (34). — С. 7–15. doi: 10.30978/ТВ2018-3-7.
5. Хмель О.В. Хірургічне лікування хворих на деструктивні форми хіміорезистентного туберкульозу легень та його ускладнень: дис. ...док. мед. н. — К., 2019. — 371 с.

I.D. Duzhiy, G.P. Oleshchenko, I.Ya. Gresko, V.Ya. Pak
Sumy State University, Sumy, Ukraine

The level of neutrophil elastase as an indication for surgical treatment of pulmonary tuberculosis

The pathogenesis of tuberculosis is complex. The participation of the proteolytic system in it is not in doubt, at least in the decay phase. Clarification of this link in the pathogenesis, in our opinion, will be able to expand the diagnostic capabilities and treatment of pulmonary tuberculosis, including surgery. However, in practice, the state of the proteolytic system and its components in tuberculosis have not been studied, which emphasizes the urgency of the problem.

Objective — to study the level of neutrophil elastase (NE) as a leading enzyme of the proteolytic system in patients with pulmonary tuberculosis to expand the diagnostic possibilities in suspected tuberculosis and clarify its features and possible volume and indications for surgery.

Materials and methods. Under our clinical observation were, 66 patients with pulmonary tuberculosis were divided into two groups depending on the resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculosis drugs. The first group consisted of 39 (59.1 %) individuals whose mycobacteria were susceptible to anti-TB medicines. The second group included 27 (40.9 %) patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis.

Results and discussion. In patients with susceptible forms of a specific process, the level of elastase was in the range of 35.2–215.1 nmol/min·ml and averaged 110.1 nmol/min·ml. In patients with multidrug-resistant tuberculosis (group II), the elastase level was in the range of 34.6–163.1 nmol/min·ml, which averaged 78.4 nmol/min·ml ($p < 0,05$). The highest level of NE (93.0 nmol/min·ml) occurred in patients

with infiltrative pulmonary tuberculosis. In disseminated pulmonary tuberculosis, the level of NE was 74.5 nmol/min·ml, which is significantly less (18.5 nmol/min·ml, or 1.25 times) than in infiltrative tuberculosis. In tuberculoma, the level of elastase was 68.1 nmol/min·ml. In fibrocavernous pulmonary tuberculosis, the level was not the lowest (30.9 nmol/min·ml).

Conclusions. The level of neutrophil elastase in patients with susceptible pulmonary tuberculosis compared to patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis was significantly higher (1.4 times). Decreased levels of neutrophil elastase characterize the reduced activity of the proteolytic blood system and may be a sign of chronicization of tuberculosis, which justifies the use of surgical treatment.

Keywords: pulmonary tuberculosis, neutrophilic elastase, proteolytic system, surgical treatment.

Контактна інформація:

Дужий Ігор Дмитрович, д. мед. н., проф., акад. АНВШ України, зав. кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізизіатрії
<https://orcid.org/0000-0002-4995-0096>
40022, м. Суми, вул. Троїцька, 48.
E-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 7 березня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дужий І.Д., Олещенко Г.П., Гресько І.Я., Пак В.Я. Рівень нейтрофільної еластази як показання до хірургічного лікування туберкульозу легень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 1. – С. 53–57. doi: 10.30978/TB-2022-1-53.
- Duzhiy ID, Oleshchenko GP, Gresko IYa, Pak VYa. The level of neutrophil elastase as an indication for surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;1:53-57. doi:10.30978/TB-2022-1-53.



L. DuBuske¹, L. Todoriko², H. Koval², S. Yuriev³, I. Semianiv²,
N. Pashkovska², O. Shevchenko⁴

¹ The George Washington University School of Medicine, Washington, DC, USA

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Asthma and allergy practice and COVID 19: a review. Part II

The aggressive SARS-CoV-2 virus mainly infects the lungs, most patients with asthma have an increased risk of infection and are likely to have a potentially more severe course of COVID-19.

Materials and methods. We used various full-text and abstract databases.

Patients with asthma and concomitant allergic rhinitis are among the most costly patients. The shared immunologic pathogenesis are nasal bronchial reflex, allergen sensitization, and epidemiologic studies that link asthma and allergy. There is an interrelatedness of the upper and lower airway function, the link operating directionally from the sinuses to the lungs. In addition, there is a co-occurrence of asthma and allergic rhinitis in the population. Furthermore, both conditions respond to similar treatments, including antihistamine-containing therapies that may ameliorate allergic rhinitis and also potentially help alleviate asthma symptoms.

An important problem for practitioners is that patients with bronchoobstruction and allergy syndrome are often afraid of the risk of seeking medical attention during a COVID-19 pandemic and may confuse allergic symptoms with symptoms of coronavirus infection.

The U.S. Centers of Disease Control and Prevention has identified algorithms for providing non-COVID-19 care during a pandemic: to quickly detect and respond to an increase in COVID-19 cases among patients with asthma; provide assistance in the safest way; keep in mind that services may need to be gradually expanded.

A rapid systematic review was undertaken to inform this scientific brief. The review set out to assess the available peer-reviewed literature regarding whether PWA are at increased risk of infection with the virus that causes COVID-19, and/or of experiencing complications or death.

Keywords

Asthma, allergy, COVID-19, SARS-CoV-2, inflammation, glucocorticoids.

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), provoked the most striking global health crisis of the last century [1, 5, 11].

COVID-19 can cause a range of breathing problems, from mild to critical, with older adults and people who have chronic comorbidities, such as hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obesity, heart disease, cancer, and diabetes, carrying a higher risk of severe symptoms [3, 7, 14]. Given the impact of SARS-CoV-2 infection on the respiratory system on one side and the epidemio-

logical burden of bronchial asthma worldwide on the other side, there are well-founded concerns that the relationship between COVID-19 and asthma could become a «dangerous liaison» [2, 10, 13].

Today we will continue to analyze data on the dangers of combining COVID-19 and asthma during a pandemic.

Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2

ACE2 expression levels in nasal brush samples from 11-year-old children in the URECA cohort according to asthma diagnosis by the age of 10 years, dichotomized as no (–) or yes (1), and IgE sensitization trajectory at the age of 10 years, dichotomized as not/minimally (no/Min) IgE-sensitized (–) or IgE-sensitized (1), showing lower levels of ACE2 in children with atopy and atopic

* Продовження. Початок у № 2.— 2021.— С. 44—51.

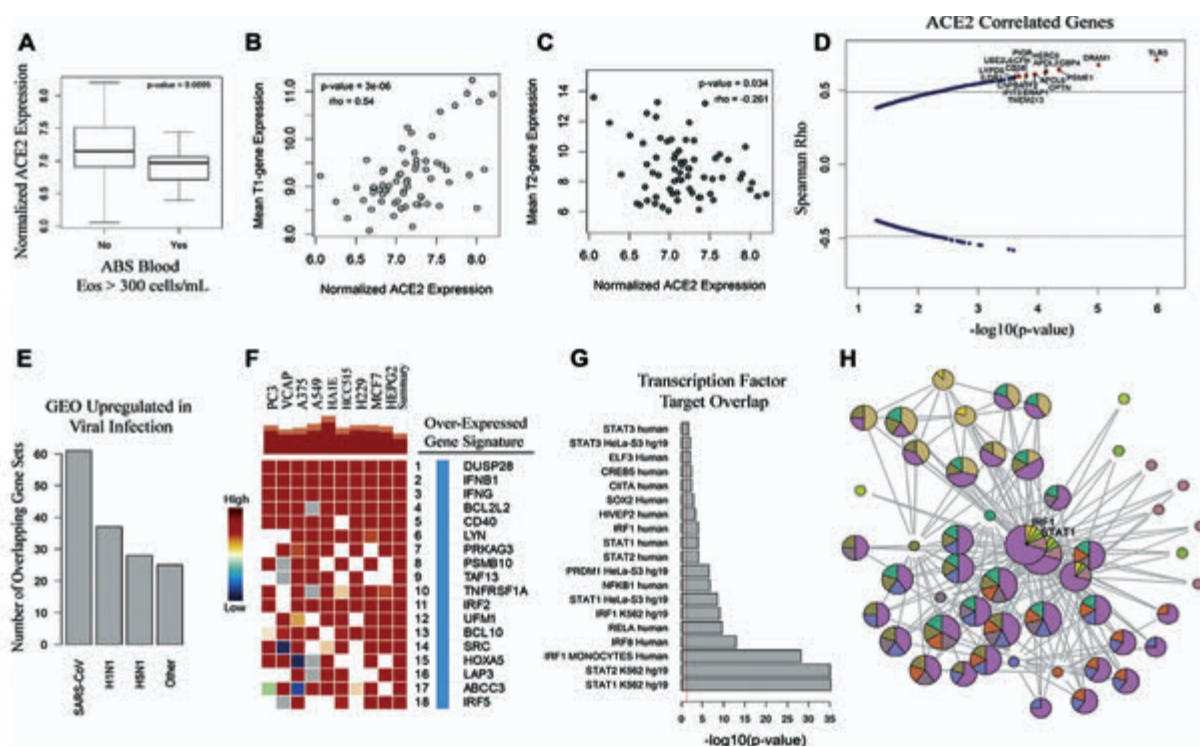


Fig. 1. ACE2 is increased in T2-low patients with asthma and is correlated with viral response genes

asthma [4, 8, 14]. B, ACE2 expression in URECA children with asthma, subdivided according to the degree of IgE sensitization and demonstrating progressively lower levels of ACE2 according to the degree of IgE sensitization among children with asthma. Those children with both asthma and the highest IgE sensitization had the lowest levels of ACE2 expression [6, 9, 12].

Let's look at the following Fig. 1. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype.

A, Boxplot of ACE2 by blood absolute (ABS) eosinophil (Eos) cutoff. Comparison made using Student t test. Spearman rank correlation for composite T1 (B) or T2 (C) gene expression score *vs* ACE2 transcript level with rho and P value as indicated. D, Spearman rho *vs* $2\log_{10}$ (P value) for genes associated with ACE2. Hashed lines indicate 99th percentile of rho values. Genes of interest are highlighted in red. E, Count of GEO data sets upregulated in viral infections overlapping with ACE2-correlated genes. F, Heatmap indicating strength of overlap between *in vitro* overexpression conditions from the LINCS database *vs* ACE2-correlated signature from the IMSA cohort. G, Plotting of TFT sets overlapped with BEC ACE2-correlated signature from the CHEA, TTRUST, and ENCODE libraries. H, Graphical resolution of membership between TFT sets identifying STAT1 and IRF1 as having greatest enrichment in the ACE2-correlated gene list. LINCS,

Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures; TFT, transcription factor target.

Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype (Fig. 2). Patient clustering using ACE2-correlated genes identifies 2 groups of patients with severe asthma with distinct immune profiles.

Following identification of an ACE2-correlated gene signature within the IMSA cohort, (A) gene ontology enrichment mapping was performed using the Cytoscape plugin ClueGo. Only terms that met a significance threshold of P value less than .001 are included in the graph. B, Heatmap of expression of ACE2-correlated genes within BECs across patients in the IMSA cohort. Row side bar indicates those participants with absolute blood eosinophil counts less than (blue) or greater than (red) 300 cells/mL. C, Boxplot of normalized ACE2 expression across BEC expression clusters. Kruskal-Wallis testing for variation in expression was performed, with P value indicated on the graph. Boxplot of mean T1 (D) or T2 (E) gene expression across BEC expression clusters. Breakdown of (F) clinical disease severity and (G) history of exacerbation in preceding year across BEC expression clusters. ABS, Absolute; Eos, eosinophils.

Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype Fig. 3. Noninvasive clinical and peripheral blood factors identify the potentially high COVID-19 risk in PC1.

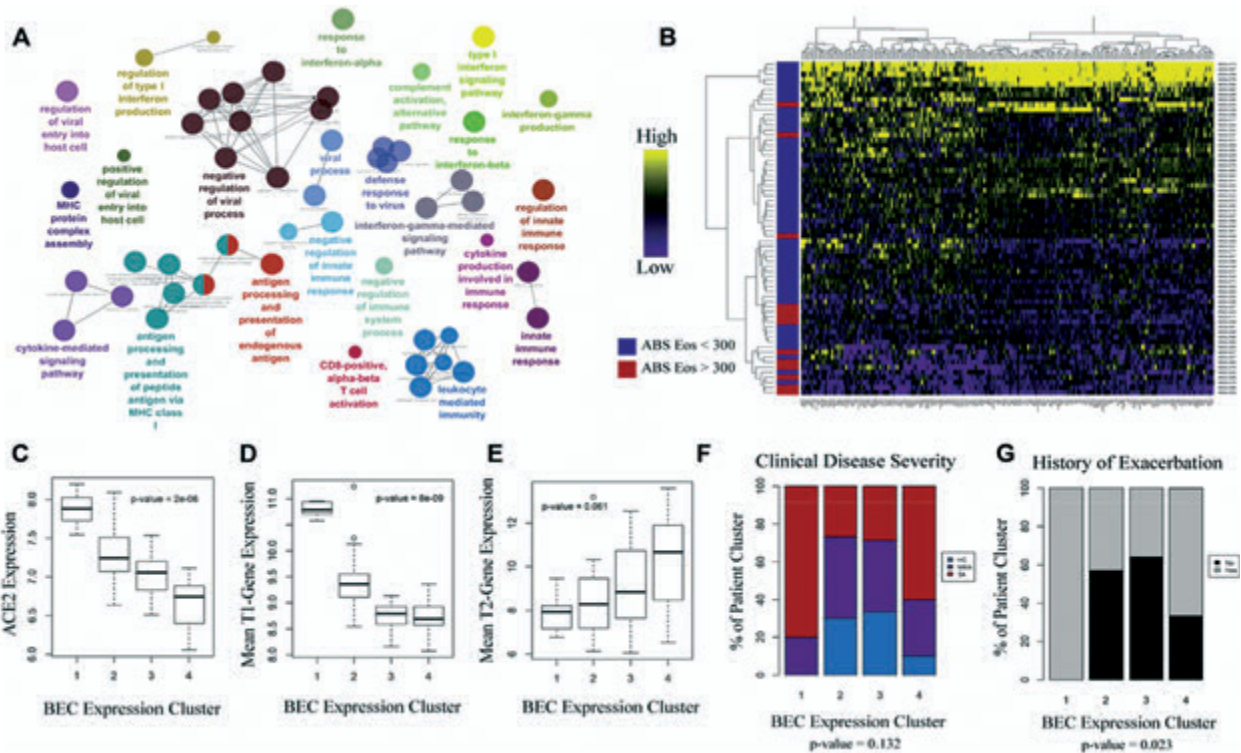


Fig. 2. Patient clustering using ACE2-correlated genes identifies 2 groups of patients with severe asthma with distinct immune profiles

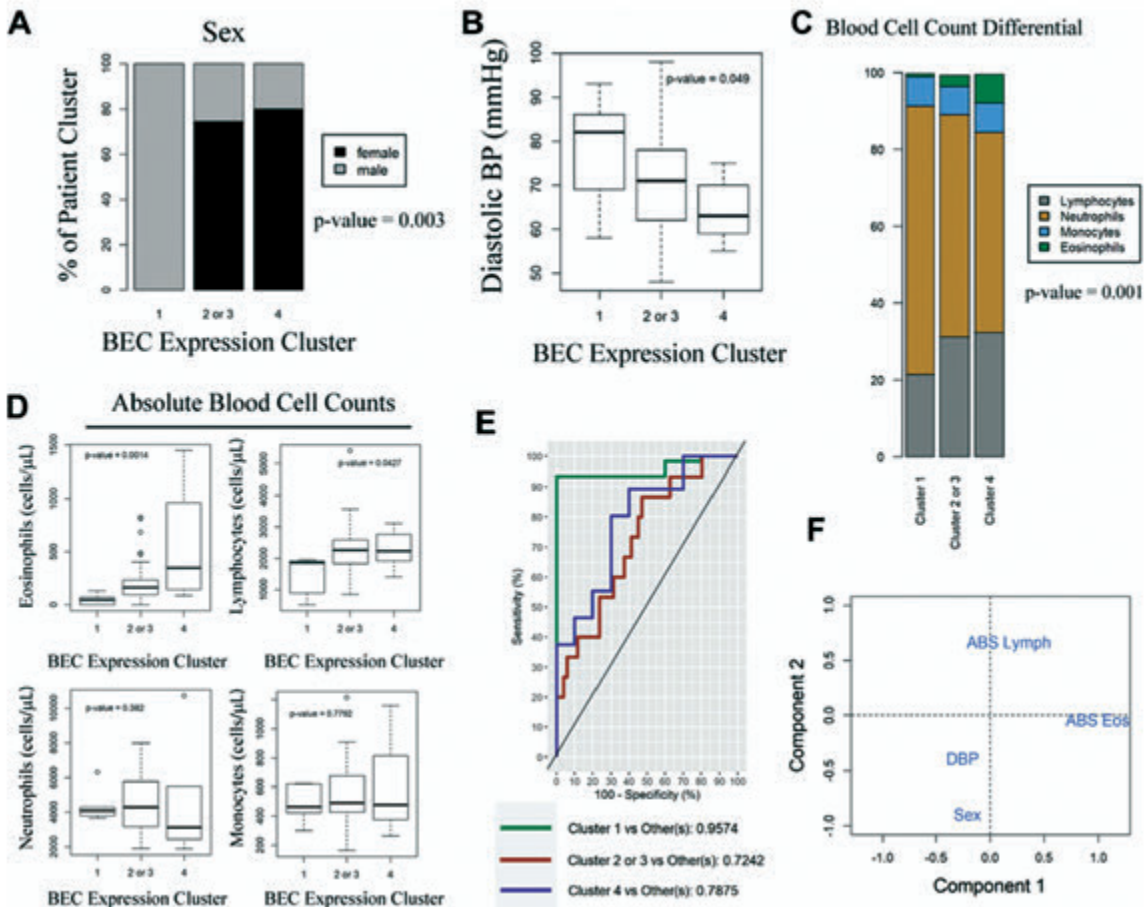


Fig. 3. Noninvasive clinical and peripheral blood factors identify the potentially high COVID-19 risk in PC1

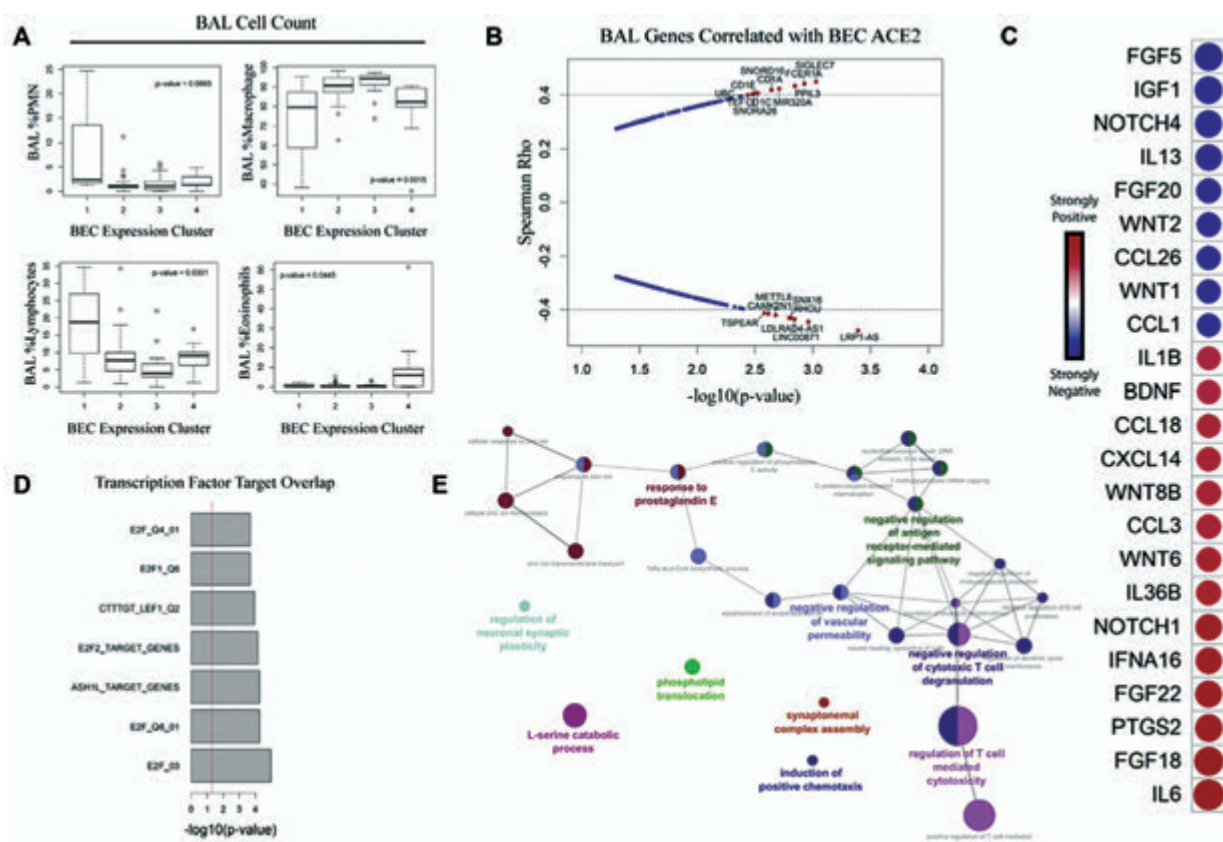


Fig. 4. Intercompartmental crosstalk links high epithelial ACE2 with activated BAL lymphocytes

A, Distribution of sex across BEC expression clusters. Independence of distribution was calculated via likelihood-ratio chisquare test. B, Boxplot of diastolic BP across BEC expression clusters. Variation was tested by Kruskal–Wallis. C, Stacked bar chart of peripheral blood differential cell counts across BEC expression clusters in the IMSA cohort. Height of bars represents mean cell percentages across patients in the BEC cluster. P value of difference in proportion for neutrophils and lymphocytes is reported in the figure. D, Absolute blood cell counts plotted across BEC expression clusters. Variation was tested using Kruskal–Wallis. E, ROC curve of prediction model for BEC expression cluster using differential blood cell count, sex, and diastolic BP. Wilcoxon test for one class vs the others met a significance threshold of P less than 0.05 for all groups. F, Plot of variance for included prediction parameters across components used in model. ABS, Absolute; BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; Eos, eosinophils; Lymph, lymphocytes; ROC, receiver operating characteristic.

Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype Fig. 4. Intercompartmental crosstalk links high epithelial ACE2 with activated BAL lymphocytes.

A, Boxplot of BAL immune cell composition across BEC clusters. Variation was tested using Kruskal–Wallis. B, Spearman rho vs $2\log_{10}(P\text{ value})$ for association of BEC ACE2 with genes in BAL cells. Hashed lines indicate 99th percentile of rho values. Genes of interest are highlighted in red. C, Correlogram of cytokine expression by BAL cells vs epithelial ACE2. Colors of circles indicate directionality: red for positive and blue for negative Spearman rho values. Circle sizes are inversely proportional to P values. D, TFT sets overlapped with BAL ACE2-correlated signature. E, Gene ontology enrichment mapping of BAL ACE2-correlated signature. PMN, Polymorphonuclear cell; TFT, transcription factor target.

Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype Fig. 5. Novel targets for antagonizing ACE2-correlated gene expression are identified using curated ligand stimulation models.

A, Plot of $2\log_{10}(P\text{ value})$ overlap between ligand stimulation conditions in cultured cell lines and ACE2-correlated BEC signature. B, Graphical approach to resolving overlapping membership of genes between ligand stimulation conditions identified hub genes shared between data sets. C, Pie chart of count for aggregated results from ligand stimulation

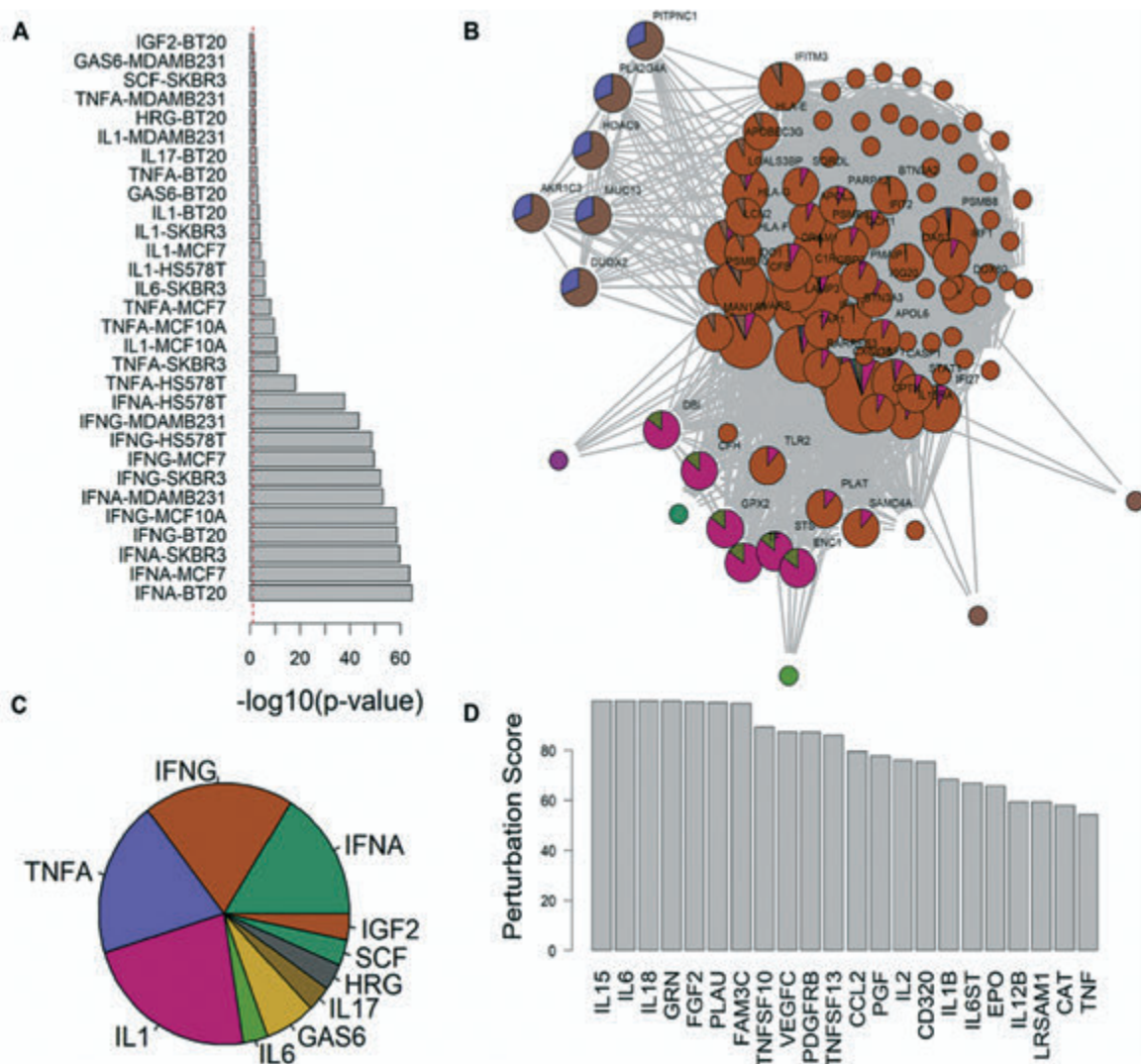


Fig. 5. Novel targets for antagonizing ACE2-correlated gene expression are identified using curated ligand stimulation models

and ACE2-signature overlap. D, Arbitrary perturbation score plots from the LINCS database for cytokines that negatively impact the expression of ACE2 hub genes upon knockdown in vitro. LINCS, Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures.

Now let's talk about are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection (Fig. 6)?

Reduced expression of SARS-CoV-2 host entry genes, TMPRSS2 and ACE2, in the nasal polyps of CRSwNP patients. (A) Gene expression of ACE2 and TMPRSS2 as well as proinflammatory cytokines in the inflamed uncinat tissues of CRSsNP patients (n = 3), nasal polyps of CRSwNP patients (n = 3), and uncinat tissues of healthy controls (n = 3). The data presented shows lower expression of ACE2 and TMPRSS2 in the nasal polyps of CRSwNP patients compared to normal uncinat tissue. Accordingly, gene expression levels of type 2

cytokines, IL4, IL-5, and IL13 were higher in the nasal polyps of CRSwNP patients; whereas IL17 and IFN- γ cytokines were more elevated in the uncinat tissue of CRSsNP patients.

Are patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps at a decreased risk of COVID-19 infection (Fig. 7)?

The effect of corticosteroids and pro-inflammatory cytokines on the ACE2 gene expression level in the nasal polyps of eosinophilic and non-eosinophilic CRSwNP patients. ACE2 = angiotensin-converting enzyme 2; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Let's consider the following question: inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19?

Whether use of ICS protects against COVID-19 is still unknown, but to dismiss this hypothesis as nonsense is premature.

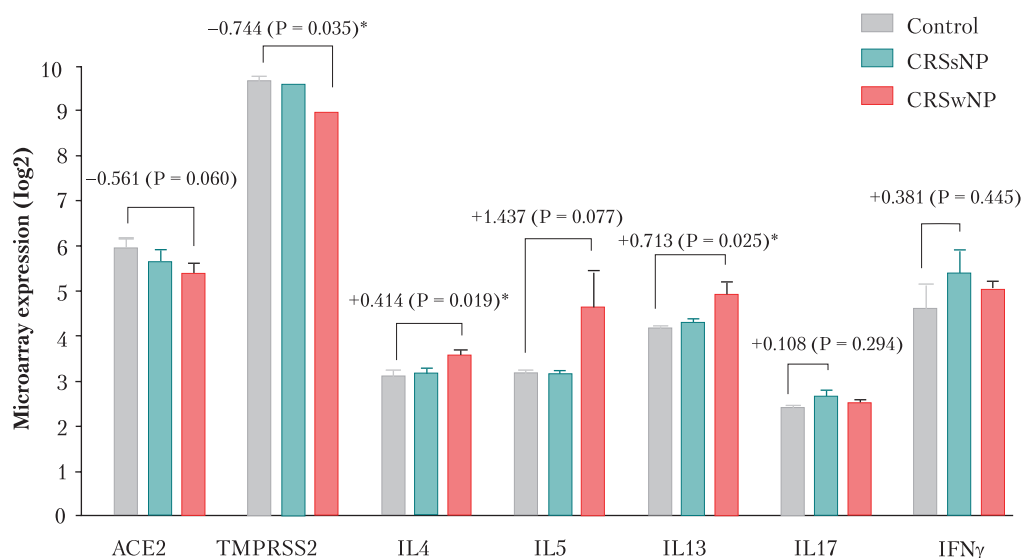


Fig. 6. Reduced expression of SARS-CoV-2 host entry genes, TMPRSS2 and ACE2, in the nasal polyps of CRSwNP patients

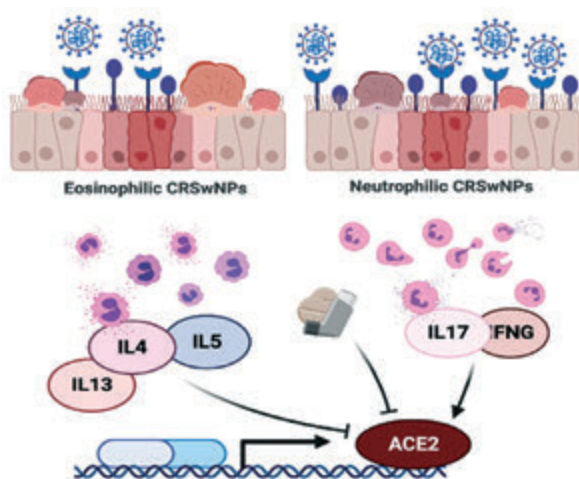


Fig. 7. Reduced expression of SARS-CoV-2 host entry genes, TMPRSS2 and ACE2, in the nasal polyps of CRSwNP patients

ICS as a therapeutic intervention still need to be studied and clinical trials assessing their efficacy in COVID-19 are ongoing in various clinical settings, the results of which are eagerly awaited (NCT04416399 [UK]; NCT04355637 [Spain]; NCT04193878 [USA]; NCT04331470 [Iran]; NCT04377711 [USA]; NCT04330586 [South Korea]).

Patients with severe COVID-19 can develop a systemic inflammatory response that can lead to lung injury and multisystem organ dysfunction. It has been proposed that the potent anti-inflammatory effects of corticosteroids might prevent or mitigate these deleterious effects. The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)

trial, a multicenter, randomized, open-label trial in hospitalized patients with COVID-19, showed that the mortality from COVID-19 was lower among patients who were randomized to receive dexamethasone than among those who received the standard of care 1. Details of the RECOVERY trial are discussed in Clinical Data to Date, below 1.

The safety and efficacy of combination therapy of corticosteroids and an antiviral agent targeting severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for the treatment of COVID-19 have not been rigorously studied in clinical trials. However, there are theoretical reasons that such combination therapy may be beneficial in patients with severe disease.

- If dexamethasone is not available, alternative glucocorticoids such as prednisone, methylprednisolone, or hydrocortisone can be used.
- For these drugs, the total daily dose equivalencies to dexamethasone 6 mg (oral or intravenous [IV])²¹ are:
- Prednisone 40 mg
- Methylprednisolone 32 mg
- Hydrocortisone 160 mg
- Half-life, duration of action, and frequency of administration vary among corticosteroids.

Long-acting corticosteroid: dexamethasone; half-life: 36 to 72 hours, administer once daily.

Intermediate-acting corticosteroids: prednisone and methylprednisolone; half-life: 12 to 36 hours, administer once daily or in two divided doses daily.

Short-acting corticosteroid: hydrocortisone; half-life: 8 to 12 hours, administer in two to four divided doses daily.

Conclusions

Due to non-compliance with the recommendations for basic anti-inflammatory therapy in asthma, systemic inflammatory effects are formed, which become not only the main cause of complications

and disability, but also contribute to the growing rate of premature death. Significant for the control of corticosteroids in the molecular complex in asthma actions are mediated at the level through genomic and extragenic mechanisms.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження та збір матеріалу — Л. DuBuske; обробка матеріалу — Л. DuBuske, Л.Д. Тодоріко, С.Д. Юр'єв; написання тексту та статистичне опрацювання даних — Л. DuBuske, Л.Д. Тодоріко, Г.Д. Коваль, Н.В. Пашковська, О.С. Шевченко; редагування тексту — Л.Д. Тодоріко, Г.Д. Коваль, І.О. Сем'янів, О.С. Шевченко.

References

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Бронхіальна астма». — К.: Національна академія медичних наук України, 2019.
2. Гузій О.В. Бронхообструктивні захворювання: нові клінічні настанови та позиція МОЗ України // Укр. мед. часопис.— IX/X 2019.— № 5 (2) (133). <https://www.umj.com.ua/article/163544/bronhoobstruktivni-zahvoryuvannya-novi-klinichni-nastanovi-ta-pozitsiya-moz-ukrayini>.
3. Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Островський М.М. та ін. Бронхіальна астма — нова парадигма у клінічних рекомендаціях GINA. Частина 1 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2020. — Vol. 1 (40). — P. 94–102. doi: 10.30978/TB2020-1-69.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated June 30, 2020. Accessed August 14, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/framework-non-COVID-care.html>.
5. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients — Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals V2.0. Fontana, WI, USA: GINA, 2019. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. www.ginasthma.org.
7. Harvard Health Publishing [Internet]. Harvard Medical School, Boston; 2020. https://www.health.harvard.edu/a_to_z/asthma-a-to-z.
8. Klimek L., Jutel M., Akdis C. et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement // *Allergy*.— 2020.— Vol. 75 (7).— P. 1546–1554. doi: 10.1111/all.14336.
9. Ostrovskyy M.M., Varunkiv O.I., Todoriko L.D. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management // *Wiadomości Lekarskie*.— 2020.— Vol. UME LXXIII (iss. 8). — P. 1707–1711. doi: 0.36740/WLek202008122.
10. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents // *Eur. Respir. J.*— 2019.— Vol. 53 (6).— P. 1901046. doi: 10.1183/13993003.01046-2019.
11. SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). Published March 25, 2020. Accessed August 14, 2020. https://education.aaaai.org/immunotherapy_covid-19.
12. Shaker M.S. et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic // *J. Allergy Clin. Immunol. Practice*.— 2020.— Vol. 8 (5).— P. 1477–1488. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
13. Suissa S. Inhaled corticosteroids preventing pneumonia mortality: paradox or selection bias? // *Eur. Respir. J.*— 2019.— Vol. 53 (2).— P. 1802112. doi: 10.1183/13993003.02112-2018.
14. Shvets O.M., Shevchenko O.S., Todoriko L.D. Carbohydrate and lipid metabolic profiles of tuberculosis patients with bilateral pulmonary lesions and mycobacteria excretion // *Wiad. Lek.*— 2020.— Vol. 73 (7).— P. 1373–1376. doi: 10.36740/wlek202007113.

Л. ДюБаске¹, Л.Д. Тодоріко², Г.Д. Коваль², С.Д. Юр'єв³, І.О. Сем'янів², Н.В. Пашковська², О.С. Шевченко⁴

¹Медична школа університету Джорджа Вашингтона, Вашингтон, США

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

⁴Харківський національний медичний університет, Харків

Практичні питання астми й алергії та COVID-19

Огляд літератури. Частина II

Оскільки агресивний вірус SARS-CoV-2 переважно уражає легені, у більшості пацієнтів з бронхіальною астмою є наявним підвищений ризик зараження та, ймовірно, потенційно більш тяжкий перебіг COVID-19.

Матеріали та методи. Використано доступ до різноманітних повнотекстових і реферативних баз даних.

Астма та супутній алергійний риніт є поширеною патологією серед населення. Спільним імунологічним патогенезом є назально-бронхіальний рефлекс, сенсibiliзація до алергенів та епідеміологічні дослідження, які пов'язують астму та алергію. Існує взаємозв'язок функцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, зв'язок, що діє напрямком від пазух до легень. Крім того, у населення спостерігається супутня поява астми та алергійного риніту. Обидва захворювання реагують на подібне лікування,

включаючи антигістамінну терапію, яка може полегшити алергійний риніт, а також потенційно допомогти полегшити симптоми астми.

Вагомою проблемою для практичної медицини є те, що часто пацієнти із синдромом бронхообструкції та алергії бояться ризику пов'язаного зі зверненням по медичну допомогу під час пандемії COVID-19 та можуть плутати алергічні симптоми із симптомами коронавірусної інфекції.

Американським центром контролю та профілактики захворювань виділено алгоритми надання медичної допомоги, не пов'язаної з COVID-19, під час пандемії: швидко виявляти та реагувати на збільшення кількості випадків COVID-19 серед пацієнтів з астмою; надавати допомогу в найбільш безпечний спосіб; враховувати, що послуги, можливо, доведеться поступово розширювати.

Метою аналізу, наведеного у цій роботі, є оцінка та прогноз перспектив установа контролю над бронхіальною астмою та алергійними захворюваннями в умовах пандемії COVID-19.

Ключові слова: астма, алергія, COVID-19, SARS-CoV-2, запалення, глюкокортикоїди.

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотерії та пульмонології
58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 8 лютого 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- DuBuske L., Todoriko L., Koval H., Yuriev S., Semianiv I., Pashkovska N., Shevchenko O. Asthma and allergy practice and COVID 19: a review. Part II // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 1. – С. 58–65. doi: 10.30978/TB-2022-1-58.
- DuBuske L., Todoriko L., Koval H., Yuriev S., Semianiv I., Pashkovska N., Shevchenko O. Asthma and allergy practice and COVID 19: a review. Part II. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;1:58-65. doi:10.30978/TB-2022-1-58

Всесвітня організація охорони здоров'я

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу

Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків*#

Визначення термінів

Якщо не зазначено інше, визначені тут терміни застосовують так, як вони використовуються в цьому документі. В інших контекстах ці терміни можуть мати інше значення.

Активне виявлення випадків (туберкульозу). Скринінг і тестування, що проводяться мобільними групами в громадах з ініціативи закладу охорони здоров'я, часто з використанням портативного рентген-апарата та молекулярних експрес-тестів. Цей термін інколи використовується як синонім «систематичного скринінгу».

Прихильність до лікування. Ступінь, у якому поведінка людини (наприклад, прийом ліків, дотримання певної дієти, зміна способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям закладу охорони здоров'я.

Пізня стадія ВІЛ-інфекції. Для підлітків і дітей віком 5 років та старше визначається як кількість клітин CD4, нижча за 200 клітин/мм³, або клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення по медичну допомогу. Усіх дітей віком до 5 років, які живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), варто розглядати як таких, що мають пізню стадію захворювання на момент звернення по медичну допомогу.

Побічна реакція. Будь-яке несприятливе медичне явище, яке може проявитися у хворого на ТБ під час лікування лікарським засобом, але не

обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок із лікуванням.

Вікова група. Якщо в тексті не зазначено інше, до термінів, які використовуються в цьому документі, застосовуються такі визначення:

- Немовлята: віком до 1 року (12 міс).
- Діти: віком до 10 років.
- Діти молодшого віку: віком до 5 років.
- Підлітки: віком 10–19 років (включно).
- Підлітки молодшого віку: віком 10–14 років.
- Підлітки старшого віку: віком 15–19 років.
- Дорослі: віком 20 років і старше.

Фонова поширеність ВІЛ та хіміорезистентного туберкульозу. Висока поширеність ВІЛ — це умови, в яких поширеність ВІЛ становить 1 % або вище серед дорослих вагітних жінок, або 5 % чи вище серед людей із туберкульозом (ТБ). ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду. Визначення для окремих країн встановлюються в національних програмах з боротьби з ТБ.

Бактеріологічно підтверджений туберкульоз. ТБ, діагностований з використанням біологічного зразка за допомогою схваленого ВООЗ експрес-тесту, такого як Xpert® MTB/RIF або ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (аналіз сечі) (LF-LAM), мікроскопії чи посіву мазка мокротиння.

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2022

* WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням. З повним текстом перекладу можна ознайомитись за посиланням: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/dlya-fakhivciv-z-tuberkulozu/kerivni-dokumenty-z-tb>.

Контакт. Будь-яка людина, яка зазнала контакту з хворим на ТБ.

Відстеження контактів. Систематичне виявлення осіб, у тому числі дітей і підлітків, з раніше не діагностованою ТБ-хворобою та ТБ-інфекцією серед контактних осіб індексного хворого на ТБ у домашньому господарстві та в порівнянних умовах, у яких відбувається передавання інфекції. Відстеження контактів складається з виявлення, клінічного обстеження та/або тестування й забезпечення належного лікування ТБ (для людей з підтвердженим ТБ) або профілактичної терапії ТБ (для людей без ТБ-хвороби).

Децентралізація. Залежно від стандарту в дослідницьких умовах, що використовується для порівняння, децентралізація охоплює надання, забезпечення доступу або можливостей до протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків на нижчому рівні системи охорони здоров'я, ніж найнижчий рівень, на якому вони зазвичай надаються. У більшості випадків децентралізація застосовується на рівні районної лікарні (лікарні першого рівня направлення) та/або на рівні первинної медичної допомоги та/або на рівні громади. Заходи з децентралізації охоплюють нарощування потенціалу медичних працівників різних спеціальностей, розширення доступу до діагностичних послуг, забезпечення наявності протитуберкульозних препаратів для дітей і підлітків, а також подальше спостереження за дітьми та підлітками, хворими на ТБ, або тими, хто отримує протитуберкульозне профілактичне лікування.

Диференційована модель надання послуг, пов'язаних із ВІЛ. Особистісний підхід до спрощення надання послуг, пов'язаних із ВІЛ, на всьому каскаді надання медичної допомоги в такий спосіб, щоб краще задовольняти потреби людей, які живуть із ВІЛ, й знизити непотрібне навантаження на систему охорони здоров'я.

Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ)². Тестування *in vitro* з використанням або молекулярно-генотипічних методів виявлення мутацій, що спричиняють резистентність, або фенотипічних методів визначення чутливості до лікарських засобів.

Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень. Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РОГК.

² Впровадження діагностики туберкульозу: основа політики / Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, станом на 11.03.2022).

Туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ)³

- **Пре-РРТБ.** ТБ, зумовлений штамми *Mycobacterium tuberculosis*, який відповідає визначенню мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) або рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф-ТБ), а також резистентний до будь-якого фторхінолону⁴.
- **РРТБ.** Туберкульоз, спричинений штамми *M. tuberculosis*, який відповідає визначенню МР/Риф-ТБ, а також резистентний до будь-якого фторхінолону та щонайменше до одного додаткового препарату групи А⁵.

Позалегеновий туберкульоз (ПТБЛ) (класифікація). Будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок туберкульозу з ураженням органів, відмінних від легень (наприклад, плеври, периферичних лімфатичних вузлів, черевної порожнини, сечостатевої системи, шкіри, суглобів і кісток, мозкових оболонок)⁶.

Сімейно-орієнтована медична допомога. Сімейно-орієнтовані моделі медичної допомоги охоплюють втручання, обрані на підставі потреб, цінностей і переваг дитини або підлітка та його сім'ї чи опікуна. Вони можуть охоплювати санітарну просвіту, спілкування, матеріальну чи психологічну підтримку. Інтегровані послуги — це підходи для зміцнення співпраці, координації, інтеграції та гармонізації протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків з іншими програмами й послугами, пов'язаними з дитячим здоров'ям. Вони можуть охоплювати інтеграцію моделей скринінгу на ТБ, профілактики, діагностики та лікування ТБ з іншими платформами надання

³ Звіт про нараду експертів ВООЗ щодо визначення туберкульозу з розширеною медикаментозною резистентністю, 27—29 жовтня 2020 р. / Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27—29 October 2020. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, станом на 11.03.2022).

⁴ Звіт про нараду експертів ВООЗ щодо визначення туберкульозу з розширеною медикаментозною резистентністю, 27—29 жовтня 2020 р. / Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27—29 October 2020. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, станом на 11.03.2022).

⁵ До препаратів групи А зараз належать левофлоксацин або моксифлоксацин, бедаквілін і лінезолід; отже, Риф-ТБ — це МР/Риф-ТБ, резистентний до фторхінолонів і/або до бедаквіліну, чи до лінезоліду (або обидвох). Препарати групи А можуть бути змінені в майбутньому. Тому тут доречно термінологія «Група А», яка в майбутньому буде застосовуватися до будь-яких лікарських засобів Групи А. Після консультації експертів ВООЗ, проведеної у вересні 2021 р., у дітей туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів тепер класифікується як туберкульоз легень.

⁶ Після консультації експертів ВООЗ, проведеної у вересні 2021 р., у дітей туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів тепер класифікується як туберкульоз легень.

медичних послуг для матері та дитини (наприклад, антенатальна медична допомога, інтегроване ведення випадків на рівні громади, інтегроване ведення дитячих захворювань) та іншими супутніми послугами (наприклад, щодо ВІЛ, харчування, імунізації). До інших прикладів належать оцінювання дітей і підлітків із загальними супутніми захворюваннями (наприклад, менінгітом, неповноцінним харчуванням, пневмонією, хронічними захворюваннями легень, діабетом, ВІЛ) щодо ТБ та стратегії забезпечення громадського здоров'я, які інтегрують інформування дітей і підлітків про ТБ, просвітництво, скринінг, профілактику та виявлення випадків у діяльність з навчання та надання послуг.

Система класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE). Система оцінювання якості доказів і сили рекомендацій. Цей підхід є явним, всеосяжним, прозорим і прагматичним⁷.

Умови з високим рівнем передавання туберкульозу. Місця з високою частотою перебування людей із невиявленою або недіагностованою ТБ-хворобою або місця, де присутні люди з заразним ТБ, де існує високий ризик передавання туберкульозу. Люди з ТБ найзаразніші, якщо не отримують лікування чи отримують неналежне лікування. Поширення збільшується внаслідок проведення процедур, що супроводжується утворенням аерозолів, й через присутність дуже сприйнятливих людей.

Побутова контактна особа. Людина, яка проживала в тому самому закритому житловому приміщенні, що й індексний пацієнт протягом однієї або кількох ночей чи протягом частих або тривалих денних періодів протягом 3 міс до початку поточного лікування.

Індексний випадок (індексний пацієнт) туберкульозу. Початково виявлена людина будь-якого віку з вперше виявленим або рецидивним ТБ у конкретному домогосподарстві або в інших порівнянних умовах, в яких інші особи могли зазнавати впливу. Індексний випадок — це особа, на якій зосереджено відстеження контактів, котра, проте, не обов'язково є вихідним випадком.

Заклад стаціонарного лікування. Заклад охорони здоров'я, в якому людей приймають і розподіляють по ліжках під час діагностики та лікування й надання медичної допомоги принаймні на одну ніч.

Інтегрований алгоритм ухвалення рішення про лікування. Блок-схема, в якій бали, що ґрунтуються на фактичних даних, розподіляються за

мікробіологічними, клінічними та рентгенологічними ознаками, що дає змогу клініцистам ухвалювати рішення про початок лікування ТБ в дітей.

Аналіз крові з вивільненням гамма-інтерферону (IGRA). Аналіз крові, що використовується для перевірки на наявність інфекції *Mycobacterium tuberculosis* шляхом вимірювання імунної відповіді організму на бактерії ТБ.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Туберкульоз, спричинений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, які резистентні принаймні до рифампіцину та ізоніазиду.

Новий випадок. Уперше зареєстрований епізод ТБ в людини, яка ніколи не лікувалась від ТБ або приймала протитуберкульозні препарати менше як 1 міс.

Нетяжкий туберкульоз легень з метою визначення тривалості лікування чутливого туберкульозу. Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений ТБ плевральний випіт або малобацилярне, безкавернозне захворювання, обмежене однією часткою легень і без міліарного малюнка.

Необхідна кількість пацієнтів для скринінгу. Кількість людей, яким необхідно пройти скринінг для виявлення ТБ-хвороби в однієї людини.

Операційні дослідження чи дослідження з впровадження. У контексті цього документа прикладні дослідження, спрямовані на створення критичної бази фактичних даних, яка надає інформацію про ефективне, стійке та комплексне життя заходів у межах системи охорони здоров'я для поліпшення стану здоров'я або результатів пацієнтів. Такі дослідження стосуються прогалів у знаннях між ефективністю, дієвістю та поточною практикою для досягнення найбільшого прогресу в боротьбі із захворюваннями⁸. Операційні дослідження також надають особам, які ухвалюють рішення, інформацію, що дає можливість підвищити ефективність програм охорони здоров'я⁹.

Заклад амбулаторного лікування. Заклад охорони здоров'я, у якому люди проходять діагностику та отримують лікування та медичну допомогу, але не приймаються на нічліг (наприклад, амбулаторія, диспансер).

⁸ Посібник з операційних досліджень у програмах, що підтримуються Глобальним фондом. Женева: Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією; 2007 рік. (https://www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf, станом на 11.03.2022).

⁹ Розширення можливостей для проведення операційних досліджень у галузі репродуктивного здоров'я: стислий звіт про консультативну нараду / Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting. Женева: Всесвітня Організація охорони здоров'я; 2003 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO_RHR_02.18.pdf?sequence=1&isAllowed=y, станом на 11.03.2022).

⁷ Після консультації експертів B003, проведеної у вересні 2021 року, у дітей туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів тепер класифікується як туберкульоз легень.

Пасивне виявлення випадків. Ініційований пацієнтом шлях до діагностики ТБ за участю особи з ТБ-хворобою, в якій спостерігаються симптоми, котрі він/вона вважає серйозними; така людина має доступ до медичної допомоги та звертається по неї, а також спонтанно звернулася до відповідного закладу охорони здоров'я; медичний працівник правильно оцінює, чи людина відповідає критеріям передбачуваного ТБ. Пасивне виявлення випадків також охоплює успішне використання діагностичного алгоритму з достатньою чутливістю та специфічністю для діагностики ТБ.

Люди, які вживають наркотики. Люди, що займаються шкідливим або небезпечним вживанням психоактивних речовин, що може негативно позначитися на їхньому здоров'ї, соціальному житті, ресурсах чи правовому становищі.

Передбачуваний туберкульоз. Особа із симптомами або ознаками, що вказують на ТБ.

Раніше ліковані пацієнти. Особи, які раніше приймали протитуберкульозні препарати протягом 1 міс або більше. Осіб, які раніше отримували лікування, могли лікувати за схемою першого ряду в разі чутливого ТБ, або за схемою другого ряду в разі форм хіміорезистентного ТБ.

Програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу. Усі скоординовані дії державних і приватних медичних працівників та громади, спрямовані на розширення масштабів профілактичного лікування ТБ для людей, які його потребують.

Туберкульоз легень (ТБЛ) (класифікація). Будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ з ураженням паренхіми легені або трахеобронхіального дерева, включно з туберкульозною внутрішньогрудною лімфаденопатією (медіастинальною та/або внутрішньогрудною), без рентгенологічних змін у легенях¹⁰. Міліарний ТБ класифікується як ТБЛ, тому що присутнє ураження в легенях. Людина з ТБЛ та позалегеновим ТБ має бути класифікована як хвора на ТБЛ.

Рифампіцин-резистентний туберкульоз (РРТБ). Туберкульоз, спричинений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, резистентними до рифампіцину. Ці штами можуть бути чутливими або резистентними до ізоніазиду (наприклад, МРТБ) або резистентними до інших протитуберкульозних препаратів першого або другого ряду. У цій настанові та інших джерелах випадки МРТБ й Риф-ТБ часто групуються разом як МР/Риф-ТБ та підлягають лікуванню за схемою МРТБ.

Рифампіцин-чутливий, ізоніазид-резистентний туберкульоз. Туберкульоз, зумовлений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, резистентними до ізоніазиду та чутливими до рифампіцину.

Серйозна побічна реакція. Несприятливе явище, яке може призвести до смерті чи небезпечного для життя досвіду, до госпіталізації чи продовження госпіталізації, до стійкої чи значної інвалідності або до вродженої аномалії. Цей термін охоплює серйозні побічні реакції, які не одразу призводять до одного з цих результатів, але потребують втручання для запобігання такого результату. Серйозні побічні реакції можуть потребувати радикального втручання, такого як припинення прийому препарату, який, ймовірно, спричинив цю реакцію.

Тяжкий гострий стан неповноцінного харчування. Наявність набряку обидвох стоп або сильне виснаження (співвідношення маси тіла до зросту/довжини тіла становить менше ніж -3 стандартних відхилення/ Z -оцінки або окружність середини плеча становить менше як 115 мм)¹¹.

Тяжкий позалегеновий туберкульоз. Наявність міліарного (дисемінованого) ТБ або ТБ менінгіту. У дітей і підлітків, молодших за 15 років, до тяжких відносять позалегенові форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольовані утворення середостіння без компресії).

Тяжка пневмонія. Кашель або ускладнене дихання плюс принаймні один із таких симптомів:

- центральний ціаноз або насичення киснем < 90 % за даними пульсоксиметрії;
- тяжкий респіраторний дистрес (наприклад, рохкання, роздування крил носа, дуже значне втягнення грудної клітки);
- ознаки пневмонії із загальною ознакою небезпеки (неможливість смоктати груди або пити, безперервне блювання, млявість чи втрата свідомості, судоми, стридор у спокійній дитині, тяжка гіпотрофія).

Вихідний випадок. Особа з ТБ-хворобою, яка заразила інших у нових умовах. Це може бути індексний пацієнт або інша особа, яка не була виявлена.

Систематичний скринінг на туберкульоз. Систематичне виявлення людей із ризиком захворювання на ТБ-хворобу в заздалегідь визначеній цільовій групі шляхом оцінювання симптомів і використання аналізів, обстежень або

¹⁰ Після консультації експертів В003, проведеної у вересні 2021 року, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів тепер класифікується як туберкульоз легень у дітей.

¹¹ Кишеньковий довідник щодо надання стаціонарної допомоги дітям: рекомендації стосовно ведення поширених дитячих захворювань, 2-ге видання / Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2nd edition. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf станом на 27.09.2021).

інших процедур, що можуть бути застосовані швидко. Для тих, хто має позитивний результат скринінгу, діагноз треба встановити за допомогою одного або кількох діагностичних аналізів і додаткових клінічних обстежень. Цей термін інколи використовується взаємозамінно з терміном «активне виявлення випадків туберкульозу». Його потрібно відрізнити від тестування на ТБ-інфекцію (за допомогою туберкулінової шкірної проби або аналізу крові з вивільненням гамма-інтерферону).

Результати лікування та рецидив. Категорії результатів лікування, що використовуються в цьому документі, й термін «рецидив» застосовувалися відповідно до визначень, узгоджених для використання у програмах з боротьби з ТБ, якщо не зазначено інше^{12, 13}.

Туберкулінова шкірна проба (ТШП): Внутрішньошкірна ін'єкція комбінації мікобактеріальних антигенів, що спричиняють імунну відповідь (гіперчутливість уповільненого типу), яка представлена ущільненням, вимірюваним у міліметрах. ТШП використовується для діагностики ТБ-інфекції.

Туберкульоз (ТБ). Захворювання, зумовлене *Mycobacterium tuberculosis*. У цьому документі його зазвичай називають «ТБ-хвороба», щоб відрізнити від «ТБ-інфекції».

Туберкульозна (ТБ) інфекція. Стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *Mycobacterium tuberculosis* без ознак клінічно-маніфестної ТБ-хвороби. У цьому документі вона називається «ТБ-інфекцією», щоб відрізнити від «ТБ-хвороби». Немає золотого стандартного тесту для прямого виявлення інфекції *M. tuberculosis* у людей. Більшість інфікованих людей не мають ознак або симптомів ТБ, але схильні до ризику захворювання на ТБ-хворобу. Термін «латентна ТБ-інфекція», що використовується в попередній настанові, замінено терміном «ТБ-інфекція».

Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ). Лікування, запропоноване людям, які вважаються схильними до ризику захворювання на ТБ-хворобу, для зниження цього ризику.

Також називається «лікування ТБ-інфекції» або «профілактична терапія ТБ».

Недостатня маса тіла. Серед підлітків це зазвичай стосується індексу маси тіла, нижчого за 18,5. Серед дітей віком до 10 років це зазвичай стосується Z-оцінки маси тіла до віку нижчої, за -2 стандартні відхилення.

ЗВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ

Вступ

Діти та молоді підлітки (віком до 15 років) становлять близько 11 % усіх людей, хворих на ТБ у всьому світі. Це означає, що щорічно на ТБ хворіють 1,1 млн дітей, майже половина з яких молодша за п'ять років. У межах національних програм з боротьби з ТБ (НПБТ) діагностують менше, ніж половину таких дітей, що означає наявність великої прогалини у виявленні випадків захворювання [1]. Причини цієї прогалини охоплюють проблеми зі збиранням зразків і бактеріологічним підтвердженням ТБ в дітей молодшого віку через олігобацилярний характер ТБ-хвороби в цій віковій групі та відсутність високочутливих експрес-тестів. У 2020 р. пандемія COVID-19 зробила додатковий негативний вплив на виявлення ТБ в дітей. Крім прогалини у виявленні випадків, у 2020 р. лише одна третина дітей віком до 5 років, що контактували з хворими на ТБ та відповідають критеріям профілактичного лікування ТБ (ПЛТ), отримувала його. Після інфікування діти молодшого віку наражаються на вищий ризик розвитку ТБ-хвороби, включно з тяжкими формами ТБ, й у більшості це відбувається протягом кількох місяців після впливу захворювання та інфікування [2, 3]. За підрахунками, окрім дітей і підлітків молодшого віку, щороку на ТБ хворіє більше ніж півмільйона підлітків старшого віку (15–19 років) [4].

Цілі сталого розвитку (ЦСР) Організації Об'єднаних Націй [5] та Стратегія «Покласти край ТБ» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [6] охоплюють ціль стосовно зниження захворюваності на ТБ на 80 % і смертності від ТБ на 90 %, які мають бути досягнуті до 2030 р., щодо вихідного рівня 2015 р. Крім того, для прискорення прогресу в досягненні цих глобальних цілей Резолюція, ухвалена Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй на Нараді високого рівня з боротьби з ТБ у вересні 2018 р., зобов'язує діагностувати та лікувати 40 млн осіб з ТБ (включно з 3,5 млн дітей) та 1,5 млн осіб із хіміорезистентним ТБ (ХРТБ) (включно з 115 000 дітей) до 2022 р. Вона також зобов'язує до 2022 р. забезпечити ПЛТ принаймні 30 млн людей (включно з 4 млн дітей віком

¹² Кишеньковий довідник щодо надання стаціонарної допомоги дітям: рекомендації стосовно ведення поширених дитячих захворювань, 2-ге видання / Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2nd edition. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf станом на 27.09.2021).

¹³ Звіт про нараду експертів ВООЗ щодо визначення результатів лікування хіміорезистентного туберкульозу, 17–19 листопада 2020 року / Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1336957/retrieve>, станом на 11.03.2022).

до п'яти років), 20 млн інших побутових контактних осіб (включно з дітьми віком п'ять років і старшими) та 6 млн людей, які живуть з ВІЛ (включно з дітьми) [7].

Обґрунтування

Для підтримки країн у профілактиці та веденні ТБ в дітей і підлітків Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ опублікувала у 2014 р. *Настанову ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* [8]. Після публікації другого видання стали доступні нові фактичні дані щодо підходів до діагностики ТБ, лікування чутливого ТБ, ХРТБ та ТБ-менінгіту, а також стосовно моделей медичної допомоги для дітей і підлітків. *Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків* [2022] є зведеною настановою нових та поточних рекомендацій (див. додаток 1) та замінює настанову 2014 р. Вона доповнює наявні настанови ВООЗ щодо ведення ТБ, визнаючи унікальні характеристики та потреби цих груп пацієнтів, а також їхніх батьків, осіб, які здійснюють догляд, і сімей. Настанова доповнена *Операційним довідником ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків*, у якому містяться роз'яснення щодо того, як впроваджувати рекомендації, зазначені в цій настанові.

Призначення

Цілі цієї зведеної настанови 2022 р. такі: надати особам, які визначають політику в галузі охорони здоров'я, й партнерам-виконавцям програм у галузі охорони здоров'я науково обґрунтовані рекомендації щодо каскаду медичної допомоги для дітей і підлітків; підтримати впровадження заходів щодо профілактики ТБ серед дітей і підлітків із груп ризику; покращити виявлення випадків ТБ та результати лікування дітей і підлітків з ТБ з використанням ефективних

моделей надання медичної допомоги; й сприяти зниженню захворюваності та смертності від ТБ серед дітей і підлітків відповідно до глобальних цілей, у тому числі згідно з ЦСР [5], Стратегією ВООЗ «Покласти край ТБ» [6] та Політичною декларацією Ради високого рівня Генеральної Асамблеї ООН стосовно боротьби з туберкульозом [7].

Цільова аудиторія

Цільова аудиторія цієї зведеної настанови складається здебільшого з НПБТ, програм первинної медичної допомоги (ПМД), програм охорони здоров'я матері та дитини, національних програм зі СНІДу (або їхніх аналогів у міністерствах охорони здоров'я) та інших осіб, які визначають політику в галузі охорони здоров'я. Вона також призначена для педіатрів загального профілю та спеціалізованих дитячих лікарів, клініцистів і лікарів-практиків, які працюють з ТБ, ВІЛ та/або інфекційними захворюваннями у державному й приватному секторах, для освітнього сектору, неурядових організацій, організацій громадянського суспільства та місцевих громад, а також технічних і виконавчих партнерів.

Рекомендації щодо ведення ТБ в дітей і підлітків

У рамках засідання Групи з розробки настанови (ГРН), скликаного ВООЗ у 2021 р., було ухвалено вісім нових рекомендацій щодо ведення ТБ в дітей і підлітків (табл. 1). Коротке викладення рекомендацій, зведених у цій настанові, наведено в табл. 2 нижче.

Резюме всіх нових і зведених рекомендацій можна знайти у вебдодатку 5.

На підставі цих настанов були розроблені засоби для підтримки їхнього впровадження, до яких належать нові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування та оновлена таблиця дозування протитуберкульозних препаратів другого ряду. Відповідно до процесу оновлення

Таблиця 1. Нові рекомендації Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 р.

Діагностичні підходи	
1	У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень треба використовувати Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, носоглоткового аспірату, шлункового аспірату або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ). (ОНОВЛЕНА настійна рекомендація, помірний вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків калу та шлункового аспірату; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька вірогідність доказів точності тесту з використанням носоглоткового аспірату)
2	У дітей із підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров'я, для діагностики ТБ легень можна використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування. (НОВА тимчасова умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Схеми лікування	
3	Дітям і підліткам віком від 3 міс до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак мультирезистентного або рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф-ТБ) треба призначати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR). <i>(НОВА настійна рекомендація, помірні вірогідності доказів)</i>
4	У дітей з МР/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. <i>(НОВА умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)¹⁴</i>
5	У дітей із МР/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна використовувати в складі триваліших схем лікування. <i>(НОВА умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)¹⁵</i>
6	У дітей і підлітків з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим ТБ-менінгітом (без підозри або ознак МР/Риф-ТБ) 6-місячна інтенсивна схема (6HRZEto) може використовуватися як альтернатива 12-місячній схемі ((2HRZE/10HR). <i>(НОВА умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
Моделі лікування ТБ	
7	В умовах високого тягаря ТБ децентралізовані протитуберкульозні послуги можуть надаватися дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ. <i>(НОВА умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
8	На додаток до стандартних протитуберкульозних послуг інтегровані сімейно-орієнтовані послуги можуть надаватися дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ. <i>(НОВА умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

Таблиця 2. Рекомендації Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 р., за розділами та темами

Розділ	Тема
Скринінг	Скринінг на ТБ в цільових групах населення та відстеження контактів
	Засоби скринінг у на ТБ
	Консультації та тестування на ВІЛ побутових і близьких контактних осіб хворих на ТБ
Профілактика	Профілактика та контроль ТБ-інфекції: адміністративний контроль
	Профілактика та контроль ТБ-інфекції: екологічний контроль
	Профілактика та контроль ТБ-інфекції: захист органів дихання
	Вакцинація БЦЖ: Вакцинація БЦЖ під час народження в порівнянні зі щепленням у віці 6 тиж
	Вакцинація БЦЖ: Вибіркова вакцинація БЦЖ
	Вакцинація БЦЖ: Необхідність ревакцинації
	Вакцинація БЦЖ: Вакцинація БЦЖ для ВІЛ-інфікованих дітей
	Профілактичне лікування ТБ: Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичне лікування ТБ – Люди, які живуть з ВІЛ
	Профілактичне лікування ТБ: Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ – Побутові контактні особи (незалежно від ВІЛ-статусу)
	Профілактичне лікування ТБ: Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ – Інші люди із груп ризику
	Профілактичне лікування ТБ: Алгоритми виключення ТБ-хвороби
	Профілактичне лікування ТБ: Тестування на ТБ-інфекцію
	Профілактичне лікування ТБ: Варіанти профілактичного лікування ТБ
Діагностичні підходи	Використання комерційних серодіагностичних тестів
	Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як початкові тести в дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень

¹⁴ Ця рекомендація застосовується та доповнює рекомендації ВООЗ 2020 р. щодо коротших і триваліших схем, що містять бедаквілін: У відповідних пацієнтів з підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф-ТБ), які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, що використовуються в цій схемі, довше ніж один місяць й у котрих була виключена резистентність до фторхінолонів (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів); бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) для пацієнтів віком 18 років і старших (Настійна рекомендація, помірні вірогідності оцінок ефекту); бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МРТБ для пацієнтів віком 6—17 років (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) [9].

¹⁵ Ця рекомендація доповнює рекомендацію ВООЗ 2020 р. щодо триваліших схем лікування, які містять деламанід: Деламанід може бути включений у лікування хворих на МР/Риф-ТБ віком 3 років і старших у складі триваліших схем лікування (Умовна рекомендація, помірні вірогідності оцінок ефекту) [9].

Розділ	Тема
Діагностичні підходи	Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкові тести
	Повторна діагностика тестами Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ легень
	Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкові тести на ТБ легень у дорослих із загальної популяції, які мають або ознаки та симптоми ТБ, або рентгенографію грудної клітки з аномаліями легень, чи і те, і інше
	Використання тестів Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень
	Автоматизовані тести на аналіз методом ампліфікації нуклеїнових кислот (АМАНК) середньої складності для виявлення ТБ та визначення резистентності до рифампіцину й ізоніазиду
	Петлева ізотермічна ампліфікація
	Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (аналіз сечі) (LF-LAM)
	АМАНК низької складності для визначення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду
	Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA)
	Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами другого ряду (SL-LPA)
Лікування	АМАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для визначення резистентності до піразинаміду
	Лікування тяжких форм ТБ легень у дітей
	Лікування ТБ в немовлят віком 0–3 міс
	Лікування кістково-суглобового ТБ в дітей
	Використання дозування тричі на тиждень та комбінацій з фіксованою дозою у формі таблеток
	Застосування кортикостероїдів у разі ТБ-менінгіту
	4-місячна схема лікування чутливого ТБ легень, що складається з ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду
	Схема лікування рифампіцин-чутливого та ізоніазид-резистентного ТБ
	Скорочена цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, для лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф-ТБ)
	Триваліші схеми лікування МР/Риф-ТБ
Моделі надання протитуберкульозної медичної допомоги	Схема бедаквілін, претоманід та лінезолід (BPaL) для лікування МРТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів
	Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МРТБ із використанням посіву мазка мокротиння
	Санітарна просвіта та консультування
	Заходи для забезпечення прихильності до лікування
	Варіанти, спосіб введення терапії
Особливі ситуації	Амбулаторна допомога для хворих на МРТБ
	Децентралізована модель надання допомоги хворим на МРТБ
	Рутинне тестування на ВІЛ осіб з передбачуваним і діагностованим ТБ
	Профілактика котримоксазолом у немовлят, дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ
	Загальні рекомендації щодо відповідності пацієнтів критеріям для проведення АРТ
	Терміни проведення АРТ в дітей і підлітків з ТБ
	Схеми АРТ першого ряду
	Схеми АРТ другого ряду
	Лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування (ТГНХ)
Лікування помірної недостатності харчування	
Відстеження контактів	

настанов ВООЗ після поширення цієї настанови використовуватиметься систематичний і безперервний процес виявлення та заповнення прогалин у доказах. Якщо буде виявлено нові докази, які потенційно можуть вплинути на поточну базу даних для будь-якої рекомендації, вони

будуть розглянуті з метою її оновлення. ВООЗ вітає пропозиції щодо включення додаткових питань в майбутні оновлення цієї настанови¹⁶.

¹⁶ З Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з туберкульозом можна ознайомитися за електронною адресою gtbprogramme@who.int.

Основні зміни настанови 2014 р. в оновленні 2022 р.

У Настанові ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання) у дітей 2014 р. (друге видання) [8] містяться 28 рекомендацій щодо ведення ТБ в дітей. Зведена настанова 2022 р. охоплює: рекомендації з настанови 2014 р., які залишаються чинними (здебільшого теми, що залишаються ключовими компонентами високоякісної протитуберкульозної допомоги, за якими не проводилося оцінювання нових фактичних даних), відповідні рекомендації, що відтоді були опубліковані в інших настановах ВООЗ, та нові рекомендації, опубліковані у 2022 р. Зведену інформацію про зміни в порівнянні з настановою 2014 р. наведено в допоміжній таблиці в додатку 2. Крім того, у фокусі Зведеної настанови 2022 р. діти й підлітки віком 0–19 років, тоді як попередня настанова була орієнтована на дітей і, меншою мірою, на підлітків молодшого віку (віком 10–14 років).

1. ВСТУП

1.1. Довідкова інформація

Діти та підлітки молодшого віку (віком до 15 років) становлять близько 11 % усіх людей, хворих на ТБ, у всьому світі. Це означає, що щорічно на туберкульоз хворіють приблизно 1,1 млн дітей, майже половина з яких молодша за п'ять років. У межах національних програм з боротьби з ТБ (НПБТ) діагностують менше, ніж половину таких дітей, що означає наявність великої прогалини у виявленні випадків захворювання [1]. Причини цієї прогалини охоплюють проблеми зі збиранням зразків і бактеріологічним підтвердженням ТБ в дітей молодшого віку через олігобацилярний характер ТБ-хвороби в цій віковій групі та відсутність високочутливих експрес-тестів [10]. У 2020 р. пандемія COVID-19 зробила додатковий негативний вплив на виявлення ТБ в дітей: у порівнянні з 2019 р. кількість зареєстрованих випадків зменшилася на 24 % (для порівняння, кількість зареєстрованих випадків серед осіб віком 15 років і старших зменшилася на 18 %). Крім прогалини у виявленні випадків, у 2020 р. лише одна третина дітей віком до 5 років, що контактували з хворими на ТБ та відповідають критеріям профілактичного лікування ТБ (ПЛТ), отримувала його [1]. Після інфікування діти молодшого віку наражаються на вищий ризик розвитку ТБ-хвороби, включно з тяжкими формами ТБ, й у більшості це відбувається протягом кількох місяців після впливу захворювання та інфікування [2, 3]. За підрахун-

ками, окрім дітей і підлітків молодшого віку, щороку на ТБ хворіє більше ніж пів мільйона підлітків старшого віку (віком 15–19 років) [4].

Цілі сталого розвитку (ЦСР) Організації Об'єднаних Націй [5] та Стратегія «Покласти край ТБ» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [6] охоплюють ціль стосовно зниження захворюваності на ТБ на 80 % і смертності від ТБ на 90 %, які мають бути досягнуті до 2030 року, щодо вихідного рівня 2015 р. Крім того, для прискорення прогресу в досягненні цих глобальних цілей Резолюція, ухвалена Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй на Нараді високого рівня з боротьби з ТБ у вересні 2018 р., зобов'язує діагностувати та лікувати 40 млн осіб з ТБ (включно з 3,5 млн дітей) та 1,5 млн осіб із ХРТБ (включно з 115 000 дітей) до 2022 р. Вона також зобов'язує до 2022 р. забезпечити ПЛТ принаймні 30 млн людей (включно з 4 млн дітей віком до п'яти років), 20 млн побутових контактних осіб (включно з дітьми віком п'ять років і старшими) та 6 млн людей, які живуть з ВІЛ (включно з дітьми) [7].

Для підтримки країн у профілактиці та веденні ТБ в дітей і підлітків Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом опублікувала у 2014 р. Настанову ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом/*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (second edition)*. Після публікації цієї настанови нові рекомендації та настанови з ведення ТБ були опубліковані в настановах ВООЗ та інших програмних документах щодо профілактики, скринінгу, діагностики, лікування, ведення та моделей надання протитуберкульозної допомоги. Багато з цих рекомендацій також застосовні до дітей і підлітків. Крім того, у 2021 р. ВООЗ отримала нові фактичні дані щодо ведення ТБ в дітей і підлітків. Деякі з цих даних були отримані у відповідь на конкретний запит ВООЗ щодо надання даних про лікування ТБ в дітей і підлітків, опублікований як Висловлення зацікавленості (Expression of Interest) в липні 2020 р.,¹⁷ яке було розроблено в консультації з основною командою Робочої групи з ТБ в дітей і підлітків¹⁸. Дані рандомізованого контрольованого клінічного випробування щодо скорочення термінів лікування дітей з

¹⁷ Публічний заклик ВООЗ надати дані щодо ведення ТБ в дітей і підлітків / WHO public call for data on the management of TB in children and adolescents. 24 липня 2020 року. ВООЗ [вебсайт] (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-public-call-for-data-on-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents>, станом на 20.01.2022).

¹⁸ Робоча група з ТБ в дітей і підлітків / Child and Adolescent TB Working Group (https://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/ станом на 20.01.2022).

нетяжким ТБ було надано ВООЗ у 2021 р. Тому 2021 р. ВООЗ скликала Групу з розробки настанови (ГРН) для розгляду нових даних про ведення ТБ в дітей і підлітків. Ця оновлена настанова охоплює нові рекомендації, які були ухвалені на засіданні ГРН в травні-червні 2021 р., а також поточні рекомендації з інших настанов ВООЗ, що стосуються ведення ТБ в дітей і підлітків (включно з тими, що містяться в попередніх настановах з ведення ТБ в дітей, які пройшли валідацію). Це оновлення поєднує всі рекомендації в одній настанові.

1.2. Обґрунтування розробки Зведеної настанови 2022 р.

З моменту публікації *Настанови ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом / Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (second edition) [2014] [8]* було проведено безліч досліджень, включно з оглядами літератури, рандомізованими контрольованими випробуваннями, обсерваційними дослідженнями, фармакокінетичними (ФК) та фармакодинамічними дослідженнями й дослідженнями економічної ефективності, в яких оцінювався вплив різних втручань. Вони стосувалися підходів до діагностики ТБ, лікування чутливого ТБ (ЧТБ), ХРТБ й ТБ менінгіту (ТБМ), а також моделей лікування ТБ, що застосовуються в дітей і підлітків. Тому настав час розглянути ці нові дані та оновити рекомендації 2014 р. Інші рекомендації з настанови 2014 р. були переглянуті на їхню поточну актуальність. Було вирішено, що нова настанова буде зведеною й об'єднуватиме як нові, так і наявні рекомендації для дітей і підлітків.

1.3. Цілі Зведеної настанови 2022 р.

Цілі зведеної настанови 2022 року щодо ведення ТБ в дітей і підлітків:

- 1) надати особам, які визначають політику в галузі охорони здоров'я, й партнерам-виконавцям програм у галузі охорони здоров'я науково обґрунтовані рекомендації щодо каскаду медичної допомоги для дітей і підлітків; підтримати впровадження заходів щодо профілактики ТБ серед дітей і підлітків з груп ризику; покращити виявлення випадків ТБ та результати лікування дітей і підлітків з ТБ з використанням ефективних моделей надання медичної допомоги;
- 2) сприяти зниженню захворюваності та смертності внаслідок ТБ серед дітей і підлітків відповідно до глобальних цілей, у тому числі згідно з ЦСР [5], Стратегією ВООЗ «Покласти

край ТБ» [6] та Політичною декларацією Народи високого рівня Генеральної Асамблеї ООН стосовно боротьби з туберкульозом [7].

1.4. Цільова аудиторія

Цільова аудиторія цієї зведеної настанови складається здебільшого з НПБТ, програм первинної медичної допомоги (ПМД), програм охорони здоров'я матері та дитини, національних програм зі СНІДу (або їхніх аналогів у міністерствах охорони здоров'я) та інших осіб, які визначають політику в галузі охорони здоров'я. Вона також призначена для педіатрів загального профілю та спеціалізованих дитячих лікарів, клініцистів і лікарів-практиків, які працюють з ТБ, ВІЛ та/або інфекційними захворюваннями у державному й приватному секторах, для освітнього сектору, неурядових організацій, організацій громадянського суспільства та місцевих громад, а також технічних і виконавчих партнерів.

1.5. Рекомендації ВООЗ щодо ведення ТБ в дітей і підлітків

Зведена настанова 2022 р. є істотним оновленням у порівнянні з попередньою настановою, випущеною у 2014 р. Вона охоплює: 1) нові рекомендації, що ґрунтуються на розгляді нових наявних доказів, пов'язаних з запитаннями, що сформульовані згідно з формулою ПВПР (PICO) (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes), які були розроблені для цього оновлення настанови; 2) рекомендації, що стосуються дітей і підлітків, з інших настанов ВООЗ стосовно ТБ, випущених починаючи з 2014 р.; 3) кілька рекомендацій з настанови 2014 р., які залишилися незмінними. Ці останні рекомендації охоплюють ключові компоненти високоякісної протитуберкульозної допомоги, щодо яких огляд фактичних даних або не проводився (наприклад, тестування на ВІЛ для осіб з передбачуваним ТБ та ТБ-хворобою), або стосовно яких не було одержано нових фактичних даних.

Зведену інформацію про зміни в порівнянні з настановою 2014 р. наведено в допоміжній таблиці в додатку 2.

Повна інформація про нові рекомендації, включно з доказами та обґрунтуванням, міркуваннями щодо підгруп та впровадження, а також моніторингу й оцінювання, представлена в цій настанові. Інші рекомендації ВООЗ, що стосуються ведення ТБ в дітей і підлітків, зведені до таблиць у відповідних розділах. Важливо відзначити, що було включено оригінальне формулювання рекомендацій, яке ґрунтується на вихідній настанові. У деяких вихідних настановах вікові



Рис. 1. Каскад медичної допомоги для дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ або страждають на ТБ, з широкими темами запитань PICO з відповідними номерами згідно з розділом 1.3.1

Джерело. Дорожня карта з ліквідації ТБ серед дітей і підлітків / Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Друге видання. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2018 року.

Примітка. ЧТБ — чутливий ТБ, ХРТБ — хіміорезистентний ТБ; ТБМ — ТБ-менінгіт.

групи визначені інакше, ніж у Зведеній настанові щодо ведення ТБ в дітей і підлітків 2022 р., а вікова група для дорослих може охоплювати підлітків віком 15 років і старших. У такому разі це зазначено в таблицях. Користувачам цього оновлення настанови рекомендується звернутися до початкової настанови для отримання повної інформації, пов'язаної з рекомендацією. Крім того, всі рекомендації ВООЗ щодо ТБ тепер включені до Платформи ВООЗ для обміну знаннями про ТБ (ПОЗ)¹⁹, на якій можна здійснювати пошук за групами населення (наприклад, діти або люди, які живуть з ВІЛ) чи за темами (наприклад, діагностика чи лікування). Додаткові відомості див. у розділі 1.7.

Для зручності пошуку повний огляд всіх нових і зведених рекомендацій включено до вебдодатка 5.

1.6. Обсяг оновлення настанови

Групою населення, що є об'єктом зацікавлення цієї настанови, є діти та підлітки, які визначаються як:

- Дитина — це особа віком до 10 років.
- Підлітком вважається особа віком 10–19 років (включно).

Як аналітична основа в процесі визначення обсягу оновлення настанови використовувалася

шлях розвитку ТБ-інфекції та ТБ-хвороби в окремої дитини чи підлітка, а також взаємодія й утримання на послідовних етапах лікування (що називається «каскадом лікування») (рис. 1) [10]. Цей шлях охоплює кілька етапів від контакту з людиною з інфекційною формою ТБ, що призводить до подальшої ТБ-інфекції й у деяких випадках до прогресування до ТБ-хвороби. Кожен з етапів каскаду медичної допомоги потребує проведення на підставі фактичних даних втручань, спрямованих на зниження передавання ТБ, профілактику ТБ, забезпечення ранньої та точної діагностики ТБ і на оптимізацію результатів лікування дітей з ЧТБ або ХРТБ. Крім того, для оптимізації доступу до високоякісної медичної допомоги необхідні послуги, орієнтовані на дітей, підлітків і сім'ї.

Ґрунтуючись на такому розумінні каскаду протитуберкульозної допомоги для дітей і підлітків, потенційний внесок втручань, націлених на різні етапи цього каскаду, резюмується в наведеній нижче логічній моделі (яка використовувався для розробки цієї настанови) з потенційним внеском доказів у короткострокові та довгострокові результати (рис. 2).

Керівна група ВООЗ підготувала серію запитань PICO, які були обговорені та узгоджені ГРН у ході підготовчого вебінару. Для кожного з запитань PICO було запитано або замовлено систематичні огляди чи інші дослідження. Крім

¹⁹ Платформа ВООЗ для обміну знаннями про ТБ / WHO TB Knowledge Sharing Platform (<https://extranet.who.int/tbknowledge>).



Рис. 2. Логічна модель, яка використовується в Настанові щодо ведення ТБ в дітей і підлітків

* Числові значення під короткостроковими та довгостроковими результатами стосуються запитань РІСО, наведених у розділі 1.6.1.

того, були сформульовані два пріоритетних довідкових запитання, щоб забезпечити додаткове розуміння міркувань щодо впровадження, пов'язаних із протитуберкульозною допомогою для дітей і підлітків. Після розгляду попередніх даних ГРН рекомендувала, щоб одне запитання РІСО (запитання РІСО 1 про скринінг на ТБ) надалі не розглядалося, оскільки фактичні дані для цього запитання безпосередньо збігаються з фактичними даними, розглянутими для *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз*, опублікованої у 2021 р. [11]! Тому це запитання РІСО не розглядалося ГРН на засіданні, проведеному в травні–червні 2021 р.

1.6.1. Запитання РІСО

Запитання РІСО 1: Підходи до скринінгу на ТБ в дітей віком до 10 років

Які засоби скринінгу потрібно використовувати для систематичного скринінгу на ТБ дітей віком до 10 років, котрі звертаються по медичну допомогу?

- У дітей віком до 10 років, які звертаються по медичну допомогу за умов високої поширеності ТБ, потрібно використовувати систематичний скринінг на ТБЛ із використанням рентгенографії органів грудної клітки (РОГК) чи комбінований еталонний стандарт?
- У дітей віком до 10 років, які звертаються по медичну допомогу в умовах високої поширеності ТБ, потрібно використовувати систематичний скринінг на ТБ легень із використанням скринінгу симптомів чи комбінований еталонний стандарт?

Запитання РІСО 2: Підходи до діагностики ТБ в дітей

- У дітей віком до 10 років з підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров'я, потрібно використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для діагностики ТБ легень чи мікробіологічне дослідження або багатоеlementний еталонний стандарт?
- У дітей віком до 10 років з ознаками та симптомами ТБ легень, які звертаються по допомогу до медичних закладів, потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату або калу для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину чи мікробіологічне дослідження або багатоеlementний еталонний стандарт?
 - Яка діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та калу для виявлення ТБ легень у дітей віком до 10 років у порівнянні з мікробіологічним дослідженням або багатоеlementним еталонним стандартом?
 - Яка діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та калу для визначення резистентності до рифампіцину в дітей віком до 10 років з мікробіологічним дослідженням або багатоеlementним еталонним стандартом?

Запитання РІСО 3: Скорочення лікування в дітей і підлітків з нетяжким чутливим ТБ

У дітей і підлітків з нетяжким ТБ потрібно використовувати 4-місячну схему лікування чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

Запитання РІСО 4: Лікування рифампіцин-резистентного/мультирезистентного ТБ (МР/Риф-ТБ)

- У пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком до 6 років потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, яка містить бедаквілін, чи інші схеми без бедаквіліну, що відповідають настановам ВООЗ?
- У пацієнтів з МР/Риф-ТБ віком до 3 років потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, яка містить деламанід, чи інші схеми без деламаніду, що відповідають настановам ВООЗ?

Запитання РІСО 5: Лікування ТБ менінгіту в дітей

У дітей і підлітків з передбачуваним або бактеріологічно підтвердженим чутливим ТБ-менінгітом потрібно використовувати 6-місячну інтенсивну схему чи 12-місячну схему, що відповідає поточним настановам ВООЗ?

Запитання РІСО 6: Моделі медичної допомоги під час виявлення випадків ТБ та профілактики ТБ, якщо поширеність ТБ в загальній популяції становить 100 та більше випадків на 100 000 осіб:

- У дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати децентралізацію протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків чи протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих чи третинних лікарень)?
- Для збільшення охоплення ПЛТ серед дітей і підлітків, схильних до ризику зараження ТБ, треба використовувати децентралізацію послуг з профілактики та лікування ТБ чи послуги з профілактики та лікування ТБ мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих або третинних лікарень)?
- Для дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?
- У дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ, потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення ПЛТ серед відповідних дітей і підлітків?

1.6.2. Загальні запитання

- Якими є соціально-економічні наслідки ТБ для дітей і підлітків та їхніх сімей?
- У який спосіб підлітки, хворі на ТБ, або ті, що відповідають критеріям проведення ПЛТ, можуть бути оптимально залучені до надання їм медичної допомоги?

1.7. Публікація, розповсюдження, оцінювання та закінчення терміну дії настанови

Електронна версія Зведеної настанови щодо ведення ТБ в дітей і підлітків стане складовою ПОД щодо ТБ ВООЗ, яке охоплює такі компоненти кожного модуля стосовно ТБ: 1) зведена настанова; 2) операційні довідники з роз'ясненням щодо впровадження; 3) каталог електронних навчальних матеріалів ВООЗ.

До подальших стратегій розповсюдження цієї настанови належать глобальні, регіональні та національні вебінари і консультації, розробка навчальних матеріалів на підставі настанови та операційного довідника, технічна підтримка країн під час перевірки програм та інші місії в країнах, а також огляд національних стратегічних планів і заявок на фінансування.

Дані, зібрані для щорічних глобальних звітів щодо ТБ, оцінюватимуться для моніторингу показників захворюваності на ТБ серед дітей (0–4 та 5–9 років) і підлітків (10–14 та 15–19 років), а також частки зареєстрованих випадків ТБ серед дітей і підлітків віком до 15 років (як для ЧТБ, так і для ХРТБ, а також показників охоплення протитуберкульозним лікуванням дітей віком до 5 років, дітей і підлітків молодшого віку – 5–14 років). Інші показники, які будуть відстежуватися, охоплюють результати лікування ТБ для дітей і підлітків віком до 15 років, а також охоплення ПЛТ серед відповідних контактних осіб віком до 5 років, а також контактних осіб старшого віку.

Рекомендації, включені до зведеної настанови 2022 р., будуть розглянуті на потребу в оновленні за п'ять років або раніше, якщо з'являться нові докази. Для тимчасової рекомендації щодо використання алгоритмів ухвалення рішення про лікування нові дані будуть отримані та розглянуті протягом дворічного періоду.

1.8. Структура документа

Резюме структури настанови, включно з коротким описом змісту, представлено у вставці 1.

2. СКРИНІНГ НА ТБ ТА ВІДСТЕЖЕННЯ КОНТАКТІВ

У цьому розділі наведені поточні рекомендації ВООЗ зі скринінгу на ТБ та відстеження контактів, які застосовуються до дітей і підлітків. Вони були об'єднані з поточними рекомендаціями ВООЗ щодо систематичного скринінгу на ТБ та відстеження контактів, а саме зі *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг – систематичний скринінг на туберкульоз та Настанова ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей*

Вставка 1. Структура Зведеної настанови 2022 р.

Розділ 1 є вступом та містить довідкову інформацію, огляд сфери застосування (включно з запитаннями РІСО та довідковими запитаннями), обґрунтування, цілі та цільову аудиторію настанови.

Розділ 2 охоплює рекомендації ВООЗ щодо скринінгу та відстеження контактів, які стосуються дітей і підлітків. Хоча в цих сферах ГРН не давала нових рекомендацій щодо ведення ТБ в дітей і підлітків, у 2021 р. ВООЗ випустила нові рекомендації щодо скринінгу ТБ в дітей і підлітків, які охоплюють рекомендації щодо особливих груп пацієнтів, що підлягають скринінгу (особи, які живуть з ВІЛ-інфекцією, та їхні близькі контактні особи), й засобів скринінгу, які можна застосовувати. Інші рекомендації в цьому розділі стосуються відстеження контактів.

Розділ 3 присвячений профілактиці ТБ. Він охоплює наявні рекомендації щодо профілактики та контролю ТБ-інфекції, а також ПЛТ. Рекомендації щодо ТБ стосуються виявлення груп населення, які мають бути обстежені на ТБ-інфекцію, алгоритмів виключення ТБ-хвороби, аналізів на ТБ-інфекцію та схеми ПЛТ. До цього розділу також включено рекомендації з вакцинації БЦЖ, опубліковані в документі з викладенням позиції ВООЗ у 2018 р.

Розділ 4 охоплює рекомендації ВООЗ щодо підходів до діагностики ТБ. На засіданні ГРН у 2021 р. було надано дві нові рекомендації з таких питань: 1) використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та калу для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину; 2) використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування в дітей з передбачуваним ТБ легень. Інші рекомендації, наведені в цьому розділі, охоплюють поточні рекомендації ВООЗ щодо діагностичних експрес-тестів, включно з Xpert MIV/RIF, Xpert Ultra, Igruent MIV, MIV Plus та Igruent MIV-RIF Dx, ліпоарабіноманійним тестом сечі з боковим зсувом (аналіз сечі) (LF-LAM), автоматизованими аналізами методом ампліфікації нуклеїнових кислот, аналізами методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами та аналізами ампліфікації нуклеїнових кислот на основі зворотної гібридизації високої складності.

Розділ 5 присвячений лікуванню ТБ. ГРН з ТБ в дітей і підлітків надала чотири нові рекомендації стосовно лікування ТБ: 1) 4-місячну схему для дітей і підлітків віком від 3 міс до 16 років з нетяжким чутливим ТБ; 2) 6-місячну інтенсивну схему лікування ТБ-менінгіту, що складається з ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етіонаміду; 3) використання бедаквіліну у складі коротших або триваліших схем у дітей різного віку для лікування МР/Риф-ТБ; 4) використання деламаніду в складі триваліших схем у дітей різного віку для лікування МР/Риф-ТБ. У цьому розділі також об'єднані інші чинні рекомендації з лікування, в тому числі для ЧТБ, і ХРТБ, а також для тяжких форм ПЛТБ.

Розділ 6 охоплює рекомендації ВООЗ щодо моделей надання медичної допомоги. У 2021 р. були затверджені дві нові рекомендації стосовно моделей надання медичної допомоги, у тому числі одна щодо децентралізованої медичної допомоги та інша стосовно сімейно-орієнтованої медичної допомоги. Інші рекомендації ВООЗ, наведені в цьому розділі, охоплюють наявні рекомендації з санітарної просвіти та консультування, втручань, що забезпечують прихильність до лікування, підтримки під час лікування та децентралізованої медичної допомоги для людей з МР/Риф-ТБ.

Розділ 7 охоплює наявні рекомендації ВООЗ щодо кількох особливих ситуацій, таких як надання медичної допомоги дітям або підліткам, які живуть з ТБ та ВІЛ, надання медичної допомоги дітям з ТБ й неповноцінним харчуванням, а також оптимальне вигодовування немовлят, народжених матерями з ТБ. Рекомендації щодо ВІЛ охоплюють рекомендації стосовно тестування на ВІЛ, відповідності критеріям проведення та термінів антиретровірусної терапії (АРТ), профілактики котримоксазолом і схем лікування АРТ.

У розділі 8 описані Пріоритети майбутніх досліджень, які були визначені на засіданні ГРН, проведеному у 2021 р. Це сигнальні галузі, в яких необхідно одержати додаткові докази для покращення профілактики, ведення та лікування ТБ в дітей і підлітків.

для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання) [8]. Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів,

обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідної настанови або ПОЗ щодо ТБ ВООЗ (табл. 3).

Таблиця 3. Рекомендації ВООЗ щодо скринінгу на ТБ та відстеження контактів — у дітей і підлітків

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз [11]

Скринінг на ТБ в цільових групах населення

Побутові контактні особи та інші тісні контактні особи хворих на ТБ-хворобу повинні проходити систематичний скринінг на ТБ-хворобу.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Люди, які живуть із ВІЛ, повинні проходити систематичний скринінг на ТБ-хворобу під час кожного відвідування закладу охорони здоров'я.

(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Систематичний скринінг на ТБ-хворобу може проводитися серед підгруп населення зі структурними чинниками ризику ТБ. До них належать громади міської бідноти, безхатченки, громади, що проживають у віддалених чи ізольованих регіонах, корінне населення, мігранти, біженці, внутрішньо переміщені особи та інші вразливі чи маргіналізовані групи з обмеженим доступом до медичного обслуговування.

(Поточна рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз [11]**Засоби скринінгу на ТБ**

Серед осіб віком 15 років і старших із груп населення, яким рекомендується скринінг на ТБ, систематичний скринінг на ТБ може проводитися з використанням скринінгу симптомів, РОГК або молекулярних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів для точності методу дослідження)

Серед осіб віком 15 років і старших із груп населення, яким рекомендується скринінг на ТБ, для скринінгу та сортування осіб на ТБ-хворобу для інтерпретації цифрових рентгенограм органів грудної клітки можуть використовуватися комп'ютерні програми виявлення замість фахівців, які зчитують результати.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)

Серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, потрібно проводити систематичний скринінг на ТБ з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного скринінгу; ті, хто повідомляє про якийсь один з таких симптомів, як поточний кашель, гарячка, втрата ваги або нічна пітливість, можуть бути хворі на ТБ й повинні бути обстежені на туберкульоз та інші захворювання.

(Настійна рекомендація, помірні докази точності методу дослідження)

Серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, визначення С-реактивного білка з пороговим значенням > 5 мг/л може бути використане для скринінгу на ТБ-хворобу.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів для точності методу дослідження)

Серед дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, рентгенографію грудної клітки можна використовувати для скринінгу на ТБ-хворобу.

(Настійна рекомендація, помірні докази точності методу дослідження)

Серед дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, рекомендовані ВООЗ молекулярні експрес-тести можуть використовуватися для скринінгу на ТБ-хворобу.

(Настійна рекомендація, помірні докази точності методу дослідження)

Дорослі та підлітки, стаціонарні пацієнти з ВІЛ у медичних відділеннях, де поширеність ТБ перевищує 10 %, мають систематично проходити обстеження на ТБ за допомогою рекомендованого ВООЗ молекулярного експрес-тесту.

(Настійна рекомендація, помірні докази точності методу дослідження)

Серед осіб віком до 15 років, які є близькими контактними особами хворих на ТБ, потрібно проводити систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, включно з одним із таких симптомів, як кашель, гарячка або погане набирання ваги; або РОГК; чи з оцінюванням і симптомів, і РОГК.

(Настійна рекомендація, помірні або низька вірогідність доказів точності методу дослідження)

Серед дітей віком до 10 років, які живуть з ВІЛ, потрібно проводити систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, включно з одним із таких поточних симптомів, як кашель, гарячка або погане набирання ваги чи тісний контакт із хворим на ТБ.

(Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту)

Настанови ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом. Друге видання [8]

В умовах високої поширеності ВІЛ усі побутові та близькі контактні особи хворих на ТБ повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.

(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

В умовах низької поширеності ВІЛ усім побутовим і близьким контактним особам хворих на ТБ, які мають симптоми, сумісні із захворюванням на ТБ, може бути запропоновано консультування та тестування на ВІЛ у рамках їхнього клінічного обстеження.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Усі побутові контактні особи індексного випадку, що є людиною, яка живе з ВІЛ, повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.

(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3. ПРОФІЛАКТИКА ТБ

У цей розділ включені поточні рекомендації ВООЗ стосовно профілактики ТБ, які застосовуються до дітей і підлітків. Вони були об'єднані з поточними настановами ВООЗ стосовно ТБ-інфекції, профілактики та контролю ТБ, Документом з викладенням позиції щодо БЦЖ та настановами стосовно ПЛТ, а саме з *Наставою ВООЗ з профілактики туберкульозної інфекції та її контролю, оновлення 2019 року [12], Вакцини БЦЖ: Документом із викладенням*

позиції ВООЗ (опублікований у Щотижневому епідеміологічному звіті) [13] та Зведеною наставою ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: Профілактика — профілактичне лікування туберкульозу [14]. Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідних настанов або ПОЗ щодо ТБ ВООЗ (табл. 4).

Таблиця 4. Рекомендації ВООЗ з профілактики ТБ-інфекції та її контролю, вакцинації БЦЖ та ПЛТ — у дітей і підлітків

Профілактика та контроль ТБ-інфекції: Настава ВООЗ з профілактики туберкульозної інфекції та її контролю, оновлення 2019 року [12]**Адміністративний контроль**

Сортування осіб з ознаками та симптомами ТБ чи з ТБ-хворобою рекомендується для зменшення передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам (включно з медичними працівниками на рівні громади (МПП), особам, які відвідують заклади охорони здоров'я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Респіраторне розділення/ізоляція людей з передбачуваним або підтвердженим заразним ТБ рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам або іншим особам, які відвідують заклади охорони здоров'я.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Швидкий початок ефективного лікування ТБ в людей з ТБ-хворобою рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров'я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Дотримання респіраторної гігієни (включно з кашльовим етикетом) людьми з передбачуваним або підтвердженим ТБ рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров'я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

(Настійна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)

Екологічний контроль

Для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров'я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання, рекомендується використовувати системи ультрафіолетового бактерицидного випромінювання (УФБВ), що фізично розташовані вище за рівень людей.

(Умовна рекомендація, помірний вірогідність оцінок ефекту)

Системи вентиляції (включно з природною, змішаною, механічною вентиляцією та рециркуляцією повітря через повітряні фільтри з високоефективним утриманням часток (НЕРА)) рекомендуються для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров'я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Захист органів дихання

Протиаерозольний респіратор у рамках програми захисту органів дихання рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров'я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Вакцинація БЦЖ: Вакцини БЦЖ: Документ з викладенням позиції ВООЗ, 2018 [13]**Вакцинація бацилою Кальметта–Герена (БЦЖ) під час народження в порівнянні з вакцинацією у віці 6 тиж**

Для профілактики ТБ й прокази в країнах або умовах із високою захворюваністю на ТБ та/або проказу разову дозу вакцини БЦЖ потрібно вводити новонародженим під час народження або якнайшвидше після цього. Якщо немає змоги ввести її під час народження, потрібно зробити це за першої можливості й не відкладати. Будь-яка затримка з вакцинацією може призвести до можливості відомого або невідомого контакту з особою, інфікованою ТБ або проказою.

Спільне введення БЦЖ з дозою вакцини проти гепатиту В під час народження безпечно й настійно рекомендується. Щоб уникнути втрачених можливостей для неонатальної вакцинації, багатодозові флакони з вакциною БЦЖ потрібно відкривати та використовувати, попри будь-які можливі втрати невикористаної вакцини.

Якщо введення дози під час народження було пропущено, рекомендується наздоганяльна вакцинація нещеплених немовлят старшого віку й дітей, оскільки докази показують, що вона корисна. Наздоганяльна вакцинація повинна бути виконана під час першого зручного контакту дитини з системою охорони здоров'я, щоб звести до мінімуму відомий або невідомий контакт з особою, інфікованою ТБ або проказою.

Вибіркова вакцинація БЦЖ

Країни з низькою захворюваністю на ТБ або проказою можуть обрати вибіркиму вакцинацію новонароджених із визнаних груп ризику розвитку цих захворювань. До груп високого ризику для вакцинації БЦЖ належать:

- Новонароджені батьками (або з іншою близькою контактною особою/родичем) з попереднім захворюванням на ТБ або проказу
- Новонароджені в домогосподарствах, члени яких подорожували в країни з високою захворюваністю на ТБ та/або проказу
- Новонароджені, що належать до будь-якої іншої виявленої на місцевому рівні групи ризику розвитку ТБ та/або прокази

У деяких країнах із низькою захворюваністю на ТБ вакцинація БЦЖ значною мірою замінюється інтенсивним виявленням випадків, відстеженням контактів і контрольованим раннім лікуванням.

Необхідність ревакцинації

Дослідження показують мінімальні докази або відсутність додаткових переваг повторної вакцинації БЦЖ проти ТБ або прокази. Тому ревакцинація не рекомендується навіть якщо реакція на ШТП або результат IGRA негативний. Відсутність рубця БЦЖ після щеплення не свідчить про відсутність захисту та не є показанням до ревакцинації.

Вакцинація БЦЖ для ВІЛ-інфікованих немовлят

Діти, що інфіковані ВІЛ на момент вакцинації БЦЖ під час народження, мають підвищений ризик розвитку дисемінованої БЦЖ-хвороби. Однак якщо ВІЛ-інфіковані особи, включно з дітьми, отримують АРТ, клінічно здорові та імунологічно стабільні (відсоток клітин CD4 > 25 % для дітей віком до 5 років або кількість клітин CD4 > 200 для дітей віком > 5 років), їм потрібно пройти вакцинацію БЦЖ.

- Загалом групи населення з високою поширеністю ВІЛ-інфекції також несуть найбільший тягар ТБ; в таких групах пацієнтів переваги потенційної профілактики тяжкого ТБ у вигляді вакцинації під час народження переважаються ризиками, пов'язаними з використанням вакцини БЦЖ. Тому в таких групах населення рекомендується:

- Новонароджені, народжені від жінок із невідомим ВІЛ-статусом, мають бути щеплені, оскільки переваги вакцинації БЦЖ переважають ризики.

- Новонароджених із невідомим ВІЛ-статусом, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок, потрібно вакцинувати, якщо вони не мають клінічних ознак, що вказують на ВІЛ-інфекцію, незалежно від того, чи отримує мати АРТ.

- Хоча докази обмежені, для новонароджених з ВІЛ-інфекцією, підтвердженою раннім вірусологічним аналізом, вакцинацію БЦЖ потрібно відкласти, доки не буде розпочато АРТ й не буде підтверджено клінічний та імунологічний стан дитини (відсоток клітин CD4 > 25 %).

Профілактичне лікування ТБ: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: Профілактика — профілактичне лікування туберкульозу, 2020 [14]

Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та ПЛТ — люди, які живуть з ВІЛ

Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, у яких малоімовірна наявність ТБ-хвороби, повинні отримувати профілактичне лікування ТБ в рамках інтегрованого пакета послуг з лікування ВІЛ. Лікування також потрібно призначати особам, які отримують антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і тим, хто раніше лікувався від ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть у разі недоступності тестування на ТБ-інфекцію.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)

Діти віком до 12 міс, які живуть з ВІЛ, що перебувають у контакті з людиною, хворою на ТБ, і у яких малоімовірна наявність ТБ-хвороби на підставі відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, повинні отримувати профілактичне лікування ТБ.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)

Дітям віком старше 12 міс, які живуть з ВІЛ, у котрих малоімовірна наявність ТБ-хвороби за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, потрібно пропонувати профілактичне лікування від ТБ в рамках комплексного пакета заходів з профілактики та лікування ВІЛ, якщо вони живуть у середовищі з високим рівнем передавання ТБ, незалежно від контакту з ТБ.

(Настійна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)

Усі діти, які живуть із ВІЛ, що успішно завершили лікування від ТБ, можуть пройти профілактичне лікування від ТБ.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)

Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ — побутові контактні особи (незалежно від ВІЛ-статусу)

Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактними особами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в котрих у результаті відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не було виявлено ТБ-хвороби, потрібно проводити профілактичне лікування ТБ, навіть якщо тестування на ТБ-інфекцію недоступне.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)

Дітям старше 5 років, підліткам і дорослим, які є побутовими контактними особами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, у котрих у результаті відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не було виявлено ТБ-хвороби, може бути призначено профілактичне лікування ТБ.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)

В окремих осіб із групи високого ризику, які є побутовими контактними особами людей із мультирезистентним туберкульозом, профілактичне лікування може бути розглянуто на підставі індивідуального оцінювання ризиків і надійного клінічного обґрунтування.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ — Інші люди із груп ризику (ці групи можуть охоплювати дітей і підлітків)

Люди, які починають анти-ФНП²⁰-терапію, або отримують діаліз, чи готуються до пересадки органів або крові, або хворі на силікоз, повинні систематично обстежуватися та лікуватися від ТБ-інфекції.

(Настійна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до дуже низької)

²⁰ ФНП — фактор некрозу пухлини

Систематичне тестування та лікування ТБ-інфекції можуть бути розглянуті для ув'язнених осіб, медичних працівників, іммігрантів з країн з високим тягарем ТБ, безхатченків і людей, які вживають наркотики.

(Умовна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до дуже низької)

Систематичне тестування та лікування ТБ-інфекції не рекомендується для людей з цукровим діабетом, людей, які зловживають алкоголем, курців та людей з недостатньою вагою, якщо вони також не належать до інших груп ризику, включених у наведені вище рекомендації.

(Умовна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до дуже низької)

Алгоритми виключення ТБ-хвороби

Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляє про такі симптоми, як поточний кашель, гарячка, втрата ваги або нічна пітливість, навряд чи мають ТБ-хворобу; їм потрібно запропонувати профілактичне лікування незалежно від їхнього статусу антиретровірусного лікування (АРТ).

(Настійна рекомендація, помірні вірогідності оцінок ефекту)

Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, що проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із таких поточних симптомів, як кашель, гарячка, втрата ваги або нічна пітливість, можуть мати ТБ-хворобу та повинні бути обстежені на ТБ й інші захворювання; їм потрібно запропонувати профілактичне лікування, якщо ТБ-хворобу виключено.

(Настійна рекомендація, помірні вірогідності оцінок ефекту)

Людам, які живуть з ВІЛ, що отримують АРТ, може бути запропонована рентгенографія грудної клітки, а тим, хто не має відхилень від норми, може бути призначено профілактичне лікування.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)

Немовлята та діти, які живуть з ВІЛ, у котрих спостерігається погане набирання ваги, гарячка або поточний кашель, або в яких в анамнезі був контакт із людиною, хворою на ТБ, повинні бути обстежені на наявність ТБ та інших захворювань, що спричиняють такі симптоми. Якщо ТБ-хворобу виключено після відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, цим дітям потрібно запропонувати профілактичне лікування ТБ, незалежно від віку.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)

Відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність відхилень від норми на рентгенограмах органів грудної клітки можна використовувати для виключення ТБ-хвороби серед ВІЛ-негативних побутових контактних осіб хворих на ТБ віком старше 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Тестування на ТБ-інфекцію

Для перевірки на ТБ-інфекцію можна використовувати шкірну туберкулінову пробу (ШТП) або аналіз з вивільненням гамма-інтерферону (IGRA).

(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)

Варіанти профілактичного лікування ТБ

Рекомендуються такі варіанти лікування ТБ-інфекції незалежно від ВІЛ-статусу: 6 або 9 міс щоденного прийому ізоніазиду, або 3-місячна схема щотижневого прийому комбінації рифапентин плюс ізоніазид²¹

або 3-місячна схема щоденного прийому комбінації ізоніазид плюс рифампіцин.

(Настійна рекомендація, помірні або висока вірогідності оцінок ефекту)

Як альтернатива також може бути запропонована 1-місячна схема щоденного прийому комбінації рифапентин плюс ізоніазид²²

або 4-місячна щоденна схема самого рифампіцину.

(Умовна рекомендація, низька або помірні вірогідності оцінок ефекту)

В умовах високого передавання ТБ дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, у котрих результат аналізу на ТБ-інфекцію невідомий або позитивний і в котрих малоімовірна наявність ТБ-хвороби, мають отримувати щоденну профілактичну терапію ізоніазидом (ПТІ) протягом щонайменше 36 міс. Щоденну ПТІ протягом 36 міс потрібно проводити незалежно від того, приймає людина АРТ чи ні, й незалежно від ступеня імносупресії, попереднього лікування ТБ та вагітності в анамнезі в умовах, які, згідно з визначенням національних регуляторних органів, передбачають високий рівень передавання ТБ.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)

²¹ У дітей віком 2 роки та старше.

²² У дітей віком 13 років та старше.

4. ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТБ В ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ

Із приблизно 1,1 млн дітей, у яких щорічно розвивається ТБ, лише 399 000 (36,5 %) було зареєстровано в НПБТ у 2020 р. Недовиявлення випадків ТБ найчастіше зустрічається серед дітей віком до 5 років: тільки 27,5 % дітей з ТБ було виявлено [1]. Ці «зниклі» діти не діагностуються та/або не звітуються. Смертність унаслідок ТБ серед дітей віком до 15 років оцінюється у 226 000 випадків станом на 2020 р. [1]. Моделювання показало, що 80 % випадків дитячої смерті внаслідок ТБ припадає на дітей віком до 5 років і що 96 % дітей, які померли від ТБ, не отримували лікування [15].

Низький рівень виявлення випадків захворювання серед дітей (молодшого віку) зумовлений кількома чинниками: тим фактом, що діти молодшого віку хворіють на олігобацилярний ТБ й не виділяють достатньо бацил, щоб їх можна було виявити за допомогою наявних бактеріологічних аналізів; відсутністю чутливого діагностичного експрес-тесту; проблемами зі збиранням відповідних зразків з дихальних шляхів для бактеріологічного доказу; помилковою діагностикою через збіг неспецифічних симптомів ТБ з іншими поширеними дитячими захворюваннями. Діти часто вперше звертаються по медичну допомогу на рівні ПМД, де може бути недостатньо поінформованості та можливостей для діагностики й лікування дітей з ТБ (це охоплює можливості для збирання зразків, доступ до бактеріологічних аналізів та рентгенологічних досліджень, а також можливості й впевненість у проведенні клінічної діагностики, якщо бактеріологічний аналіз недоступний або дає негативний результат). Крім того, педіатричні протитуберкульозні послуги часто сильно централізовані на вторинному або третинному рівнях системи охорони здоров'я та управляються у вертикальний, неінтегрований спосіб. Скринінг на ТБ часто не включається систематично до клінічних алгоритмів охорони здоров'я дітей [10].

У цьому розділі містяться дві нові рекомендації, що стосуються діагностики ТБ в дітей і підлітків, а також інші чинні рекомендації ВООЗ із діагностики ТБ, що застосовуються до дітей і підлітків. Дві нові рекомендації стосуються використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та калу для діагностики ТБЛ і визначення резистентності до рифампіцину в дітей, а також використання інтегрованих алгоритмів²³ ухвалення рішення про лікування в

рамках діагностики ТБЛ в дітей. До 2022 р. Xpert Ultra вже рекомендувався для використання зі зразками носоглоткового аспірату (НГА) та мокротиння; отже, рекомендація 2022 р. розширює кількість зразків, які можна використовувати, й погоджує це з рекомендацією ВООЗ щодо тесту Xpert MTB/RIF (який ВООЗ рекомендує використовувати за зразками шлункового аспірату, НГА, мокротиння та калу для діагностики ТБЛ й визначення резистентності до рифампіцину) [16]. Дві нові рекомендації докладно описані в цьому розділі.

Розділ 4.3 об'єднує рекомендації з чинних настанов ВООЗ щодо експрес-тестів та використання комерційних серодіагностичних тестів, а саме зі *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року та Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програмна заява* [17]. Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідних настанов або ПОЗ щодо ТБ ВООЗ.

У вересні 2021 р. ВООЗ провела консультацію експертів щодо класифікації внутрішньогрудного ТБ в дітей. Експерти розглянули дані з погляду патофізіології, клінічної картини та епідеміології й рекомендували ВООЗ оновити класифікацію внутрішньогрудної ТБ-лімфаденопатії у дітей з ТБЛ.

4.1. Використання тесту Xpert MTB/RIF Ultra зі зразками шлункового аспірату та калу для діагностики ТБ легень й резистентності до рифампіцину

Рекомендація:

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень треба використовувати Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, носоглоткового аспірату, шлункового аспірату або калу, а не мікроскопію/ посів мазка та фенотипічне тестування медикamentозної чутливості (ТМЧ).

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту калу та шлункового аспірату; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків носоглоткового аспірату).

²³ Алгоритми ухвалення рішення про лікування визначаються як: Блок-схема, в якій бали, засновані на фактичних даних, розподіляються за мікробіологічними, клінічними та рентгенологічними

ознаками, що дає можливість клініцистам ухвалювати рішення про початок лікування ТБ в дітей.

Примітки

- Рекомендація щодо використання тесту Xpert Ultra для визначення резистентності до рифампіцину за зразками калу та шлункового аспірату була екстрапольована з поточних рекомендацій щодо його використання з іншими типами зразків.
- Необхідно брати до уваги міркування щодо прийнятності та доцільності використання як зразків калу, так і шлункового аспірату.

4.1.1. Обґрунтування та докази

Розробка тесту Xpert MTB/RIF (Виробник: Cepheid, Санівейл, Сполучені Штати Америки (США)) стала значним кроком уперед в покращенні діагностики ТБ та визначенні резистентності до рифампіцину у всьому світі. Проте чутливість тесту Xpert MTB/RIF не є оптимальною, особливо серед людей (включно з дітьми) з ТБ з негативним мазком мокротиння й людей (включно з дітьми), які живуть з ВІЛ. Тест Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Санівейл, США), що далі скорочено називається Xpert Ultra, був розроблений компанією Cepheid як тест нового покоління для подолання цих обмежень. Xpert Ultra має нижчу межу виявлення, ніж Xpert MTB/RIF, з додатковою напівкількісною категорією «слідовий результат». Він побудований на тій самій платформі GeneXpert®, що й тест Xpert MTB/RIF. Xpert MTB/RIF настійно рекомендується як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину за зразками мокротиння (включно з індукованим і спонтанно відхаркуваним мокротинням), шлункового аспірату, НГА та калу, на противагу мікроскопії/посіву мазка, в осіб віком до 15 років з ознаками та симптомами ТБЛ. Тест Xpert Ultra рекомендується проводити в тій самій групі населення, що й вихідний тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину, зі зразками мокротиння або НГА, на противагу мікроскопії/посіву мазка та фенотипічному ТМЧ [16].

У Настанові з експрес-діагностики 2020 р. та в оновленні 2021 р. як пріоритет досліджень зазначено оцінювання діагностичної точності тесту Xpert Ultra для діагностики ТБЛ зі зразками шлункового аспірату або калу в дітей. Тому було проведено систематичний огляд і метааналіз для оцінювання використання тесту Xpert Ultra з двома типами зразків, взятих від дітей, а саме на шлунковому аспіраті та калі, для яких на момент проведення засідання ГРН з молекулярних аналізів у грудні 2019 р. було недостатньо даних [18].

Заявлення РІСО: У дітей віком до 10 років з ознаками та симптомами ТБ легень, які зверта-

ються по допомогу до медичних закладів, для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату або калу чи мікробіологічний/багатоеlementний еталонний стандарт?

Докази: У рамках підготовки до засідання ГРН з ведення ТБ в дітей і підлітків було проведено оновлений огляд точності тестів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ в дітей [18]. Систематичний пошук літератури було проведено в січні 2021 р. У цьому оновленні основна увага приділялася точності тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату або лаважу та калу для діагностики ТБЛ та резистентності до рифампіцину в дітей віком до 10 років. Було виявлено дев'ять досліджень, у яких оцінювалася діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та/або калу в дітей. Для метааналізу було використано шість досліджень (653 учасники), у яких було використано зразки зі шлунка [19–24] та шість досліджень (1278 учасників) — за зразками калу [20, 23–27]. Огляд показав, що зі зразками шлункового аспірату чутливість тесту Xpert Ultra становила 64 % у дітей віком 0–9 років у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом, а специфічність дорівнювала 95 %. Щодо калу, то чутливість тесту Xpert Ultra становила 53 % у дітей віком 0–9 років у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом, а специфічність дорівнювала 98 %. Оцінки чутливості в порівнянні з багатоеlementним еталонним стандартом були нижчими для обидвох типів зразків. Не було проведено досліджень для оцінювання діагностичної точності тесту Xpert Ultra задля визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків шлункового аспірату чи калу.

З дев'яти досліджень у восьми (89 %) повідомлялося про частку позитивних результатів тесту Xpert Ultra, які були слідовими результатами. У цих восьми дослідженнях із загальної кількості позитивних результатів тесту Xpert Ultra частка (виражена у відсотках) слідових результатів тесту Ultra коливалася в межах 0–66 % (медіана 52 %) у дослідженнях, у яких оцінювали зразки зі шлунка, й у межах 0–84 % (медіана 52 %) у дослідженнях, у яких оцінювали зразки калу.

Міркування ГРН: Члени ГРН визнали, що всі тести на ТБ, включно з мікробіологічними еталонними стандартами (зазвичай посів або Xpert Ultra зі зразками з дихальних шляхів), мають субоптимальну чутливість у дітей через олігобацилярний характер ТБ-хвороби в цій віковій групі. Тому група підкреслила, що позитивний результат тесту точно визначає випадок ТБ-хво-

роби, але негативний результат не виключає ТБ-хвороби. Оскільки в жодному дослідженні не оцінювалася діагностична точність тесту Xpert Ultra для визначення резистентності до рифампіцину в дітей, висновки щодо використання Xpert Ultra для діагностики резистентності до рифампіцину ґрунтувалися на даних, отриманих у дорослих, що були оцінені для настанови щодо еспрес-діагностики 2020 р. Члени ГРН погодились, що бажані ефекти тесту з використанням обидвох типів зразків є помірними, але значними для визначення резистентності до рифампіцину через великий вплив на обрання ефективного лікування в разі виявлення резистентності до рифампіцину. Група зазначила, що хибнонегативні результати потрібно інтерпретувати в контексті клінічної картини, й клініцисти не повинні використовувати виключно негативний результат тесту для виключення захворювання. ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів сприяє використанню цього тесту (з огляду як на помірні бажані ефекти, так і на незначні небажані ефекти), ґрунтуючись на доказах помірної вірогідності як зі зразками шлункового аспірату, так і зі зразками калу.

ГРН дійшла висновку, що для збирання зразків шлункового аспірату потрібно більше часу та ресурсів, пов'язаних із навчанням, і що ця процедура також часто потребує госпіталізації. Обробка калу може потребувати додаткового часу для підготовки зразка залежно від методу обробки. Група вирішила порівняти вартість проведення тестів з різними типами зразків із проведенням тесту. Потім група дійшла висновку, що витрати на обидва типи зразків різняться.

Хоча досліджень економічної ефективності аспірації шлунка не проводилося, в одному дослідженні економічної ефективності було порівняно аналіз калу з клінічною діагностикою на рівні ПМД в Уганді, припускаючи, що жодні зразки з дихальних шляхів не будуть збиратися без направлення до лікарні або інвазивного взяття зразків (див. вебдодаток 4). У порівнянні з цим стандартом лікування аналіз калу був ефективнішим, але й дорожчим. Члени ГРН визнали, що тест Xpert Ultra на зразках калу стає рентабельним навіть за рівня поширеності ТБ в 3 % за нульової ставки дисконтування (практика дисконтування майбутніх наслідків для здоров'я). Аспекти впровадження цієї рекомендації, такі як важливість отримання мікробіологічного підтвердження та визначення резистентності до рифампіцину, сприятимуть економічній ефективності тестування калу. Отже, група дійшла висновку, що докази, ймовірно, свідчать на користь проведення тесту Xpert Ultra зі зразками калу.

З погляду прийнятності, попри те, що було встановлено, що збирання зразка шлункового аспірату є інвазивною процедурою (яка може бути незручною для дітей), група визнала, що ця процедура, ймовірно, прийнятна для дітей, осіб, які здійснюють за ними догляд, і медичних працівників (МП), зважаючи на роль цієї процедури для отримання бактеріологічного підтвердження в закладах вищого рівня. ГРН наголосила на важливості неінвазивності зразків калу для бактеріологічного дослідження для діагностики ТБ в дітей та погодила з тим, що цей тип зразка прийнятний для всіх відповідних зацікавлених сторін, включно з МП, лаборантами, батьками та дітьми.

Група погодила з тим, що, попри вимоги до навчання та навичок медичних працівників, використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату, ймовірно, рентабельне, особливо на вищих рівнях системи охорони здоров'я. Більшість членів групи визнала, що використання тесту Xpert Ultra зі зразками калу можна впровадити на всіх рівнях системи охорони здоров'я (див. вебдодаток 3).

4.1.2. Міркування щодо підгруп

Діти з тяжким гострим станом (ТГНХ): були виявлені чотири дослідження (з 259 учасниками, з яких 9 мали ТБ-хворобу) за участю дітей з ТГНХ із використанням тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та три дослідження (428 учасників, 19 з ТБ) з використанням тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Метааналіз щодо зразків калу в дітей з ТГНХ показав таку саму точність, як і загальний аналіз (чутливість 63,2 %, специфічність 98,5 %). Метааналіз щодо шлункового аспірату не міг бути виконаний через недостатність даних.

Діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією: були виявлені чотири дослідження (99 учасників, з яких 8 мали ТБ-хворобу) за участю дітей, які живуть з ВІЛ, із використанням тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату та два дослідження (100 учасників, 3 з туберкульозом) з використанням тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Метааналіз щодо зразків калу або шлункового аспірату не міг бути проведений для дітей, які живуть з ВІЛ, через недостатність даних.

Вікові підгрупи: аналіз вікових підгруп був проведений фахівцями з систематичного огляду літератури.

- Для зразків шлункового аспірату від дітей віком до 1 року об'єднана чутливість і специфічність Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 67,3 % (43,5–84,6) та 94,0 % (84,7–97,8) (5 досліджень, 182 учасники; докази

низького рівня вірогідності (чутливість) та помірного рівня вірогідності (специфічність). У дітей віком 1–4 роки об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 71,5 % (40,0–90,4) і 94,0 % (73,8–98,9) (4 дослідження, 327 учасників; докази низького рівня вірогідності).

- Для зразків **калу** від дітей віком до 1 року об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 65,2 % (33,7–87,3) і 96,2 % (88,9–98,7) (4 дослідження, 295 учасників; докази дуже низького рівня вірогідності (чутливість) та помірного рівня вірогідності (специфічність). У дітей віком 1–4 роки об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) дорівнювали відповідно 43,3 % (27,1–61,2) і 97,1 % (74,8–99,7) (3 дослідження, 331 учасник; докази дуже низького рівня вірогідності (чутливість) та низького рівня вірогідності (специфічність). Невелика кількість дітей віком до 1 року та у віковій групі 1–4 роки для обидвох типів зразків обмежувала впевненість у точності оцінок для цих вікових груп.

Систематичний огляд не виявив досліджень, у яких би оцінювали тест Xpert Ultra з використанням зразків шлункового аспірату або калу від дітей з тяжкою пневмонією.

Тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірату, калу, НГА та мокротиння (відхаркуваного або індукованого) можна використовувати у всіх підгрупах дітей за супутньою патологією та віком, згаданих у цьому розділі, як початковий тест для діагностики ТБЛ в дітей, якому віддається перевага.

4.1.3. Міркування щодо впровадження

Щоб оптимізувати точність діагностики зі всіма типами зразків, необхідно забезпечити збирання зразків та їхню якість.

Зразки шлункового аспірату: Для збирання шлункового аспірату в дітей потрібний навчений персонал і доступ до витратних матеріалів. Збирання шлункового аспірату може також потребувати госпіталізації й, отже, може бути неможливим на нижчих рівнях системи охорони здоров'я. Ця процедура вважається інвазивною, виконується натще й може бути незручною та менш прийнятною для дітей і опікунів або мати несприятливі наслідки. Системи направлення пацієнтів мають бути функціональними, щоб гарантувати, що діти, яким необхідно пройти тестування з використанням шлункових зразків, будуть скеровані на належний рівень надання медичної допомоги.

Зразки калу: Перевага збирання зразків калу полягає в тому, що ця процедура неінвазивна, й

МП та особи, які здійснюють догляд за дітьми, зазвичай сприймають збирання таких зразків як просте та здійсненне, незалежно від клінічного стану дитини. Можливим недоліком є те, що діти не можуть випорожнюватися на вимогу, що призводить до затримки збирання зразків. Підвищення обізнаності та інформування осіб, які здійснюють догляд за дітьми, про кал як про відповідний зразок для тестування на ТБ має важливе значення для підвищення прийнятності та впровадження аналізу цього типу зразків. Обробка калу також є прийнятною процедурою для лаборантів і вважається належною альтернативою зразкам мокротиння. У дослідженнях, включених у систематичний огляд, повідомлялося про відносно високі показники невизначених результатів тесту Xpert Ultra (включно з помилками, недійсними результатами або відсутністю результатів). Ці показники коливалися від менше ніж 1 до 10 % і можуть залежати від використовуваного методу обробки калу.

Методи обробки калу: Аналіз попередніх результатів прямого порівняння трьох методів обробки калу, що не передбачають центрифугування, в поєднанні з тестом Xpert Ultra був проведений для надання інформації стосовно використання тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Три методи обробки становили собою оптимізовану флотацію сахарози (OSF) [28], простий одноетапний метод обробки калу (SOS) [29] та набір для обробки калу (НОК) [25]. Результати, що були наявні на момент проведення засідання ГРН, показали подібні функціональні характеристики тесту Xpert Ultra з трьома методами аналізу калу з погляду чутливості та специфічності. Усі методи виявилися простими для персоналу на рівні референс-лабораторії та мали високий бал простоти застосування. Проте більшість користувачів вважали, що ці методи не можуть виконуватися поза лабораторним персоналом (наприклад, медсестрами або МП) в закладах ПМД без наявності лабораторії. Загалом метод SOS виявився кращим, оскільки він не потребує додаткового обладнання та порівнянний з обробкою мокротиння за допомогою тесту Xpert Ultra. НОК усе ще перебуває на стадії прототипу, але не буде введений в комерційний обіг; метод оптимізованої флотації сахарози все ще перебуває на стадії валідації, і в найближчому майбутньому передбачається перетворення його на формат набору для спрощення деяких етапів. Отже, можна використовувати будь-який із наявних методів обробки калу, що не передбачають центрифугування, залежно від місцевих переваг і лабораторної інфраструктури.

Слідові результати тесту Xpert Ultra: Слідові результати є поширеними в разі вико-

ристання тесту Xpert Ultra зі всіма типами зразків від дітей, що віддзеркалює малобацилярний характер ТБ-хвороби в дітей. Для дітей, а також людей, які живуть із ВІЛ, що проходять обстеження на ТБЛ, а також для осіб, які проходять обстеження на ПЛТБ, результат тесту Ultra «виявлено сліди комплексу *M. tuberculosis* (КМТБ)» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ [30]. Це важливе міркування щодо впровадження цієї рекомендації з огляду на ризик захворюваності та смертності в цих групах населення. Слідові результати матимуть невизначений результат для резистентності до рифампіцину; тому в осіб з високою ймовірністю медикаментозної резистентності може знадобитися збирання альтернативних зразків для використання з тестом Xpert Ultra.

4.1.4. Моніторинг та оцінювання

Рекомендується національний моніторинг збирання зразків за типом зразка, діагностичним тестом, результатом і клінічним діагнозом у реєстрі ТБ лабораторій (або його аналогу). Результати мають бути зареєстровані в реєстрі ТБ.

Для країн з електронними системами реєстрації та звітування випадків ВООЗ рекомендує виконувати рутинну реєстрацію та звітність ТБ в дітей і підлітків за п'ятирічними віковими інтервалами (тобто 0–4, 5–9, 10–14, 15–19 років).

4.2. Алгоритми ухвалення рішення про лікування ТБ легень у дітей віком до 10 років

Проміжна рекомендація

У дітей з підозрою на ТБ легень, які перебувають на стаціонарному лікуванні, для діагностики ТБ легень можуть використовуватися інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

Примітки

- Термін «Передбачуваний ТБ» стосується людини, в якій є симптоми та/або ознаки, що вказують на ТБ²⁴.
- Якщо це можливо, як складова інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування має бути отримано бактеріологічне підтвердження з використанням рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів і відповідних зразків від дітей (включно зі зразками

калу, носоглотковим аспіратом, індукованим або відхаркуваним мокротинням чи шлунковим аспіратом).

- Після засідання ГРН було розроблено та внутрішньо валідовано нові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для конкретних груп населення та умов. Ці алгоритми докладно описані з практичними рекомендаціями щодо їхнього використання в операційному довіднику з ведення туберкульозу в дітей і підлітків²⁵.
- Рекомендується використовувати ці доказові алгоритми в національних програмах з боротьби з туберкульозом та інших програмах охорони здоров'я.
- Ця тимчасова рекомендація залишатиметься чинною протягом 24 міс після публікації цієї настанови, після чого буде розглянуто нові докази.

Обґрунтування та докази

Діагностика ТБ в дітей ґрунтується на ретельному оцінюванні всіх даних, отриманих з ретельного анамнезу зараження, клінічного обстеження та відповідних досліджень. Хоча для діагностики ТБ в дітей існують різні алгоритми та системи оцінювання, вони не піддавалися систематичному оцінюванню. Існує потреба в заснованих на фактичних даних, практичних алгоритмах ухвалення рішення про лікування, що ідеально підходять для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РОГК.

Заявлення PICO: У дітей віком до 10 років з підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров'я, потрібно використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для діагностики ТБ легень чи мікробіологічне дослідження або багатоеlementний еталонний стандарт?

Докази: Щоб задовольнити потребу в оцінюванні та розробці заснованих на фактичних даних інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування, що ідеально підходять для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РОГК, було проведено метааналіз набору даних окремих учасників (ІДП). Для цього аналізу було розроблено метакогорту ІДП, що складалася з даних діагностичних оцінювань дітей віком до 10 років, щоб зробити висновок про чутливість і специфічність алгоритмів ухвалення рішення про лікування (або балів) під час виявлення ТБ легень, використовуючи оновлені визначення клінічних випадків для класифікації

²⁴ Визначення та система звітування щодо туберкульозу — редакція 2013 р. (оновлено у грудні 2014 р. та січні 2020 р.) / Definitions and reporting framework for tuberculosis — 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2013.

²⁵ Операційний довідник ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей та підлітків (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352523/9789240046832-eng.pdf>).

внутрішньогрудного ТБ в дітей [31]. Дані були запитані в дослідників у лютому 2021 року. Дані для ІДП були отримані з кількох досліджень, проведених у географічно різноманітній групі країн із високим тягарем ТБ. Чутливість і специфічність алгоритму при класифікації ТБ оцінювалися в порівнянні з алгоритмом «Юніон Деск Гайд» (Union Desk Guide Algorithm) [32], який був розроблений у спробі ввести в дію Настанову ВООЗ 2014 року [8] шляхом опису етапів, які має вжити медичний працівник під час обстеження дитини з передбачуваним ТБЛ.

Щоб повною мірою використовувати наявні дані для порівняння ефективності цих алгоритмів у різних умовах, відсутні змінні були підставлені, різноманітні визначення змінних були згорнуті, а в алгоритми або бали були внесені невеликі модифікації, щоб дозволити використовувати змінні, наявні в ІДП. Усього було включено 14 досліджень, що охоплювали 5494 медичні картки, з яких 4811 медичних карток були включені в аналіз [26, 33–47]. Були включені дослідження з 13 країн (включно з 12 країнами із високим тягарем ТБ, ТБ/ВІЛ та/або МРТБ) з 5 із 6 регіонів ВООЗ. Медіана віку когорти в метааналізі, використаному для інформування про цю рекомендацію, становила 26 місяців (міжквартильний діапазон 13,4–58,3); 38 % дітей хворіли на ТБ, з них 30 % випадків були підтверджені бактеріологічно; 20 % дітей жили із ВІЛ-інфекцією; й 14 % мали ТГНХ.

Для оцінювання було обрано сім алгоритмів або систем оцінювання, у тому числі алгоритм Угандійської національної програми з боротьби з ТБ/проказою (НПБТП) [48], система оцінювання ТБЛ у дітей Міністерства охорони здоров'я Бразилії [49], алгоритм Гунасекера та ін., 2021 [50]; шкалу Кейта Едварда [51]; алгоритм Марсі та ін., 2019 [52]; шкалу Стегена–Толедо [53] та критерії Марє та ін., 2006 [54]. Зведені оцінні значення чутливості та специфічності кожного алгоритму/показника порівнювалися зі стандартним алгоритмом допомоги (тобто алгоритмом «Юніон Деск Гайд», який є еталонним стандартом [32]) для дітей віком до 10 років, для дітей, які живуть з ВІЛ, для дітей з ТГНХ і для дітей віком до 1 року.

Для загальної популяції дітей віком до 10 років сукупна чутливість семи алгоритмів або систем оцінювання коливалася від 16 % (критерії Марє та ін.) до 95 % (алгоритм Гунасекера та ін.), а сукупна специфічність коливалася від 9 % (алгоритм Гунасекера та ін.) до 89 % (критерії Марє та ін.) (див. вебдодаток 3).

Міркування ГРН: ГРН вважає, що алгоритми з клінічними критеріями відіграють важливу

роль в ухваленні рішень щодо початку лікування ТБ в дітей, особливо на периферійних рівнях системи охорони здоров'я. Члени ГРН дійшли єдиної думки про необхідність і важливість розробки алгоритмів ухвалення рішення про лікування ТБ для усунення прогалин у виявленні випадків ТБ в дітей. Важливою перевагою доказових (оскільки вони надають змодельовану вагу характеристикам клінічного обстеження) алгоритмів є те, що цей процес моделювання дає можливість вказати вагу певних клінічних ознак, а не ґрунтується виключно на думці експертів. Група наголосила, що ІДП були здебільшого отримані із закладів третинного рівня, де частка дітей з підтвердженням ТБ є вищою, ніж на рівні районних лікарень або ПМД. Було визнано, що ІДП має високий рівень неоднорідності. Проведення метарегресійного аналізу за рівнями системи охорони здоров'я не було можливим через обмежену кількість досліджень.

ГРН дійшла висновку, що жоден з оцінених алгоритмів не був оптимальним з погляду чутливості чи специфічності разом із дуже низькою вірогідністю доказів. ГРН також зазначила, що алгоритми з високою чутливістю (тобто малою кількістю хибнонегативних результатів) зазвичай мають низьку специфічність (тобто велику кількість хибнопозитивних результатів) і навпаки. Група розглянула наслідки хибнонегативних і хибнопозитивних висновків, заснованих на інтегрованих алгоритмах ухвалення рішення про лікування, й погодилася з тим, що дуже важливо не допустити пропуску діагнозу ТБ в дитини, хворої на ТБ, заважаючи на великий розрив у виявленні випадків та наслідки пропущеного діагнозу ТБ.

У ході дискусій ГРН обговорювалися такі варіанти, що виникли в результаті огляду доказів: 1) обрати один із розглянутих алгоритмів для можливої рекомендації; 2) надати загальну рекомендацію щодо використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування та подати нові доказові алгоритми в операційному довіднику; 3) зробити заяву про необхідність подальших досліджень алгоритмів ухвалення рішення про лікування, підтвердивши необхідність таких алгоритмів.

Члени ГРН визнали наявні докази невідповідними для підтримки рекомендацій для будь-яких конкретних алгоритмів; натомість вирішили в операційному довіднику надати загальну рекомендацію щодо використання алгоритмів ухвалення рішення про лікування та описати нещодавно розроблені алгоритми для відповідних підгруп населення та/або умов. Рішення за загальною рекомендацією враховує поточну

практику прийняття МП рішень щодо початку лікування ТБ в дітей на підставі поєднання клінічних ознак і симптомів, анамнезу впливу ТБ та досліджень, а також необхідність розробки доказових підходів для цієї практики. Крім того, тимчасова умовна рекомендація була визнана найвідповіднішою, зважаючи на необхідність скорочення розриву у виявленні випадків ТБ серед дітей і потребу в додаткових доказах використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішень про лікування в програмних умовах.

Члени ГРН також визнали за пріоритет потребу скорочення кількості хибнонегативних результатів, допускаючи водночас певний ступінь гіпердіагностики, а також обмежуючи непотрібне направлення пацієнтів на вищі рівні та проведення непотрібних аналізів для дітей. Члени ГРН дійшли висновку, що загальна рекомендація з операційною настановою щодо використання доказових алгоритмів, що поєднують використання експрес-діагностики з клінічними ознаками, дасть можливість МП, у тому числі в умовах з обмеженим доступом до діагностичних засобів, ухвалювати рішення щодо початку лікування ТБ в дітей.

ГРН постановила, що для тимчасової умовної рекомендації знадобиться період у 24 місяці для: організування та проведення досліджень для отримання нових даних, включно з дослідженнями для зовнішньої валідації алгоритмів, дослідженнями з впровадження/експлуатації, дослідженнями з моделювання для визначення потенційного впливу алгоритмів ухвалення рішення про лікування та якісними дослідженнями клініко-економічної доцільності та прийнятності для медичних працівників і сімей пацієнтів (див. розділ 8, присвячений докладному опису пріоритетів досліджень).

4.2.2. Міркування щодо підгруп

Для *ВІЛ-інфікованих дітей віком до 10 років* сукупна чутливість розглянутих алгоритмів коливалася від 24 % (критерії Марє та ін.) до 92 % (алгоритм НПБТП Уганди), а сукупна специфічність — від 15 % (алгоритм НПБТП Уганди) до 87 % (шкала Стегена—Толедо, порогове значення 5).

Для *дітей з ТГНХ* сукупна чутливість коливалася від 33 % (критерії Марє та ін.) до 93 % (алгоритм НПБТП Уганди та шкала Кіта Едварда), у той час як сукупна специфічність коливалася від 10 % (шкала Кіта Едварда) до 88 % (шкала Стегена—Толедо, порогове значення 5).

Для *немовлят віком до 1 року* сукупна чутливість коливалася від 17 % (критерії Марє та ін.) до 93 % (алгоритм Гунасекера та ін.), а сукупна специфічність — від 13 % (алгоритм Гунасекера

та ін.) до 86 % (шкала Стегена—Толедо, порогове значення 5).

Члени ГРН наголосили на необхідності розробки спеціальних доказових алгоритмів ухвалення рішення про лікування для певних підгруп із високим ризиком швидкого прогресування ТБ-хвороби, включно з дітьми, які живуть з ВІЛ, дітьми з ТГНХ та немовлятами, якщо це можливо.

4.2.3. Міркування щодо впровадження

Алгоритми, включені до операційного довідника: За результатами засідання ГРН були розроблені та внутрішньо валідовані нові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для конкретних груп населення та умов з використанням регресійного моделювання з наперед заданими пороговими значеннями чутливості та специфічності в порівнянні з еталонним стандартом (з використанням оновлених визначень клінічного випадку для визначення ТБ легень, викладених у праці Graham S. та ін. [31]), що ґрунтується на наборі індивідуальних даних, використаному для огляду доказів, який був проведений для відповіді не це запитання РІСО. Алгоритми описано в операційному довіднику; вони охоплюють діагностику ТБЛ у дітей віком до 10 років, включно з внутрішньогрудною лімфаденопатією. Алгоритми не підходять для діагностики ПЛТБ.

Впровадження на периферійних рівнях системи охорони здоров'я: Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування дають можливість ухвалювати рішення про лікування на більш децентралізованих рівнях надання медичної допомоги, де діти зазвичай звертаються раніше, з менш тяжким захворюванням і нижчим рівнем бактеріологічного підтвердження. На цих рівнях системи охорони здоров'я важливу роль відіграють алгоритми, що охоплюють клінічні критерії.

Рішення про початок лікування пов'язане з іншими рекомендаціями цієї настанови, такими як скорочення тривалості лікування дітей із нетяжкими формами ТБ та децентралізація протитуберкульозних послуг. Після ухвалення рішення про початок лікування ТБ необхідно оцінити тяжкість захворювання, щоб визначити тривалість лікування. Докладні критерії оцінювання тяжкості захворювання описані в операційному довіднику.

Направлення пацієнтів на вищі рівні надання медичної допомоги: Важливо з використанням алгоритмів визначити критерії направлення дітей із діагнозом ТБЛ з периферійних рівнів системи охорони здоров'я. Приклади підгруп населення, що потребують направлення, охоплюють немовлят, дітей з передбачуваними тяжкими формами ПЛТБ (такими як ТБМ, дисемінований ТБ і

кістково-суглобовий ТБ) та дітей з передбачуваним ХРТБ у регіонах із високою поширеністю ХРТБ. Дітей із тяжкою гострою пневмонією необхідно направляти на відповідний рівень надання медичної допомоги для проведення оксигенотерапії, у той час як дітям з ТГНХ необхідно забезпечити відповідну нутритивну підтримку. Високий рівень підозри важливий серед немовлят із гострими симптомами, які є контактними особами хворих із бактеріологічно підтвердженим ТБ, щоб якнайшвидше ухвалити рішення про лікування, а не чекати, доки симптоми розвинуться. Це пов'язано з можливістю швидкого погіршення клінічного стану новонароджених і розвитку тяжкого перебігу ТБ-хвороби.

Клінічний моніторинг дітей, які розпочали лікування ТБ: Важливо визнати, що перевага достатньої чутливості алгоритмів для виявлення та лікування дітей з ТБ означатиме, що деякі діти, які не мають ТБ, отримуватимуть протитуберкульозне лікування. Ризик тяжких побічних реакцій на лікарські засоби в дітей дуже низький; короткі схеми лікування нетяжкого ТБ (див. розділ 5) ще більше знижують ризики, пов'язані з лікуванням. Проте вкрай важливо спостерігати за дітьми, які розпочали лікування ТБ, й направляти їх для оцінювання інших захворювань і для відповідного лікування, якщо вони не відповідають на лікування ТБ протягом 1 міс.

Впровадження в умовах високого тягаря ХРТБ: Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування можуть бути впроваджені в умовах високого тягаря ХРТБ. Бактеріологічне підтвердження з використанням відповідних.

зразків від дітей і рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів (таких як Xpert MTB/RIF або Ultra) має вирішальне значення для дітей, які в анамнезі контактували з вихідним випадком із підтвердженим або дуже ймовірним ХРТБ (включно з хворим на ТБ, що не відповідає на лікування, або вихідним випадком, який помер унаслідок ТБ під час лікування). Після ухвалення рішення про лікування дитини без бактеріологічного підтвердження ТБ на підставі алгоритму необхідно оцінити чинники ризику для дитини з ХРТБ. Клініцистам треба підтримувати високий рівень підозри на ХРТБ у цих дітей і гарантувати їхнє належне обстеження/проведення аналізів та ведення (див. розділ 5).

4.2.4. Моніторинг та оцінювання

Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування необхідно контролювати й оцінювати щодо їхнього впливу на реєстрацію випадків захворювання та результати лікування.

Не менш важливим є клінічний моніторинг людей із ТБ, які розпочали лікування на підставі клінічних критеріїв, таких як необхідність моніторингу відповіді на лікування (для визначення альтернативного діагнозу в дітей, у яких може бути помилково діагностований ТБ), побічних реакцій та погіршення клінічного стану.

4.3. Зведені рекомендації щодо діагностики ТБ та діагностичних підходів, що застосовуються до дітей і підлітків

Табл. 5.

Таблиця 5. Рекомендації ВООЗ щодо діагностичних підходів, що застосовуються до дітей і підлітків

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 р. [16]

Рекомендації щодо тестів Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкових тестів у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень (Зверніть увагу, що в цих рекомендаціях термін «дорослі» стосується осіб віком від 15 років, а термін «діти» — осіб віком до 15 років, тому доросле населення включає підлітків старшого віку):

У дорослих* з ознаками та симптомами ТБ легень потрібно використовувати Xpert MTB/RIF як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину в зразках мокротиння, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту; помірна вірогідність доказів результатів, важливих для пацієнта)

* Дорослі та підлітки віком від 15 років.

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень потрібно використовувати Xpert MTB/RIF як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, шлункового аспірату, носоглоткового аспірату та калу, а не мікроскопію/посів мазка і фенотипічне ТМЧ. (Настійна рекомендація, помірна вірогідність точності тесту з використанням зразків мокротиння; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків шлункового аспірату, носоглоткового аспірату та калу)

У дорослих* з ознаками та симптомами ТБ легень та без ТБ в анамнезі (≤ 5 років) або в разі віддаленого анамнезу лікування ТБ (> 5 років після закінчення лікування), потрібно використовувати тест Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, а не мікроскопію мазка/посів та фенотипічне ТМЧ.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту)

* Дорослі та підлітки віком від 15 років.

У дорослих* з ознаками та симптомами ТБ легень, дорослих осіб з попереднім анамнезом ТБ і в тих, хто завершив лікування протягом останніх 5 років, краще використовувати Xpert Ultra як початковий діагностичний тест на ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне ТМЧ.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту)

* Дорослі та підлітки віком від 15 років.

Рекомендації щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як початкових тестів у підлітків і дітей з ознаками та симптомами позалегенового ТБ

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ менінгіту потрібно використовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra зі зразками спинномозкової рідини (СМР) як початковий тест для діагностики ТБ менінгіту, а не мікроскопію/посів мазка.

(Настійна рекомендація, помірна впевненість у доказах точності тесту Xpert MTB/RIF; низька впевненість у доказах точності тесту Xpert Ultra)

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегенового ТБ як початковий тест для діагностики потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF зі зразками аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардальної рідини, синовіальної рідини або зразками сечі, а не мікроскопію/посів мазка.

(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків плевральної рідини; низька вірогідність точності тесту з використанням зразків лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька вірогідність точності тесту з використанням зразків перикардальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегенового ТБ як початковий тест для діагностики ТБ лімфатичних вузлів потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками аспірату лімфатичних вузлів та біопсії лімфатичних вузлів, а не мікроскопію/посів мазка.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегенового ТБ для визначення резистентності до рифампіцину потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а не посів мазка та фенотипічне ТМЧ.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту Xpert MTB/RIF; низька вірогідність доказів тесту Xpert Ultra)

У ВІЛ-позитивних дорослих і дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ тест Xpert MTB/RIF можна використовувати зі зразками крові як початковий тест для діагностики дисемінованого ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

Рекомендації щодо повторного тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ легень

У дорослих з ознаками та симптомами ТБ легень, у яких є позитивний результат початкового тесту Xpert Ultra, може не використовуватися повторне тестування за допомогою тесту Xpert Ultra.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

Примітка. Слідові результати тесту Xpert Ultra у підлітків вимагатимуть подальшого спостереження, включно з повторним оцінюванням клінічних симптомів та збиранням інформації про попередній анамнез ТБ. У разі підозри на резистентність до рифампіцину повторне тестування може дати додаткову користь для її виявлення, а також для початкової спроби оцінити резистентність до рифампіцину. Інтерпретацію слідових результатів у дітей див. у розділі 4.1.3.

Дорослі та підлітки віком від 15 років

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю нижче 5 % і негативним початковим результатом тесту Xpert MTB/RIF може не використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF зі зразками мокротиння, шлункового соку, носоглоткового аспірату або калу.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння та дуже низька вірогідність для інших типів зразків)

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю 5 % і більше та негативним початковим результатом тесту Xpert MTB/RIF може використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF (всього два тести) зі зразками мокротиння, шлункового соку, носоглоткового аспірату та калу.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння та дуже низька вірогідність для інших типів зразків)

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю нижче 5 % і негативним початковим результатом тесту Xpert MTB/RIF може не використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF зі зразками мокротиння, шлункового соку, носоглоткового аспірату або калу.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння та дуже низька вірогідність для інших типів зразків)

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю 5 % або більше і негативним початковим результатом тесту Xpert Ultra може використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert Ultra (всього два тести) зі зразками мокротиння та носоглоткового аспірату.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

Рекомендації щодо використання Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкових тестів на ТБ легень у дорослих із загальної популяції або з ознаками та симптомами ТБ, або з аномаліями легень на РОГК, чи у тих, хто має і одне, і інше

У дорослих* із загальної популяції, у яких були або ознаки/симптоми ТБ, або аномалії легень на РОГК, чи у тих, хто має і одне, і інше, тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra може замінити посів мазка як початковий тест на ТБ легень.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту Xpert MTB/RIF та помірної вірогідності доказів щодо точності тесту Xpert Ultra)

*Дорослі та підлітки віком від 15 років.

У дорослих* із загальної популяції, які мали або позитивні результати скринінгу симптомів ТБ, або аномалії легень на РОГК, або і одне, і інше, як початковий тест на ТБ легень можна використовувати один тест Xpert Ultra, а не два тести Xpert Ultra.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

*Дорослі та підлітки віком від 15 років.

Тести Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень (тип зразка: мокротиння)

У дітей і дорослих* з ознаками та симптомами ТБ легень як початковий тест для діагностики ТБ можна використовувати тест Truenat MTB або MTB Plus, а не мікроскопію/посів мазка.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

* Дорослі та підлітки віком від 15 років.

ТВ-LAMP можна використовувати як наступний аналіз після мікроскопії мазка в дорослих* з ознаками та симптомами, характерними для ТБ легень, особливо якщо необхідний подальший аналіз зразків мокротиння з негативним результатом мазка.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

*Дорослі та підлітки віком від 15 років.

Автоматизовані аналізи методом ампліфікації нуклеїнових (АМАНК) помірної складності для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду

У людей з ознаками та симптомами ТБ легень краще використовувати автоматизовані АНКМА помірної складності зі зразками з дихальних шляхів для виявлення ТБ легень і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, а не посів мазка та фенотипічне ТМЧ.

(Умовна рекомендація, помірної вірогідності доказів діагностичної точності)

Петлева ізотермічна ампліфікація

ТВ-LAMP можна використовувати як заміну мікроскопії мазка мокротиння для діагностики ТБ легень у дорослих* з ознаками та симптомами, характерними для ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

*Дорослі та підлітки віком від 15 років.

ТВ-LAMP можна використовувати як контрольний аналіз після мікроскопії мазка в дорослих* з ознаками та симптомами, характерними для ТБ легень, особливо якщо необхідний подальший аналіз зразків мокротиння з негативним результатом мазка.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

*Дорослі та підлітки віком від 15 років.

Ліпоарбіноманановий тест бокового зсуву (LF-LAM) (аналіз сечі)

У стаціонарних умовах ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для допомоги в діагностиці ТБ-хвороби у ВІЛ-позитивних дорослих і дітей:

- з ознаками та симптомами ТБ (легень та/або позалегенового) *(Настійна рекомендація, помірної вірогідності доказів щодо ефектів втручання)* або
- з пізньою стадією ВІЛ-інфекції або тяжкохворих *(Настійна рекомендація, помірної вірогідності доказів щодо ефектів втручання)* або
- незалежно від ознак та симптомів ТБ та за кількості клітин CD4 менше ніж 200 клітин/мм³ *(Настійна рекомендація, помірної вірогідності доказів щодо ефектів втручання)*

В амбулаторних умовах ВООЗ пропонує використовувати LF-LAM для допомоги в діагностиці ТБ-хвороби у ВІЛ-позитивних дорослих і дітей:

- з ознаками та симптомами ТБ (легень та/або позалегенового) або тяжкохворих *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту)* та
 - незалежно від ознак та симптомів ТБ та за кількості клітин CD4 менш ніж 100 клітин/мм³ *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту)*
-

В амбулаторних умовах ВООЗ **не рекомендує** використовувати LF-LAM для діагностики ТБ-хвороби у ВІЛ-позитивних дорослих і дітей:

- без оцінювання симптомів ТБ (*Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту*)
- без симптомів ТБ та за невідомої кількості клітин CD4 або без симптомів ТБ та за кількості клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітин/мм³ (*Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів щодо точності тесту*) і
- без симптомів ТБ та за кількості клітин CD4 100–200 клітин/мм³ (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів щодо точності тесту*).

АМАНК низької складності для визначення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень автоматизовані АМАНК низької складності можуть використовуватися зі зразками мокротиння для первинного визначення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів, а не фенотипічне ТМЧ на підставі посіву.

(Умовна рекомендація, помірні вірогідності доказів діагностичної точності)

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для початкового визначення резистентності до етіонаміду можна використовувати автоматизовані АМАНК низької складності зі зразками мокротиння, а не секвенування ДНК промотору *inhA*.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів діагностичної точності)

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і резистентністю до рифампіцину для первинного виявлення резистентності до амікацину краще використовувати автоматизовані АМАНК низької складності зі зразками мокротиння, а не фенотипічне ТМЧ на підставі посіву.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів діагностичної точності)

Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA)

В осіб з позитивним результатом мазка мокротиння або культуральним ізолятом комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (КМТБ) для визначення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду комерційні молекулярні LPA можуть використовуватися як початковий тест замість фенотипічного культурального ТМЧ.

(Умовна рекомендація, помірні вірогідності доказів щодо точності тесту)

Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами другого ряду (SL-LPA)

Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ для визначення резистентності до фторхінолонів можна використовувати SL-LPA як початковий тест замість фенотипічного культурального ТМЧ.

*(Умовна рекомендація, помірні вірогідності доказів точності тесту для прямого тестування зразків мокротиння; низька вірогідність доказів точності тесту для непрямого тестування культур *Mycobacterium tuberculosis*)*

Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф-ТБ SL-LPA можна використовувати як початковий тест замість фенотипічного культурального ТМЧ для визначення резистентності до ін'єкційних препаратів другого ряду.

*(Умова рекомендації, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння; низька вірогідність доказів точності непрямого аналізу культур *Mycobacterium tuberculosis*)*

АМАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для визначення резистентності до піразинаміду

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ для визначення резистентності до піразинаміду можна використовувати АМАНК високої складності на основі зворотної гібридизації на культуральних ізолятах *M. tuberculosis*, а не фенотипічне культуральне ТМЧ

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів діагностичної точності).

Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програмна заява, 2011 [17]

Комерційні серодіагностичні тести заборонено використовувати в дітей з підозрою на активну форму ТБ легень або позалегеновий ТБ, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу.

(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів для використання комерційних серодіагностичних тестів)

Продовження у наступному номері

Міністерство охорони здоров'я України
 Національна академія медичних наук України
 Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи

Використання альтернативних зразків в картриджах GeneXpert MTB/RIF у GeneXpert MTB/RIF Ultra для діагностики легеневого і позалегеневого туберкульозу та туберкульозу у дорослих і дітей в Україні*

Методичні рекомендації

Тест Xpert (Cepheid, Каліфорнія, США) був розроблений, оптимізований, оцінений та затверджений спеціально для виявлення туберкульозу легень шляхом дослідження мокротиння. Однак останнім часом аналіз поширився на різні позалегенові клінічні зразки.

У методичних рекомендаціях уперше в Україні пропонується використовувати для верифікації діагнозу «туберкульоз» інший діагностичний матеріал та наводяться апробовані в Референс-лабораторії з мікробіологічної діагностики туберкульозу МОЗ України методики.

При розробці методичних рекомендацій використані чинні нормативні документи України та міжнародні рекомендації щодо організації лабораторних досліджень на туберкульоз. Методичні рекомендації розроблені та надруковані в рамках реалізації Проекту «Підтримка зусиль у протидії туберкульозу в Україні», який реалізується організацією PATH за фінансової підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст документа є відповідальністю авторів та не обов'язково відображає погляди USAID чи уряду Сполучених Штатів Америки.

1. Загальні підходи до діагностики туберкульозу з використанням сучасного генетичного методу на обладнанні Gene Xpert MTB/RIF та Gene Xpert MTB/RIF Ultra

Розробка автоматизованого молекулярного тесту Xpert MTB/RIF (Cepheid, Каліфорнія, США) для швидкої діагностики туберкульозу (ТБ) та виявлення резистентності до рифампіцину, маркера MDR-TB, є важливим досягненням у лабораторній діагностиці ТБ.

На відміну від попередньої версії Xpert MTB/RIF для підвищення чутливості тесту картридж Xpert MTB/RIF Ultra, крім гена *rhoB*, включає дві різні мультікопійні мішені амплі-

фікації (IS6110 і IS1081), використовується більша реакційна камера (50,0 мкл ПЛР-реакції в ультра проти 25,0 мкл в Xpert MTB/RIF). У нових картриджах Ultra використовується повністю вкладена полімеразно-ланцюгова реакція, більш швидке термоциклювання (негативний результат отримуємо за 65 хв, позитивний — за 77 хв), а також поліпшені розчини та ферменти.

Xpert MTB/RIF Ultra має межу виявлення 11,8 колонієутворюючих одиниць у мілілітрі (КУО/мл), тоді як для Xpert MTB/RIF межа виявлення встановлена 114 КУО/мл, тобто нова система майже в 10 разів більш чутлива.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати Xpert MTB/RIF Ultra в якості початкового діагностичного тесту для всіх дорослих і дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ. Інтерпретація результатів

* <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/dlya-fakhivciv-z-tuberkulozu/kerivni-dokumenty-z-tb>

Xpert MTB/RIF Ultra для виявлення мікобактерій туберкульозного комплексу практично є такою ж, як і для Xpert MTB/RIF.

У дорослих і дітей із ознаками та симптомами туберкульозного менінгіту необхідно досліджувати спинномозкову рідину у картриджах GeneXpert як первинний діагностичний тест на туберкульозний менінгіт, а не мікроскопію мазка/культуру. Однак якщо кількість матеріалу є невеликою або неможливо отримати додаткові зразки, для швидкої постановки діагнозу туберкульозного менінгіту слід надати перевагу тестуванню зразків спинномозкової рідини (СМР) у картриджах Xpert MTB/RIF, або Xpert MTB/RIF Ultra замість культурального дослідження. Втім, якщо матеріалу для дослідження достатньо, для підвищення результативності слід використовувати і бактеріологічні методи.

У дорослих і дітей із ознаками та симптомами позалегенового ТБ Xpert MTB/RIF Ultra може застосовуватися для дослідження аспірату/біоптату лімфовузлів, плевральної, перитонеальної, перикардіальної, синовіальної рідин або сечі як первинний діагностичний тест для діагностики відповідної форми позалегенового ТБ замість мікроскопії мазка/культури. Плевральна рідина — це не кращий біологічний матеріал для підтвердження туберкульозної етіології процесу будь-яким методом. Перевагу слід надавати біоптатам плеври. Чутливість Xpert MTB/RIF при тестуванні зразків плевральної рідини дуже низька, але якщо отримано позитивний результат, то необхідно лікувати хворого як ТБ плеври. При отриманні негативного результату слід продовжити обстеження іншими методами для встановлення діагнозу.

У ВІЛ-позитивних дорослих та дітей із ознаками та симптомами дисемінованого ТБ Xpert MTB/RIF використовували для дослідження крові як діагностичний тест (дуже низька достовірність доказів точності тесту). До сьогодні методика попередньої обробки крові не відпрацьована і потребує додаткового вивчення, тобто методика не валідована.

В інструкції до картриджів Xpert MTB/RIF (Xpert MTB/RIF Ultra) від виробника компанії Cepheid в якості зразків клінічного матеріалу, що досліджуються, пропонується тільки нативне мокротиння або його осад.

У 2013 р. ВООЗ опублікувала звіт експертної групи ВООЗ, в якому були надані результати вивчення можливості використання Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого ТБ, ТБ у дітей, позалегенового ТБ та одночасного визначення резистентності до рифампіцину. А в 2014 р. з урахуванням доказової бази було опубліковане

«Керівництво з впровадження діагностичного тесту Xpert MTB/RIF. Технічні та операційні рекомендації; питання практичного застосування» та оновлені рекомендації ВООЗ «Автоматизована технологія ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу для швидкого одночасного виявлення туберкульозу і стійкості до рифампіцину: аналіз Xpert MTB/RIF для діагностики легеневого і позалегенового туберкульозу у дорослих і дітей».

Були проведені додаткові дослідження щодо можливості тестування альтернативних видів біологічного матеріалу, які показали, що чутливість аналізу для позалегенового ТБ є дуже неоднорідною, коливається від 15,0 до 96,0 %, але перевищує 50,0 % майже в усіх видах матеріалу (табл. 1). Однак повідомляється про нижчу чутливість для зразків спинномозкової, плевральної, перикардіальної, перитонеальної та синовіальної рідини.

Під час проведених досліджень були протестовані у картриджах Xpert MTB/RIF Ultra заморожені респіраторні зразки (включаючи бронхоальвеолярний лаваж) і не респіраторні зразки (лімфатичні вузли, біоптати тканин, перитоніальна рідина, шлунковий аспірат і сеча), які мали негативний результат у тесті Xpert MTB/RIF, але позитивний при культивуванні. Результати такого дослідження показали загальне підвищення чутливості при використанні Xpert MTB/RIF Ultra в порівнянні з Xpert MTB/RIF на 45,6 %, а в нереспіраторних зразках — на 40,6 %.

Особи з підозрою на позалегеновий ТБ та особи, які мали один негативний результат на Xpert MTB/RIF, мають пройти подальші діагностичні тести. Обробка зразків тканин (лімфатичні вузли та інші тканини) від таких хворих для проведення тесту Xpert MTB/RIF має включати етап деконтамінації, щоб в подальшому забезпечити культуральне дослідження цього ж зразка.

Для використання альтернативних зразків у тестуванні щодо ТБ потрібна попередня обробка зразків перед внесенням досліджуваного матеріалу у картридж.

Усі зразки повинні бути оброблені як найшвидше, разом з тим довший час на транспортування зразків не має впливати на використання тесту Xpert MTB. Відібрані зразки повинні транспортуватися і зберігатися при температурі 2–8 °С до обробки (максимальний час зберігання — до 7 днів).

Достовірність результатів тестування різних типів діагностичних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra в якості первинного тесту для діагностики легеневого та позалегенового ТБ у дорослих та дітей (ВООЗ, 2020) наведена в табл. 2.

Таблиця 1. Чутливість та специфічність тесту Xpert MTB/RIF для різних типів зразків (за даними відділу науково-медичних зв'язків компанії Cepheid, 2019)

Тип зразка	Коментарі	Чутливість/ специфічність, %
Кісткова або суглобова тканина та синовіальна рідина	Може слугувати матеріалом для тестування на ТБ	67,0–97,0/83,0–100
Бронхоальвеолярна рідина/аспірат <i>Примітка:</i> бронхіальні змиви не є належним видом зразка	Може використовуватися для пацієнтів з недостатньою кількістю мокротиння, з негативним результатом бактеріоскопії	60,0–93,0/73,0–98,0
Біоптати та аспірати лімфатичних вузлів	У дослідженні можуть використовуватись тканина та аспірати із лімфовузлів. Агресивна деконтамінація може призвести до негативних результатів культивування	84,0–96,0/70,0–99,0
Плевральна рідина/біоптат	У дослідженнях використовувались і плевральний випіт, і біоптати тканини. ВООЗ рекомендує використовувати біоптати	15,0–63,6/97,0–100
Спинномозкова рідина	Концентрування зразка СМР покращують ефективність тесту. Для ВІЛ позитивних дорослих рекомендується відбирати не менше 6,0 мл СМР для дослідження в картриджах Ultra	55,0–88,0/93,0–99,0 70,0/95,0
Сеча	Може бути використана для виявлення ТБ органів сечостатевої системи та легеневого ТБ у ВІЛ-позитивних. При високому рівні CD4 знижується чутливість методу	48,0–95,0/86,0–99,0
Шлункові аспірати	Використовуються для діагностики ТБ у дітей. Знижені функціональні характеристики тесту у дітей до 4 років	22,0–100/70,0–99,0
Фекалії	Використовуються для виявлення легеневого ТБ у дітей. Різні методи обробки матеріалу впливають на результативність	81,0–86,0/94,0–100

Таблиця 2. Достовірність результатів тестування різних типів діагностичних зразків за допомогою Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra в якості первинного тесту для діагностики легеневого та позалегового туберкульозу у дорослих і дітей (ВООЗ, 2020)

Тип зразка	Тести, що рекомендовані	Сила рекомендації	Достовірність результатів
СМР (при підозрі на туберкульозний менінгіт)	Xpert MTB/RIF	Сильна	Помірна достовірність доказів точності тестів
	Xpert MTB/RIF Ultra	Сильна	Низька достовірність доказів точності тестів
Біоптати та аспірати лімфатичних вузлів, плевральна, перикардіальна, перитонеальна, синовіальна рідина, сеча	Xpert MTB/RIF	Умовна	Помірна для плевральної рідини. Xpert MTB/RIF Ultra для аспіратів лімфатичних вузлів, перитонеальної, синовіальної рідини, сечі. Дуже низька для біоптатів лімфатичних вузлів, перикардіальної рідини
	Xpert MTB/RIF Ultra	Умовна	Низька достовірність доказів точності тестів
Кров (при дисемінованому ТБ у ЛЖВ)	Xpert MTB/RIF	Умовна	Дуже низька
Назофарингіальний аспірат та фекалії (у дітей до 5 років з підозрою на легеневий ТБ)	Xpert MTB/RIF	Сильна	Низька достовірність доказів точності тестування при аспіраті шлунка, аспіраті носоглотки та фекаліях

2. Обробка зразків перед тестуванням в оригінальних картриджах Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra

Усі маніпуляції з матеріалом, які можуть спричинити утворення аерозолів під час подрібнення

та гомогенізації зразків, слід проводити в ШББ другого класу.

Для зразків, які відібрані без дотримання вимог асептики доцільно використовувати деконтамінацію з використанням NaOH, як для мокротиння.

2.1. Спинномозкова рідина. Дослідження в картриджах Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra

Зразки СМР є олігобацилярними і мають оброблятися відповідно до тих самих заходів безпеки, що використовуються при роботі з мокротинням.

Зразки СМР, що містять кров, або ксантохромні зразки СМР можуть дати хибнонегативні результати в Xpert MTB.

Якщо об'єм доставленого зразка становить понад 5,0 мл, доцільно провести центрифугування для концентрації збудника. Потрібно перенести увесь зразок у центрифужну пробірку і центрифугувати його при 3000 g (величина прискорення, характеризує відносну силу центрифугування (ВСЦ)) протягом 15 хв. Супернатант необхідно обережно злити через воронку у відкидний контейнер з дезінфекційним розчином або відібрати стерильною одноразовою піпеткою. Отриманий осад слід ресуспендувати у реагенті для зразків Xpert MTB/RIF, додавши його до кінцевого об'єму 2,0 мл. Суміш ретельно перемішати на вортексі і залишити на робочому столі для інкубації при кімнатній температурі впродовж 7–8 хв. Потім знову перемішати на вортексі і залишити для інкубації на робочому столі ще на 7–8 хв (разом 15 хв інкубації). Перенести 2,0 мл підготовленого зразка у картридж, завантажити його у прилад GeneXpert, дотримуючись інструкцій виробника і запустити програму тестування.

Якщо об'єм доставленого зразка СМР становить 1,0–5,0 мл, необхідно додати таку ж кількість реагенту для зразка (1 : 1), який входить до набору картриджів, перемішати зразок на вортексі і залишити для інкубації на робочому столі при кімнатній температурі. Через 7–8 хв знову перемішати зразок на вортексі і інкубувати ще 7–8 хв (загальна тривалість інкубації – 15 хв) при кімнатній температурі. Додати 2,0 мл суміші безпосередньо у підготовлений картридж та завантажити його в прилад GeneXpert, дотримуючись інструкцій виробника.

Якщо об'єм доставленого зразка СМР становить 0,1–1,0 мл, необхідно додати реагент для зразка, який входить до набору картриджів, до кінцевого об'єму 2,0 мл, перемішати суміш на вортексі та залишити для інкубації на робочому столі при кімнатній температурі. Через 7–8 хв знову перемішати зразок на вортексі і інкубувати ще 7–8 хв (загальна тривалість інкубації 15 хв) при кімнатній температурі. Додати 2,0 мл суміші безпосередньо у підготовлений картридж та завантажити його в прилад GeneXpert, дотримуючись інструкцій виробника.

Зверніть увагу на те, що кількість зразка СМР менше 0,1 мл є недостатньою для проведення тесту Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra.

2.2. Лімфатичні вузли та інші тканини (відібрані асептично). Дослідження проводяться в картриджах Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra

Отримані зразки тканини необхідно розрізати на невеликі шматочки за допомогою стерильних щипців і ножиць та помістити в стерильну ступку. Додати приблизно 2,0 мл стерильного фосфатного буфера. Провести гомогенізацію тканини у фосфатному буфері за допомогою ступки і товкачика (або гомогенізатора чи подрібнювача тканини) до отримання однорідної суспензії. Одноразовою піпеткою перенести 0,7 мл отриманої гомогенізованої тканини у стерильну конічну пробірку із кришкою, що загвинчується, уникаючи переносу часточок тканини, які не були належним чином гомогенізовані. Додати подвійний об'єм реагенту для зразка, що входить до набору картриджів, тобто внести 1,4 мл реагенту для зразка до гомогенізованої тканини. Ретельно перемішати пробірку на вортексі, щонайменше 10 с, та залишити для інкубації при кімнатній температурі протягом 10 хв. Повторити струшування на вортексі і залишити для інкубації на робочому столі при кімнатній температурі ще 5 хв. Перенести 2,0 мл обробленого зразка в підготовлений картридж, завантажити його в прилад GeneXpert, дотримуючись інструкцій виробника.

2.3. Зразки з кісток і суглобів. Дослідження проводяться в картриджах Xpert MTB/RIF

До 1,0 мл гнійного зразка додати 2,0 мл реагенту для зразка, який входить до набору картриджів. Перемішайте зразок на вортексі не менше 10 с, потім залиште його при кімнатній температурі 10 хв. Ще раз перемішати на вортексі протягом 10 с, залишити при кімнатній температурі протягом 5 хв.

Додати 2,0 мл суміші в картридж Xpert MTB/RIF і завантажити цей картридж у прилад, дотримуючись інструкцій виробника.

2.4. Бронхіальні аспірати або бронхоальвеолярні лаважі, отримані шляхом фібробронхоскопії. Дослідження проводяться в картриджах Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra

Необхідно провести деконтамінацію зразка реактивом N-ацетил-L-цистеїн з 1,0 % гідроксиду натрію (NALC-NaOH) з подальшим його центрифугуванням при 3000 g протягом 15 хв. Видалити надосадову рідину, залишивши приблизно 0,5 мл і ресуспендувати його в 1,0 мл фосфатного буфе-

ра. Додати реагент для деконтамінації та розрідження дослідного матеріалу (Sample Reagent) у співвідношенні 2 : 1 до ресуспендованого осаду. Ретельно перемішати зразок та Sample Reagent на вортексі щонайменше 10 с та залишити для інкубації при кімнатній температурі протягом 7–8 хв. Повторити струшування на вортексі і залишити для інкубації на робочому столі при кімнатній температурі ще 7–8 хв (загальний час інкубації становить 15 хв). Перенести 2,0 мл обробленого зразка в підготовлений картридж, завантажити його в прилад GeneXpert, дотримуючись інструкцій виробника.

2.5. Шлункові аспірати, відібрані у дітей. Дослідження проводяться в картриджах Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra

Необхідно провести нейтралізацію 5,0 мл шлункового аспірату рівним об'ємом стерильного 1,0 % бікарбонату натрію. Гомогенізувати його і провести деконтамінацію NALC-NaOH (кінцева концентрація 1,5 %) та перемішати на вортексі протягом 30 с. Упродовж 15 хв інкубувати зразок при кімнатній температурі з подальшою нейтралізацією фосфатним буфером, потім центрифугувати при 3000 g протягом 15 хв. Видалити супернатант і ресуспендувати осад у 2,0 мл фосфатного буфера.

До 0,5 мл отриманого концентрованого осаду додати 1,5 мл реагенту Sample Reagent і ретельно перемішати на вортексі. Після 7–8 хв інкубації при кімнатній температурі перемішати зразок на вортексі вдруге і продовжити інкубацію ще 7–8 хв (загальний термін інкубації 15 хв).

Додати 2,0 мл зразка, обробленого реагентом Sample Reagent, у картридж Xpert і завантажити картридж у прилад, дотримуючись інструкцій виробника.

2.6. Суглобова рідина. Дослідження проводяться в картриджах Xpert MTB/RIF або Xpert MTB/RIF Ultra

До 1,0 мл зразка суглобової рідини додати 2,0 мл реагенту Sample Reagent. Перемішати зразок на вортексі щонайменше 10 с та залишити для інкубації при кімнатній температурі протягом 10 хв. Повторити струшування на вортексі і залишити для інкубації на робочому столі при кімнатній температурі ще на 5 хв. Перенести 2,0 мл обробленого зразка в підготовлений картридж, завантажити його в прилад GeneXpert, дотримуючись інструкцій виробника.

2.7. Сеча. Дослідження проводяться виключно в картриджах Xpert MTB/RIF

Незважаючи на те, що ВООЗ рекомендує виконання досліджень сечі, методика не є валі-

дованою. Процедура виконання досліджень, що пропонується, запозичена з наукових публікацій.

Відібрати 2,0 мл необробленої, нерозбавленої сечі. Центрифугувати її при 3000 g протягом 15 хв, видалити надосадову рідину і ресуспендувати осад в 0,75 мл фосфатно-сольового буфера. Додати реактив Sample Reagent до осаду сечі в співвідношенні 2 : 1, перемішати на вортексі. Через 7–8 хв інкубації при кімнатній температурі перемішайте зразок на вортексі вдруге. Продовжіть інкубацію ще 7–8 хв (повний час інкубації становить 15 хв) при кімнатній температурі. Додати 2,0 мл обробленого зразка в картридж Xpert MTB/RIF і завантажити картридж у прилад відповідно до інструкції виробника.

При використанні замороженої сечі (об'єм 30,0–40,0 мл) необхідно розморозити зразок і центрифугувати його при 3000 g протягом 15 хв. Обережно видалити надосадову рідину, залишивши над осадом ~ 1,0 мл надосадової рідини, ресуспендувати осад у збереженій надосадовій рідині. До ресуспендованої сечі додати реагенту Sample Reagent у відношенні 2 : 1, перемішати на вортексі. Через 7–8 хв інкубації при кімнатній температурі перемішати зразок на вортексі вдруге. Продовжувати інкубацію ще 7–8 хв (повний час інкубації становить 15 хв) при кімнатній температурі. Додати 2,0 мл обробленого зразка в картридж Xpert MTB/RIF і завантажити цей картридж у прилад відповідно до інструкцій виробника.

2.8. Фекалії. Дослідження проводяться дітям до 5 років виключно в картриджах Xpert MTB/RIF

Фекалії, як матеріал для дослідження, може бути прийнятий до проведення тестування на наявність *M. tuberculosis* як альтернативний матеріал у дітей до 5 років. Методика не є валідованою. У документах ВООЗ відсутні рекомендації щодо попередньої обробки фекалій перед тестуванням на GeneXpert, разом з тим у документі ВООЗ «Молекулярні аналізи як початкові тести для діагностики туберкульозу та резистентності до рифампіцину», опублікованому у січні 2020 р., вказана чутливість для тестів Xpert MTB/RIF 61,0 % для фекалій; специфічність 98,0–100 % (цифри наведені за даними наукових публікацій). В цих же публікаціях описано кілька способів попередньої обробки фекалій.

Спосіб 1. Розвести приблизно 2,0 мм³ фекалій в 10,0 мл стерильної води, щільно закрити пробірку і енергійно перемішати на вортексі, щоб утворилася однорідна суспензія. Інкубувати суспензію при кімнатній температурі протягом 15 хв для осадження часточок. Відібрати увесь супернатант у конічну центрифужну пробірку і

центрифугувати при 3000 g протягом 15 хв. Видалити супернатант і ресуспендувати осад у 1,0–3,0 мл фосфатно-сольового буферного розчину. Змішати 1,0 мл ресуспендованого осаду з 2,0 мл реагенту Sample Reagent, енергійно струсити на вортексі. Через 7,0–8,0 хв інкубації при кімнатній температурі перемішати зразок на вортексі вдруге. Продовжити інкубацію ще 7–8 хв (загальний термін інкубації 15 хв) при кімнатній температурі. Перенести 2,0 мл зразка, обробленого реагентом Sample Reagent, у картридж Xpert MTB/RIF і завантажити картридж у прилад, дотримуючись інструкцій виробника.

Спосіб 2. Приблизно 0,8 г фекалій помістити у 8,0 мл реагенту для зразків, що входить до набору картриджів Xpert MTB/RIF. Закрити пробірку кришкою, що загвинчується, і ретельно перемішати на вортексі. Залишити на 15–20 хв на робочому столі для осадження часточок матеріалу. Обережно перенести 2,0 мл надосадової рідини, відібраної з верхньої частини стовпчика рідини, до камери підготовленого картриджа. Завантажити картридж у GeneXpert і запустити протокол дослідження.

Спосіб 3. 2,0–3,0 г зразка фекалій (розмір горошини) помістити у центрифужну пробірку з кришкою, використовуючи стерильну одноразову пластикову петлю. Додати 5,0 мл фосфатно-сольового буферного розчину та струсити на вортексі для гомогенізації суміші. Центрифугувати суміш при 3000 g протягом 15 хв. Додати 2,0 мл реагенту Xpert до 1,0 мл осаду і ретельно перемішати для ресуспендування. Використовуючи стерильну піпетку з набору, відібрати

підготовлений зразок до рівня вище мінімальної позначки. Додати суміш у картридж Xpert MTB/RIF, вставити картридж у прилад GeneXpert та запустити протокол дослідження.

Висновки

Запропоновані методичні рекомендації присвячені актуальній проблемі фтизіатрії – прискореній діагностиці ТБ, які розроблені у відповідності до Консолідованого керівництва ВООЗ з туберкульозу 2020 р. (модуль 3 «Діагностика») і пропонуються для впровадження в практику роботи лабораторій України 3-го рівня з бактеріологічної діагностики ТБ. Використання сучасного генетичного методу та картриджів Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra дасть змогу налагодити діагностику позалегенового ТБ та почати своєчасне і ефективне його лікування.

Рекомендовано використовувати в картриджах Xpert MTB/RIF та Xpert MTB/RIF Ultra для верифікації діагнозу «туберкульоз» не тільки мокротиння, а також інший діагностичний матеріал (СМР, лімфатичні вузли та інші тканини, зразки з кісток і суглобів, бронхіальні аспірати або бронхоальвеолярні лаважі, шлункові аспірати, суглобова рідина, сеча, фекалії) та наводяться методики, які апробовані в Референс-лабораторії з мікробіологічної діагностики туберкульозу МОЗ України.

Дотримання викладених методик дасть можливість якісніше використовувати дослідний матеріал, що підвищить ефективність діагностики ТБ.

Укладачі:

О.А. Журило, А.І. Барбова, Н.М. Жеребко, Я.С. Терлеєва, Н.Л. Кампос-Родригес, Ю.О. Чередник

Список літератури

1. Руководство по внедрению диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. – ВОЗ, Geneva: WHO, 2014. – 48 с.
2. Hillemann D. et al. Rapid Molecular Detection of Extra pulmonary Tuberculosis by the Automated GeneXpert MTB/RIF System // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49 (4). – P. 1202–1205. doi: 10.1128/JCM.02268-10.
3. Husseiny Sh.M., Faten S.B., Ahmed M.A.M. GeneXpert for Direct Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Stool Specimens from Children with Presumptive Pulmonary Tuberculosis // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2016. – Vol. 46 (2). – P. 198–203.
4. Manju P, Tehmina M. Laboratory Diagnosis of Extra-pulmonary Tuberculosis in Resource-constrained Setting: State of the Art, Challenges and the Need // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9 (4). – P. 1–6. doi: 10.7860/JCDR/2015/12422.5792.
5. Padmapriya P.B. et al. A Novel Sample Processing Method for Rapid Detection of Tuberculosis in the Stool of Pediatric Patients Using the Xpert MTB/RIF Assay // Plos One. – 2016. – Vol. 11 (3). – P. 22–24. doi: 10.1371/journal.pone.0151980.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection. – ВОЗ, Geneva: WHO, 2020. – 84 p.
7. WHO meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. – ВОЗ, Geneva: WHO, 2017. – 9 p.

Центр громадського здоров'я МОЗ України
 Medecins Sans Frontieres/Лікарі без кордонів

Рекомендації щодо обмеження поширення COVID-19 у закладах охорони здоров'я, що надають допомогу хворим на туберкульоз*

З метою дотримання вимог карантину, а також зменшення вірогідності інфікування COVID-19 пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні:

- Переглянути необхідність продовження стаціонарного лікування пацієнтів, які на даний момент госпіталізовані. За відсутності показів для продовження стаціонарного лікування перевести хворих на амбулаторне лікування. Надати пацієнтам, які переходять на амбулаторне лікування, інформацію щодо запобіжних заходів розповсюдження хвороби.
- Рекомендувати хворим обмежити контакти з відвідувачами та іншими хворими у відділенні. За можливості розподілити хворих в окремі палати, якщо це неможливо, збільшити відстань між ліжками в палаті.
- Персоналу стаціонарних відділень щоденно проводити опитування пацієнтів щодо наявних скарг та ознак респіраторних захворювань.

Для пацієнтів, які проходять амбулаторне лікування та відвідують заклади охорони здоров'я (ЗОЗ), для отримання протитуберкульозних препаратів (ПТП):

- Запровадити в кабінеті ДОТ (Directly Observed Treatment – лікування під безпосереднім наглядом) видачу ПТП та медичних препаратів для коригування побічної дії ПТП на тривалий період (до 30 доз) зі здійсненням ДОТ дистанційно. Обов'язково надавати хворим інформацію щодо умов зберігання препаратів.
- Запровадити систему попереднього запису хворих на прийом з метою зменшення кількості пацієнтів, які одночасно перебувають у ЗОЗ.

Проводити попередній скринінг телефоном щодо виявлення симптомів респіраторного захворювання та вірогідних контактів з пацієнтами з COVID-19.

- Пропонувати пацієнтам перехід на відео-ДОТ з метою обмеження необхідності відвідування ЗОЗ.
- Розглянути можливість доставки ПТП хворим соціальними працівниками/надавачами ДОТ з дотриманням заходів щодо попередження розповсюдження COVID-19.
- Розглянути можливість надання консультацій, а також інформування пацієнтів щодо запроваджених можливостей хворим дистанційно, за допомогою телемедицини (моб. зв'язок, Skype, Viber, Telegram).
- Для пацієнтів, які відвідують ЗОЗ для проходження моніторингу лікування необхідно створити можливість для фізичного дистанціювання в зонах очікування (наприклад, розділені стільці).

Заходи в ЗОЗ для запобігання поширенню інфекції COVID-19:

- Для протитуберкульозних диспансерів, які постачають ПТП до кабінетів контрольованого лікування, слід розглянути можливість доставки препаратів на термін більше ніж 1 місяць для кожного пацієнта, тобто 3 місяці постачання. Попередньо необхідно провести аналіз наявних запасів у протитуберкульозних диспансерах та термінів придатності препаратів.
- Запровадити скринінг на симптоми респіраторних захворювань до входу у ЗОЗ.
- Розмістити на вході до ЗОЗ оголошення для пацієнтів, що у разі наявності симптомів респіраторної інфекції пацієнт повинен НЕГАЙНО повідомити медичний персонал закладу.

* https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Buklet_rekomendacij_Covid19.pdf

- Розмістити антисептик для рук так, щоб він був доступним для усіх пацієнтів, захисні маски мають бути доступні для усіх пацієнтів, які відвідують ЗОЗ, незалежно від наявності респіраторних симптомів.
- Обмежити кількість одночасного перебування пацієнтів у ЗОЗ для уникнення черг, що дасть змогу створити фізичну відстань між ними не менше 2 м.
- Створити можливості для фізичного дистанціювання в зонах очікування (наприклад, розділені стільці). По можливості створити місця очікування поза будівлею ЗОЗ.
- Передбачити можливість надання консультацій пацієнтам з респіраторними симптомами (з підозрою на COVID-19) в окремому приміщенні.
- Розглянути можливість запровадження різних змін прийому, щоб мінімізувати черги та натовпи людей, які перебувають у приміщенні одночасно.
- Розмістити у зонах очікування ЗОЗ інформаційні матеріали щодо симптомів COVID-19, етикету кашлю, гігієни рук, правил щодо користування масками (як правильно вдягати та знімати, як часто змінювати, куди викидати) тощо.
- Використовувати ультрафіолетові лампи відкритого типу, після дезінфекції приміщень як додатковий спосіб дезінфекції, один раз наприкінці робочого дня.
- Забезпечити, щоб усі пацієнти перебували у масках.
- Намагатись тримати вікно в оглядовій кімнаті відкритим.
- Ультрафіолетові лампи екранованого типу мають використовуватися протягом робочих годин або цілодобово у стаціонарних приміщеннях.
- Під час огляду пацієнта з підозрою на COVID-19 мають використовуватися захисна маска, захисні окуляри (засоби індивідуального захисту для попередження передачі інфекції крапельним шляхом); нітрилові рукавички та ізоляційний халат (засоби індивідуального захисту для попередження передачі контактним шляхом); використання респіраторів є рекомендованим тільки при виконанні аерозольгенеруючих маніпуляцій (серцево-легенева реанімація, бронхоскопія, інтубація) або огляді пацієнта з туберкульозом.
- Дезінфекція рук спиртовмісним антисептиком має відбуватися до та після контакту з пацієнтом, перед асептичними процедурами, перед тим, як знімати маску/респіратор та після зняття, та предметами оточення пацієнта (кушетка, ручки дверей тощо).
- Під час збору анамнезу, скарг тощо забезпечити відстань між медичним персоналом та пацієнтом не менше одного метра.
- Не торкатися контамінованими руками (до миття рук милом або обробки антисептиком) обличчя, мобільного телефону, мишки, клавіатури тощо.

Запобігання поширенню та контроль інфекції під час консультацій з пацієнтами:

- Проводити дезінфекцію фонендоскопів та іншого медичного обладнання після кожного пацієнта з використанням спиртовмісних (не менше 70 %) дезінфектантів.
- Регулярно проводити дезінфекцію поверхонь, до яких часто доторкуються, зокрема ручок, поручнів тощо, за допомогою дезінфектантів, що мають віруліцидну дію.

Умови публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція»

Авторські рукописи мають відповідати умовам публікації в журналі «Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». Умови, наведені нижче, враховують вимоги МОН України до наукових фахових видань, у яких публікуються результати дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук (накази МОН України № 1111 від 17.10.2012 р., № 1112 від 17.10.2012 р., № 32 від 15.01.2018 р.), а також вимоги Міжнародного комітету редакторів медичних журналів щодо авторських робіт, поданих до біомедичних видань (International Committee of Medical Journal Editors).

Статті публікуються українською або англійською мовами.

Авторські оригінали надсилаються в електронній та паперовій формах (обидві версії ідентичні) або через сайт журналу.

Окрім тексту статті, автори обов'язково подають:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори (якщо авторів кілька і вони працюють у різних закладах, необхідно цифрами 1, 2, 3 тощо персоніфікувати їх), міста, країни (для іноземців);
- ілюстративний матеріал;
- список цитованої літератури;
- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 3 до 7 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті) двома мовами: українською та англійською (переклад має бути точним);
- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографію двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути розміром не менше ніж 3 × 4 см;
- поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі;
- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;
- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково двома мовами надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській редакції.** Просимо перевіряти правильність написання. Транслітерацію виконувати згідно з Постановою № 55 Кабінету Міністрів України від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

Для колективної статті обов'язкові підписи всіх авторів.

СТАТТЯ надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконана робота.

РИСУНКИ, ТАБЛИЦІ, ДІАГРАМИ та формули мають бути включені в текст.

ТАБЛИЦІ слід будувати в редакторі Microsoft Word.

Інші ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначають як «рис.» та нумеруються за порядком їх згадування в статті.

ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ подаються в оригінальному або електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше ніж 300 dpi і збережені у форматах tiff чи jpg. Надписи та позначення на рисунках мають бути чіткими і добре читатися при зменшенні зображення до

розмірів журнальної колонки. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити. На зворотному боці фотокартки наклеюють ярлик із зазначенням назви статті, підпису до рисунка, верху та низу зображення.

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, які містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Ці публікації мають включати такі необхідні елементи: постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми і на які спирається автор, виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується зазначена стаття; формулювання цілей статті; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки з цього дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямі.

РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту ж структуру, що й стаття, і містити такі ж рубрики: «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

ІНШІ СТАТТІ (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Кожна публікація не англійською мовою супроводжується анотацією англійською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Кожна публікація не українською мовою супроводжується анотацією українською мовою обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), а до оформлення рандомізованих досліджень — стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

У кінці статті необхідно додати таку інформацію:

1. Подяка (за потреби). Подяки висловлюються співробітникам, які брали участь у зборі інформації, виконанні деяких частин дослідження тощо, але не є співавторами статті. Журнал дотримується принципів авторства, викладених у COPE та ICMJE.

2. Джерела фінансування. Вкажіть джерела фінансування дослідження. Вказати, на що були витрачені кошти: збір даних, їхній аналіз, дизайн випробувань, набір пацієнтів тощо. Чи було дослідження проведено за кошти державного бюджету в рамках теми НДР закладу (з номером держреєстрації) чи за кошти гранту (вказати № гранту). Напишіть, якщо ви одержували гонорар за написання рукопису від комерційних організацій чи інших зацікавлених сторін.

3. Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів включає зв'язки із будь-якою не зазначеною в статті організацією чи юридичною особою, наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у якості спікерів, членство, робо-

та, консультації, акціонерна власність, експертні висновки чи патентно-ліцензійні угоди, особисті або професійні відносини.

Будь ласка, вкажіть характер конфлікту інтересів для кожного автора.

4. Внесок кожного автора. Якщо авторів кілька, вкажіть внесок кожного співавтора до рукопису, наприклад, пошук літератури, дизайн дослідження, збір, статистичне опрацювання, аналіз, інтерпретація даних, написання, редагування статті тощо.

5. Етичні аспекти. Вкажіть, чи всі процедури, які виконуються в дослідженнях із залученням пацієнтів, були у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінської декларацією 1964 р. з поправками. Зазначте, чи пройшло дослідження розгляд Комітетом з етики, вкажіть номер схвалення.

Вкажіть, чи батьки або опікуни пацієнтів підписували форми інформованої згоди, в яких вони погодилися на лікування та всі необхідні діагностичні процедури, згоди на публікування фотографій та результатів дослідження в спеціалізованих виданнях.

(Підписані форми Інформованої згоди пацієнта повинні бути збережені авторами. Направляти їх у редакцію не потрібно).

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ складають за алфавітом: спочатку праці українською та російською мовами (кирилицею), а потім іншими мовами (латиницею).

Посилання на статті із журналу оформлюють так: ініціали та прізвища авторів, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або збірника, рік видання, том, номер, сторінки (перша і остання), на яких вміщено статтю. Посилання на монографію: ініціали та прізвища авторів, назва книги, місце видання, рік видання, кількість сторінок. Посилання на першоджерела, опубліковані іноземними мовами, оформлюють аналогічно. **УВАГА!** У зв'язку з входженням до міжнародних наукометричних баз внесено зміни до оформлення списків літератури. Бібліографічні посилання кирилицею необхідно дублювати англійською мовою (назву брати з англійського резюме) і зазначати мову написання статті в дужках (Ukrainian) або (Russian).

Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКПІТ 1996 (спрощений) за посиланнями <https://www.slovnnyk.ua/translit.php>, <https://passport.org.ua/vazhlyvo/transliteratsiya>.

Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою. Автори можуть вказувати свій ID ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження» та «Огляди» підлягають рецензуванню та редагуються відповідно до умов публікації в журналі. Решта — оцінюється головним редактором чи членами редколегії.

Для всіх статей визначається рівень унікальності авторського тексту за допомогою програмного забезпечення, що визначає рівень унікальності статті (Unicheck: <https://unicheck.com>). Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернена авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректуру авторам не висилають, всю додрукарську підготовку редакція проводить за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Не приймають до друку вже опубліковані статті або надіслані в інші видання.

Рукописи надсилати на адресу:

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3
E-mail: vitapol3@gmail.com