

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ"**

УДК 616.24–002.5–036.87–07–084

**РЕЦИДИВИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ: ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, ШЛЯХИ
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ**

(методичний посібник для лікарів)

Київ – 2022

Заклад-розробник:

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (НІФП НАМНУ).

Укладачі:

Линник Микола Іванович – завідувач відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, (044) 275 41 22;

Новожилова Ірина Олексіївна – старший науковий співробітник відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМНУ, канд. мед. наук, старший науковий співробітник, (044) 275 41 22;

Матусевич Валентина Георгіївна – старший науковий співробітник відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМНУ, канд. мед. наук, старший науковий співробітник, (044) 275 41 22;

Тарасенко Олена Ростиславівна – старший науковий співробітник відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМНУ, канд. мед. наук; (044) 275 41 22;

Приходько Алла Миколаївна – старший науковий співробітник відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМНУ, (044) 275 40 11;

Бушура Ірина Валеріївна – науковий співробітник відділу епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології НІФП НАМНУ, (044) 275 41 22;

Нікіфорова Людмила Григорівна – інженер НІФП НАМНУ, (044) 275 41 22.

Рецензенти:

Кужко М. М. – провідний науковий співробітник відділу хіміорезистентного туберкульозу НІФП НАМНУ, д-р мед. наук, професор;

Зайков С. В.– професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, д-р мед. наук, професор.

Голова профільної проблемної комісії МОЗ та НАМН України – академік НАМН України, д-р мед. наук, професор Ю. І. Фещенко.

Голова експертної комісії – д-р мед. наук, професор І. А. Калабуха.

СКОРОЧЕННЯ ТА УМОВНІ ПОЗНАКИ

АМБП – антимікобактеріальні препарати,
АМБТ – антимікобактеріальна терапія,
АРВТ (АРТ) – антиретровірусна терапія,
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз,
ВЗЗТБ – великі залишкові зміни після вилікування туберкульозу,
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини,
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я,
ЗЗТБ – залишкові зміни після вилікування туберкульозу,
ЛЖВ – люди, які живуть з вірусом імунодефіциту людини,
ЛС-ТБ – лікарсько-стійкій туберкульоз,
ЛТБІ – латентна туберкульозна інфекція: стан стійкої імунної відповіді на антигени МБТ не пов'язаний з вакцинацією БЦЖ за відсутності клінічних проявів активного туберкульозу,
МБТ – мікобактерії туберкульозу,
МЛС-ТБ – множинна лікарська стійкість при туберкульозі,
Нрез-ТБ – ізоніазид-резистентний туберкульоз,
ПТД – протитуберкульозний диспансер,
ПР-ТБ – полірезистентний туберкульоз,
пре-ШЛС-ТБ – ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю: стійкість до будь-якого фторхінолону (левофлоксацину та/або моксифлоксацину) у доповнення до множинної лікарської стійкості або рифампіцин-резистентного туберкульозу,
ПЛ ТБІ – профілактичне лікування туберкульозної інфекції,
Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз,
РТБ – рецидив туберкульозу,
РТБЛ – рецидив туберкульозу легень,
СНІД – синдром набутого імунодефіциту,
ТБ – туберкульоз,
ТВГІ – тест вивільнення гамма-інтерферону,
ТМЧ – тест медикаментозної чутливості,
ТШП – туберкулінова шкірна проба,
ШЛС-ТБ – ТБ із широкою лікарською стійкістю: стійкість до будь-якого фторхінолону та як мінімум до одного з додаткових препаратів групи А (бедаквіліну та/або лінезоліду) у доповнення до множинної лікарської стійкості або рифампіцин-резистентного ТБ.

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП.....	5
1 ПРИЧИНИ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ	6
2 ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ	12
2.1 Раннє виявлення та діагностика туберкульозу.....	12
2.2 Ефективне лікування туберкульозу.....	14
2.3 Зменшення ризику інфікування та захворювання на туберкульоз контактних осіб.....	16
2.4 Профілактичне лікування латентної туберкульозної інфекції.....	17
2.5 Тактика ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та деякими іншими захворюваннями.....	18
РЕЗЮМЕ.....	21
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	22

ВСТУП

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), будь-який випадок повторного захворювання після констатації лікарем фактувилікування або завершення курсу лікування є рецидивом туберкульозу (РТБ), і при цьому не розглядається як раннє чи пізнє відновлення хвороби. РТБ може бути обумовлений як ендогенною реактивацією посттуберкульозних змін, так і новим зараженням (екзогенною реінфекцією). Частота виникнення РТБ після ефективного курсу лікування вперше виявлених хворих, за даними різних авторів, значно варіює – від 3,5 % до 24,4 %.

У наукових публікаціях зазначається, що пацієнти з рецидивом туберкульозу легень (РТБЛ) у 83,0 % випадків мають великі залишкові зміни післявилікуваного туберкульозу (ТБ). Майже у всіх випадках рецидив виявляється за зверненням при появі клінічних симптомів захворювання та найчастіше відновлення ТБ відмічається через 10 років післявилікування (35,8 %). РТБЛ характеризуються більш важкими клініко-рентгенологічними проявами захворювання у порівнянні з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ), віддзеркаленням яких є важкий або середньоважкий синдром інтоксикації (у 72,8 % проти 47,1 %), наявність ускладнень (у 57,1 % проти 27,9 %), значна поширеність процесу (у 68,6 % проти 25,0 %), наявність сформованих порожнин розпаду (у 41,4 % проти 6,8 %). У структурі клінічних форм ТБ при рецидивах переважає інфільтративний ТБ (66,0 %), при ранніх рецидивах дещо частіше відмічається залучення до патологічного процесу обох легень, розвиток фіброзно-кавернозного ТБ. Ускладнений перебіг відмічається майже у половині випадків (45,2 %). Хворі з РТБЛ становлять велику епідемічну небезпеку внаслідок бактеріовиділення – у 96,2 %, лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу (ЛС-ТБ) – у 87,1 %, у тому числі множинної лікарської стійкості (МЛС-ТБ) – у 72,8 % випадків (для порівняння у хворих із ВДТБ легень відповідні показники складають 26,4 %, 32,9 %, 7,1 %).

Серед хворих з РТБ чимало інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). РТБ у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією характеризуються більш важкими клінічними формами, у тому числі генералізованим ТБ з ураженням центральної нервової системи. Тому серед цих пацієнтів показник летальності значно вищий (24,6 %), аніж при РТБ без ВІЛ-інфекції (6,3 %).

Отже, у структурі захворюваності на ТБ випадки рецидивів цієї хвороби заслуговують на особливу увагу. Хоча показник виявлення РТБ в Україні, за даними останніх років, у 5,0–5,5 разів менший, аніж показник виявлення хворих на ВДТБ, проте

пацієнти з РТБ щорічно поповнюють контингенти протитуберкульозних диспансерів (ПТД), як основне джерело формування хронічних деструктивних форм ТБ і поширення МЛС-ТБ.

У літературі відмічається зменшення частоти рецидивів, але збільшення частки МЛС-ТБ серед хворих з рецидивами хвороби. Також констатується зниження ефективності лікування РТБЛ, що, значною мірою, обумовлено великою кількістю випадків перерваного лікування пацієнтами з МЛС-ТБ. Зазначається, що хворі з РТБ є складною категорією для проведення ефективного курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ). Високі показники резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до антимікобактеріальних препаратів (АМБП), пізні звернення за медичною допомогою, більш важкий перебіг захворювання та часте негативне ставлення до повторного курсу лікування, значно погіршує його результати. Вищезазначене підтверджує актуальність даного методичного посібника.

У даному методичному посібнику вперше представлена класифікація причин рецидивів ТБ, яка побудована на підставі доказових тверджень, та запропоновано шляхи попередження і раннього виявлення РТБ, в основу яких покладені стандарти охорони здоров'я при ТБ.

Посібник пропонується для лікарів протитуберкульозних установ, сімейних лікарів – лікарів загальної практики, організаторів охорони здоров'я та для викладання курсу фтизіатрії у вищих навчальних закладах медичного профілю.

1 ПРИЧИНИ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Узагальнюючи дані літературних джерел та систематизуючи чинники ризику виникнення РТБЛ з урахуванням їх важливості, складено класифікацію причин РТБ. Причини виникнення РТБ за цією класифікацією розподілені на дві великі групи: медико-біологічні і немедичні (соціальні) та супроводжуються доказовими твердженнями.

Медико-біологічні причини РТБ

Достовірний повторний контакт з джерелом туберкульозної інфекції – контакт із бактеріовиділювачем (суперінфекція), у тому числі з МЛС-ТБ (епідеміологічний чинник).

У хворих, які перехворіли на ТБ, може виникнути повторне захворювання, зокрема особи, які перебували в близькому або осередковому контакті з хворими на ТБ, мають

високий ризик РТБ. Повторний контакт із хворими, які виділяють МБТ, підвищує ризик РТБ на 31,0–39,8 %.

Великі залишкові зміни в легенях після вилікування туберкульозу (або поширені форми ВДТБ органів дихання).

Вірогідність активації процесу в осіб із залишковими змінами в легенях після вилікування туберкульозу (ЗЗТБ) органів дихання, до яких належать щільні вогнища, петрифікати, фіброз, плевральні спайки та інші, коливається у межах 21,0–50,0 % і прямо пропорційна кількості та розмірам залишкових змін. Третина таких пацієнтів протягом багатьох років не проходять променевого обстеження, і, як правило, звертаються із поширеними процесами та розпадом, важким перебігом захворювання, наявністю лікарської стійкості збудника ТБ. Більшість з них має негативне ставлення до повторного курсу лікування і, через це, низьку його ефективність.

Великі залишкові зміни в легенях (ВЗЗТБ) найчастіше залишаються після раніше перенесеного розповсюдженого туберкульозного процесу (інфільтративного, дисемінованого, фіброзно-кавернозного, казеозної пневмонії), частіше двобічного. ВЗЗТБ після завершення курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ) є потенційно більш активними і підвищують ризик розвитку РТЛ у 2,2 рази. Отже, розповсюджений ВДТБ, наявність деструкції легеневої тканини, масивне та тривале бактеріовиділення можна вважати суттєвими предикторами виникнення РТБ у подальшому. Швидке припинення бактеріовиділення – до 2-х місяців методом посіву, навпаки, є сприятливим прогностичним чинником щодо відсутності рецидиву після ефективного завершення курсу лікування.

Найнебезпечнішими щодо РТБ вважаються такі залишкові зміни в легенях після перенесеного ВДТБ, як цироз, бульозно-дистрофічні, фіброзно-вогнищеві, фіброзні, кальцинати в легенях і лімфовузлах, плевропневмосклероз та наслідки хірургічного втручання.

Пізнє виявлення ВДТБ.

Пізнє виявлення ВДТБ органів дихання обумовлює розвиток поширених, ускладнених його форм з масивним бактеріовиділенням, зниження ефективності лікування та формування великих залишкових змін після завершення курсу АМБТ. Оскільки наявність великих залишкових змін в легенях після вилікування туберкульозу (ВЗЗТБ) підвищують ризик розвитку РТЛ у 2,2 рази, пізнє виявлення ВДТБ можна також вважати однією з важливих причин розвитку РТБ.

Неадекватне лікування ВДТБ органів дихання, у тому числі неповноцінний основний курс лікування, короткострокові курси лікування, низька прихильність хворих до лікування (перерви у лікуванні, відмова пацієнта приймати АМБП).

Проведення безперервного курсу лікування хворих на ТБ попереджує виникнення рецидивів захворювання та зменшує ризик виникнення хіміорезистентних форм ТБ. РТБЛ частіше виникають у хворих, які отримали неадекватне первинне лікування: режими АМБТ без урахування лікарської стійкості МБТ до АМБТ спостерігаються у 22,9 % хворих, а перерви курсу хіміотерапії – у 55,7 %.

У хворих з РТБЛ частіше відмічається недостатня тривалість лікування у стаціонарі при початковому захворюванні – близько 33,3 % пацієнтів з РТБ лікувалися у стаціонарі з приводу ВДТБ менше 3-х місяців, а також недостатній об'єм АМБТ – 18,5 % хворих з РТБ приймали лише 2–3 АМБТ з приводу ВДТБ.

Перехід на короткострокові курси лікування ТБ зумовив появу додаткових чинників ризику РТБ. Відомо, що у пацієнтів виписаних зі стаціонару із залишковими незагоєними кавернами, рецидиви виникають частіше і більшість з них діагностують уже через 2–3 роки, а це означає, що основний курс терапії був неповноцінним, репаративні процеси в легенях не повністю завершилися, і таких хворих не можна вважативилікуваними.

Встановлено, що 29,6 % хворих з РТБ під час їх лікування з приводу ВДТБ порушували режим лікування.

Лікарська стійкість МБТ до АМБТ при ВДТБ органів дихання.

Первинна лікарська стійкість МБТ до АМБТ підвищує ризик виникнення РТБ у подальшому в 2 рази, а МЛС-ТБ – у 9,2 рази, причому у ранні строки.

Частота виникнення рецидивів після успішного лікування хворих з лікарською стійкістю МБТ до АМБП за 5 наступних років сягає 10,1 %; рецидиви у більшості випадків виникають протягом перших 3-х років спостереження (77,1 %); середній строк виникнення рецидиву після ефективно завершеного курсу лікування складає 1,9 роки.

Лікарська стійкість МБТ будь-якого спектру є провідним прогностично значимим чинником ризику ранніх та пізніх рецидивів, що свідчить про необхідність адекватної терапії первинного лікування ТБ органів дихання з обов'язковим урахування лікарської стійкості збудника.

ВІЛ-інфекція.

Проблема РТБ у хворих із ВІЛ-інфекцією є актуальною. За даними українських дослідників у 49,3 % хворих на СНІД виявляється туберкульоз, який є основною причиною смерті цих хворих — понад 50% всіх випадків смерті від СНІДу.

При виникненні РТБ у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією значно частіше, аніж у ВІЛ-негативних, зустрічається поширений та генералізований ТБ. Прискорює розвиток РТБ у хворих із ВІЛ-інфекцією наявність великих залишкових змін після вилікування туберкульозу (ВЗЗТБ), повторний контакт із хворими на активний ТБ в анамнезі, особливо у місцях позбавлення волі.

Найчастішими дефектами спостереження за пацієнтами, які вилікувалися від ТБ, є зниження частоти рентгенологічного і бактеріологічного обстежень та недооцінка клінічної симптоматики. Це призводить до відстроченої діагностики рецидиву після появи перших його проявів, зниженню частоти діагностики РТБ при плановому обстеженні у хворих із ВІЛ-інфекцією.

Хронічний алкоголізм та наркотична залежність.

Встановлено, що РТБ спостерігаються у 2 рази частіше у хворих з хронічним алкоголізмом (68,6 %).

Наркозалежність підвищує ймовірність РТБ на 99,0 %.

Супутні захворювання.

Наявність або поява після вилікування ВДТБ таких соматичних захворювань, як: цукровий діабет, хронічні респіраторні захворювання (у тому числі хронічне обструктивне захворювання легень), захворювання шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки, вірусні гепатити В і С, гастректомія або шлунково-кишкове шунтування тощо), серцево-судинна патологія (особливо з ознаками недостатності кровообігу), хронічна ниркова недостатність, важкі операції та травми, психічні захворювання, злоякісні новоутворення та інші захворювання, що призводять до зниження імунітету, тощо значно сприяє появі РТБ.

Встановлено, що показник частоти соматичних захворювань у 2,5 рази, а інтеркурентних – у 3,4 рази вищий у хворих з РТБ, аніж при первинному захворюванні ТБ. Найбільшу питому вагу у структурі супутньої соматичної патології займають неспецифічні захворювання легень (31,3 %), захворювання шлунково-кишкового тракту (24,3 %), хвороби печінки (19,4 %) та серцево-судинні захворювання (13,4 %).

Вагітність, пологи, післяпологовий стан.

Вагітність та пологи є чинниками ризику виникнення РТБ внаслідок ломки фізіологічної адаптації організму.

Вагітність та пологи супроводжуються перебудовою функцій ендокринної системи, змінами імунітету, метаболізму і є чинниками ризику щодо захворювання на ТБ та РТБ. Захворюваність вагітних та жінок після пологів у 1,5–2 рази вища, аніж загальна захворюваність жінок на ТБ. ТБ може розвинути влюбий період вагітності, але

найчастіше у перші 6 місяців після пологів. ТБ, який виник у жінок під час вагітності і у післяпологовий період, зазвичай перебігає важче, аніж виявлений в інші періоди.

За даними літератури вагітність та пологи були причиною рецидивів туберкульозу у 14 з 27 (51,9 %) жінок у віці 20–40 років.

Різні імунодефіцитні стани (первинні і вторинні), прийом препаратів з імунодепресивною дією, зокрема тривале лікування кортикостероїдними та цитостатичними препаратами, опромінення.

В літературі зустрічаються твердження, що первинні і вторинні імунодефіцитні стани, призначення глюкокортикостероїдів, цитостатиків можуть сприяти розвитку РТБ, проте оригінальних наукових досліджень з доказовою базою та зазначенням відсоткової вірогідності щодо цього в джерелах останніх років ми не знайшли.

Немедичні або соціальні причини РТБ

Несприятливі соціально-побутові умови:

а) безробіття та відсутність постійного місця роботи в осіб працездатного віку, і, як наслідок, низькій матеріальний дохід – 30,0–45,4 % хворих з РТБ мають дохід нижче прожиткового рівня; непрацюючих серед хворих з РТБ виявляється у 4 рази більше, аніж серед хворих з ВДТБ (48,4 % проти 12,6 %);

б) сімейна невлаштованість – 46,9 % хворих з РТБ є одинаками або мають неповні сім'ї (вдівці, вдовиці, розлучені);

в) соціально дезадаптована поведінка, у тому числі належність до осіб без визначеного місця проживання;

г) належність до мігрантів, особливо біженців та вимушених переселенців;

д) незадовільні житлові умови – їх мають до 90,2 % хворих з РТБ, у тому числі у 31,8 % відсутнє власне житло (наймана житлова площа, проживання в гуртожитках або кімната у комунальній квартирі);

е) проживання у притулках.

До соціально дезадаптованих груп населення належать особи без визначеного місця проживання, мігранти, біженці, безробітні, ув'язнені, особи, які проживають у притулках для інвалідів та престарілих; значна частина соціально дезадаптованих осіб – не «постійні мешканці», які фактично знаходяться поза відповідальністю закладів охорони здоров'я, але серед них необхідно проводити комплекс протитуберкульозних заходів (соціальна підтримка, створення центрів реабілітації, санітарно-просвітницька робота). У більшості випадків туберкульоз серед осіб без визначеного місця проживання і мігруючого населення виявляють «за зверненням», тому діагностують поширені форми ТБ, які гостро перебігають та погано піддаються лікуванню. Подібні пацієнти є потенційними

джерелами поширення ТБ, у тому числі МЛС-ТБ. РТБ відмічається в 1,8 рази частіше у соціально незахищених прошарків населення (72,9 %).

Перебування в місцях позбавлення волі, у слідчих ізоляторах та установах виконання покарань.

Перебування в місцях позбавлення волі на 37,0 % підвищує ризик РТБ, тому групами ризику щодо РТБ слід вважати осіб, які перебувають в ізоляторі тимчасового утримання, узяті під варту або засудженні до позбавлення волі, перебувають в слідчих ізоляторах/ установах виконання покарань, звільнилися із місць позбавлення волі.

Шкідливі звички: хронічний алкоголізм та наркотична залежність (віднесені до медичних причин), тютюнопаління – за різними джерелами інформації серед хворих з РТБ палили від 39,3 % до 50,7 %.

Деякі професії: особи, які працюють або працювали в минулому у виробничих умовах із впливом діоксиду кремнію (головним чином, шахтарі і робітники металургійної галузі); медичні працівники, персонал, у тому числі медичний, слідчих ізоляторів та установ виконання покарань.

Аналіз впливу чинників ризику РТБ довів, що найчастіше має значення не окремий чинник, а їх поєднання. Поєднання трьох і більше медичних та соціальних чинників в одного пацієнта збільшує вірогідність розвитку раннього РТБ до 93,0 %. Так, великий ризик розвитку раннього РТБ у осіб, які перенесли ТБ (> 75,0 %) відмічається при поєднанні лікарської стійкості МБТ та неповноцінного основного курсу АМБТ, пізнього РТБ – при поєднанні лікарської стійкості МБТ при ВДТБ та хронічного алкоголізму.

Існує схема тригерного (пускового) механізму виникнення РТБЛ. Так, ВЗТБ розцінюються як “фон найбільш вірогідного виникнення рецидиву”. Від виразності ВЗТБ (кальцинати у коренях, вогнища поодинокі, поширені, великі, суцільні, резекції легень) залежить частота і характер важкості перебігу рецидиву. Безпосередньою тригерною причиною рецидиву є наявність інтеркурентних захворювань (83,5 %). Особливо швидко спостерігається виникнення РТБЛ під впливом вірусів грипу, респіраторно-синцитіальних інфекцій, аденовірусів. Ці явища зазначені як «пускові сигнали, які викликають запальну реакцію в легенях”. Виникненню рецидивів сприяють “умови внутрішнього та зовнішнього середовища організму”, котрі не були безпосередньою причиною рецидиву, але передували йому, такі як погані матеріально-побутові умови, охолодження, травми, вагітність та пологи, несприятливий соціальний статус хворих.

2 ШЛЯХИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ РЕЦИДИВІВ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

На теперішній час важливим чинним керівним документом для роботи фтизіатричної служби України є “Стандарти охорони здоров’я при туберкульозі”, які затверджено наказом Міністерства охорони здоров’я України від 6 жовтня 2021 року № 2161 (далі – Стандарти). У Стандартах розглядаються такі важливі питання як раннє виявлення ТБ, забезпечення доступу до ефективного лікування з урахуванням потреб людини, зменшення ризику інфікування контактних осіб, впровадження профілактичного лікування ТБ, що цілком відповідає тим шляхам, які би сприяли попередженню та ранньому виявленню рецидивів туберкульозу.

2.1 Раннє виявлення та діагностика туберкульозу

Для раннього виявлення та діагностики ТБ пропонуються наступні шляхи:

1. Для осіб із груп високого ризику розвитку ТБ/РТБ серед ВІЛ-негативних дорослих та дітей з осередкового або близького контакту з людьми, які мають захворювання на ТБ, рекомендується проведення систематичного скринінгу та радіологічне дослідження органів грудної порожнини. Для анкетування щодо симптомів, які можуть свідчити про ТБ, використовується спеціальна анкета. Анкетування проводиться при кожному контакті з медичним працівником, але не рідше 1разу на рік за рекомендованим алгоритмом систематичного скринінгу груп високого ризику розвитку ТБ серед ВІЛ-негативних дорослих та контактних дітей. Систематичний скринінг на ТБ для всіх груп ризику (за виключенням людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ) та осіб із захворюванням на цукровий діабет) проводиться впродовж двох років після припинення дії чинника ризику.

2. Скринінгове анкетування стосовно чинників ризику та симптомів, що можуть свідчити про ТБ, рекомендовано проводити всім амбулаторним та стаціонарним пацієнтам для забезпечення швидкого медичного сортування осіб з кашлем, що триває понад 2 тижні.

3. Серед осіб із позитивним результатом скринінгу діагноз ТБ встановлюється шляхом діагностичної оцінки, що складається з декількох діагностичних тестів та клінічної оцінки, які разом мають високу точність. Діагностика ТБ полягає у визначенні локалізації патологічного процесу, мікробіологічному підтвердженні захворювання на ТБ та ідентифікації збудника, а також обов’язковому визначенні чутливості МБТ до лікарських засобів, які застосовуються для лікування.

4. Усі особи, які звернулись за медичною допомогою із симптомами та захворюваннями, за наявності яких пацієнту проводять обстеження на ТБ, а також особи із підозрою на ТБ за результатами систематичного скринінгу, обстежуються на легеневий та/або позалегевевий ТБ із застосуванням загально-клінічних, мікробіологічних, радіологічних методів згідно з критеріями.

5. Зразки біологічного матеріалу (мокротиння тощо) особи з симптомами ТБ або підтвердженим ТБ направляються для проведення мікробіологічного дослідження у мікробіологічну лабораторію, що має сертифіковану систему управління якістю та/або успішно пройшла зовнішню оцінку якості мікробіологічних досліджень.

6. У дорослих та дітей з ознаками та симптомами легеневого ТБ у якості первинного діагностичного тесту на виявлення ТБ та визначення стійкості до рифампіцину у мокротинні, назофарингіальному або шлунковому аспіраті (у дітей) застосовується молекулярно-генетичний метод дослідження Xpert MTB/ RIF® (Ultra) (тест-система для одночасного виявлення ДНК мікобактерій туберкульозного комплексу (*Mycobacterium tuberculosis complex*) та визначення стійкості до рифампіцину.

Цей же метод дослідження застосовується для виявлення відповідної форми позалегевевого ТБ, зокрема в аспіраті лімфатичних вузлів, біоптаті лімфатичних вузлів, в спинномозковій рідині, плевральній рідині, перитонеальній рідині, перикардіальній рідині, синовіальній рідині тощо.

7. Для початкової оцінки стану ураженого органу застосовуються найбільш доцільні для кожної локалізації методи візуалізації (ультразвукове дослідження, рентгенографія, магнітно-резонансна та/або комп'ютерна томографія); для обстеження легень застосовується рентгенографія або комп'ютерна томографія органів грудної клітки.

8. У дорослих з негативними результатами всіх мікробіологічних методів діагностики діагноз ТБ потребує прискіпливого збору анамнезу, інформації щодо контактних осіб та ступеню контакту, а також додаткового обстеження для верифікації діагнозу та виключення іншого захворювання та встановлюється за одним або декількома наступними критеріями:

– результати візуалізації уражень легень або інших органів та тканин, що відповідають рентгенологічним ознакам ТБ при відсутності відповіді на терапію АМБП широкого спектру дії (за винятком аміноглікозидів і фторхінолонів у разі можливості призначення альтернативної схеми лікування) за результатами повторного клінічного обстеження;

– результат гістологічного дослідження біологічного зразка, отриманого в результаті біопсії або оперативного втручання, патогномонічний для ТБ;

– узагальнений аналіз клініко-епідеміологічних даних, зокрема, факторів ризику і контакту з хворими на ТБ, що свідчать про ймовірне захворювання на ТБ.

9. Для забезпечення якісної діагностики як легеневого, так і позалегенового ТБ поєднуються клінічні і лабораторні методи. Застосовуються за необхідності індукція мокротиння, фібробронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем або інші ендоскопічні дослідження з отриманням змивів, біопсії або аспірації тонкою голкою (браш-біопсія). Для гістологічного дослідження лімфатичних вузлів здійснюється ексцизійна біопсія (вузол видаляється повністю). Зразки отримують за необхідності під контролем доступних методів візуалізації: рентгенологічні методи, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія – комп'ютерна томографія, за потреби застосовують інші необхідні обстеження для діагностики уражень окремих локалізацій.

10. Діагноз ТБ або наявність латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних та інших даних встановлюють: лікар-фтизіатр – бактеріологічно/гістологічно підтверджені випадки лікарсько-чутливого ТБ та ЛС-ТБ, випадки ЛТБІ; лікарський консилиум на базі регіонального протитуберкульозного закладу/фтизіопульмонологічного центру – складні для діагностики випадки легеневого/позалегенового ТБ без бактеріовиділення та узгодження призначення схем АМБТ хворим на ЛС-ТБ, в тому числі у разі виникнення обставин, що потребують корекції лікування (розвиток побічних реакцій, клініко-рентгенологічне прогресування процесу або інші ознаки невдачі лікування, додаткові дані щодо резистентності до АМБП тощо).

2.2 Ефективне лікування туберкульозу

Метою лікування ТБ є досягнення одужання без рецидивів для всіх пацієнтів, припинення передачі МБТ та запобігання набуття (або розширення) додаткової медикаментозної резистентності. Для ефективного лікування ТБ пропонується наступне:

1. Лікування ТБ здійснюється за пацієнт-центричною моделлю з урахуванням індивідуальних особливостей, протипоказань та за результатами визначення чутливості до лікарських засобів. З метою запобігання поширенню інфекції лікування призначається якомога скоріше.

2. Перед початком лікування обов'язково визначається чутливість МБТ до лікарських засобів, що застосовуються для лікування ТБ. Лікування ТБ необхідно починати після отримання результатів тесту на медикаментозну чутливість (ТМЧ) за генотиповими методами діагностики та/або за фенотиповими методами діагностики, та/або гістологічного дослідження біологічного матеріалу пацієнта; у виняткових

випадках ТБ без бактеріовиділення тактика ведення пацієнта визначається рішенням лікарського консилиуму.

3. Лікуючий лікар повинен: призначити відповідний режим лікування, керуючись результатами мікробіологічних досліджень, даними анамнезу попереднього використання АМБП, та у разі виділення культури МБТ – обов'язковим визначенням ТМЧ до АМБП за молекулярно-генетичними та фенотиповими методами дослідження зразка, отриманого до початку лікування; брати участь у розслідуванні контактів; оцінювати прихильність пацієнта до лікування та сприяти цьому, використовуючи людино-орієнтований підхід у співпраці з членами сім'ї, представників громад, спільнот, неурядових організацій, соціальних служб; здійснювати/організовувати контрольоване лікування; проводити активний моніторинг, профілактику та лікування побічних реакцій; контролювати проміжні та остаточні результати лікування.

4. Лікування різних випадків ТБ (чутливого до АМБП туберкульозу легень та/або органів дихання незалежно від ВІЛ-статусу, із підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним ТБ (Нрез-ТБ) незалежно від ВІЛ-статусу, з монорезистентним ТБ або полі резистентним ТБ (ПР-ТБ), вперше діагностованих хворих із визначеною резистентністю до рифампіцину, випадків ризику МЛС-ТБ тощо) необхідно проводити відповідно до рекомендованих схем лікування, які наведені у Стандартах та додатках до них. Питання щодо хірургічного лікування, моніторингу небажаних явищ/ побічних реакцій на АМБП та корекції лікування, моніторингу супутніх захворювань, застосування індивідуалізованого режиму лікування, клінічного та бактеріологічного моніторингу під час лікування, моніторингу побічних реакцій та результатів лікування детально висвітлені у Стандартах і повинні вирішуватися виключно за наданими у них рекомендаціями.

5. Лікування ТБ за стандартними короткостроковими та індивідуалізованими режимами здійснюється лише на підставі показань та за схемами, які зазначені у Стандартах; призначення будь-яких інших – модифікованих короткострокових режимів лікування можливо винятково в умовах реалізації відповідних операційних досліджень.

6. Емпіричні режими лікування МЛС-ТБ /рифампіцин-резистентного ТБ (Риф-ТБ) або ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ) / ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) застосовують у виняткових випадках у пацієнтів із встановленим діагнозом ТБ без бактеріологічного підтвердження, у яких виявлено підтверджений контакт з людиною, які хворіє на ТБ із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ (лікування призначається за профілем резистентності індексного випадку);

7. З метою підвищення ефективності лікування, запобігання розвитку та поширенню резистентності необхідно застосовувати заходи щодо формування

прихильності пацієнтів до лікування, а також навчання пацієнтів, членів їх сімей заходам інфекційного контролю.

8. З метою запобігання виникненню побічних реакцій на АМБП схему лікування планують з урахуванням відносних переваг та ризиків для пацієнта, взаємодії між АМБП.

9. Узгодження або корекція призначеного лікуючим лікарем режиму АМБТ, у тому числі через виникнення виражених побічних реакцій на АМБП або їх непереносимості, що потребують відміни окремих або усіх препаратів, здійснюється рішенням лікарського консилиуму (регіональної центральної лікарської контрольної комісії ЛС-ТБ).

2.3 Зменшення ризику інфікування та захворювання на туберкульоз контактних осіб

Для зменшення ризику інфікування та захворювання на ТБ контактних осіб пропонуються такі шляхи:

1. Осередкові та близькі контакти людей, які хворіють на ТБ, МЛС-ТБ, або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ повинні пройти скринінгове обстеження на ТБ. Контактним дітям та підліткам також проводиться тестування на ЛТБІ, дорослим таке дослідження можна пропонувати за доступності туберкулінової шкірної проби (ТШП) та/або тест вивільнення гамма-інтерферону (ТВГІ).

2. У разі необхідності відстеження контактів серед уразливих та важкодоступних груп населення залучаються медичні працівники, представники громад, спільнот, неурядових організацій.

3. Незалежно від клінічних призначень щодо лікування ЛТБІ, контактні особи забезпечуються ретельним клінічним спостереженням, навчанням або навчальним консультуванням медичними працівниками, які мають досвід ведення ЛТБІ та ТБ. Проводиться скринінгове анкетування з клінічних проявів, що можуть свідчити про ТБ, та чинників ризику захворювання, а також рентгенологічне дослідження грудної порожнини.

4. Контактних осіб навчають навичкам самопостереження, використовуючи скринінгову анкету, та просять негайно звертатися за медичною допомогою у разі виявлення відповідних симптомів або чинників ризику. Рентгенографічне дослідження грудної порожнини контактним особам призначають після первинної консультації, у подальшому – за клінічними показаннями, але не рідше 1 разу на рік. Клінічне спостереження за контактними особами здійснюється протягом двох років.

5. Для зменшення ризику передачі інфекції іншим людям, лікуючий лікар проводить навчання та консультування хворих на ТБ та членів їх родин щодо дотримання пацієнтами заходів інфекційного контролю, як на стаціонарному, так і амбулаторному етапах лікування.

2.4 Профілактичне лікування латентної туберкульозної інфекції

З метою профілактичного лікування ЛТБІ пропонується наступне:

1. Для тестування на ЛТБІ застосовується ТШП або ТВГІ, вибір конкретного тесту залежить від його наявності та доступності. ТШП та ТВГІ не використовуються для діагностики активної форми ТБ або диференційної діагностики ЛТБІ і захворювання на ТБ. Діагноз ЛТБІ встановлюється за такими критеріями:

- відсутність будь-яких клінічних та рентгенологічних симптомів та ознак ТБ;
- позитивний результат ТШП або ТВГІ. Будь-який позитивний результат ТШП або ТВГІ повинен бути інтерпретований в контексті загального ризику розвитку ТБ для прийняття рішення щодо лікування ЛТБІ.

2. Контакти, в яких захворювання на ТБ було виключено та незалежно від результатів діагностики ЛТБІ повинні пройти індивідуальну оцінку ризику, щоб визначити:

- ризик контактної особи щодо прогресування ЛТБІ та розвитку активної форми ТБ;
- дані ТМЧ у можливого джерела інфекції;
- врахування відносних переваг та ризиків лікування ЛТБІ для конкретного пацієнта. Відсутність результатів діагностики на ЛТБІ не є підставою для відмови у призначенні профілактичного лікування ТБ інфекції (ПЛ ТБІ) контактним особам, які зазнають найбільшого ризику розвитку активної форми ТБ.

3. Усі ЛЖВ, повинні проходити скринінг на ТБ при кожному плановому візиті до закладу охорони здоров'я або за наявності відповідних скарг. Особи з позитивними або невідомими результатами ТШП/ТВГІ та які не повідомляють про наявність будь-якого з симптомів, що можуть свідчити про ТБ, зокрема кашель понад два тижні, підвищення температури, втрата маси тіла або нічна пітливість, швидше за все, не хворі на активну форму ТБ, і їм слід пройти курс ПЛ ТБІ незалежно від того, отримують вони антиретровірусну терапію (АРТ) чи ні.

4. Кожен з ЛЖВ повинен хоча б один раз за життя пройти курс лікування ЛТБІ незалежно від ступеню імуносупресії. Профілактичне лікування ТБ призначається ЛЖВ на початку АРТ, після закінчення курсу лікування ТБ, чутливого до АМБП першого ряду, під час вагітності, за відсутності у пацієнтів симптомів, що можуть свідчити про активний ТБ. Відповідальним за призначення та проведення профілактичного лікування туберкульозу є лікуючий лікар, який веде випадок ВІЛ-інфекції. Препаратами для проведення ПЛ ТБІ має забезпечити обласний протитуберкульозний заклад на

безоплатній для хворого основи. Необхідно забезпечити регулярний клінічний моніторинг та спостереження за ЛЖВ, які отримують лікування ЛТБІ.

5. ПЛ ТБІ може призначатися ЛЖВ, які мали осередковий або близький контакт з хворими на МЛС/Риф-ТБ, зважаючи на індивідуальну оцінку ризику і наявності вагомого клінічного обґрунтування. Таке ПЛ ТБІ призначається спільно з лікарем-фтизіатром.

6. Контакти індексного випадку (індексний випадок / пацієнт – вперше виявлений новий або повторний випадок ТБ у людини будь-якого віку в конкретному місці його перебування або інших порівнянних умовах, де існує ризик зараження для інших людей; підлягає розслідуванню та виявленню контактних осіб, хоча такий пацієнт може і не бути джерелом інфекції) з бактеріовиділенням, ЛЖВ, особи, яким планується лікування інгібіторами фактор некрозу пухлини, діаліз, трансплантація органів або кісткового мозку, та пацієнти із силікозом обстежуються на наявність ЛТБІ та отримують ПЛ ТБІ. Перед призначенням ПЛ ТБІ в обов'язковому порядку проводиться ретельне обстеження з метою виключення активного ТБ.

2.5 Тактика ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та деякими іншими захворюваннями

Тактика ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та деякими іншими захворюваннями передбачає:

1. Систематичний скринінг на ТБ серед ЛЖВ проводить лікуючий лікар, який веде випадок ВІЛ-інфекції. При постановці пацієнта на диспансерний облік з приводу ВІЛ-інфекції призначається рентгенографія органів грудної клітки, якщо з моменту останнього радіологічного обстеження на ТБ минуло більше 6 місяців. Скринінгове анкетування стосовно чинників ризику та симптомів, що можуть свідчити про ТБ, серед ЛЖВ слід проводити під час кожного контакту з медичним працівником незалежно від причини звернення за медичною допомогою. Для систематичного скринінгу ЛЖВ серед дорослих та дітей віком від 10 років на амбулаторному етапі використовується алгоритм послідовного скринінгу у разі отримання негативних результатів за будь-яким симптомом, що може свідчити про ТБ, та радіологічне дослідження органів грудної порожнини. Для систематичного скринінгу ЛЖВ серед дорослих та дітей віком від 10 років на стаціонарному етапі використовується алгоритм застосування єдиного інструменту скринінгу Xpert MTB/ RIF®(Ultra) – під час кожного епізоду госпіталізації з будь-яких причин. Систематичний скринінг на ТБ серед ЛЖВ, які не отримують АРТ, повинен супроводжувати взяття пацієнта під спостереження з приводу ВІЛ/ СНІДу та початок АРТ. Систематичний скринінг на ТБ ВІЛ-інфікованих вагітних повинен супроводжуватись заходами із запобігання передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини та

до пологовим доглядом. ЛЖВ та особам із захворюванням на цукровий діабет систематичний скринінг на ТБ проводиться довічно.

2. ЛЖВ та пацієнтам з імунодефіцитними станами слід прискорити діагностичний процес і, якщо клінічні дані свідчать про ТБ, негайно скерувати їх до лікаря-фтизіатра для вирішення питання щодо призначення курсу АМБТ.

3. Тестування на ВІЛ має особливе значення як частина рутинного ведення всіх пацієнтів у районах з високою поширеністю ВІЛ-інфекції серед загальної популяції або якщо пацієнт відноситься до групи високого ризику або має симптоми та / або ознаки, що можуть бути пов'язані з ВІЛ.

4. Тісна взаємодія між ТБ та ВІЛ-інфекцією передбачає комплексний підхід до профілактики та лікування обох інфекцій, який полягає у: необхідності тестування на ВІЛ-інфекцію всіх, хто страждає на ТБ, та особам з симптомами, що можуть свідчити про ТБ; одночасному призначенні АРТ (незалежно від кількості лімфоцитів CD4) та АМБТ при встановленні ТБ у ЛЖВ.

5. Інтеграція послуг з лікування ТБ з іншими програмами, зокрема, програмами боротьби з ВІЛ/СНІДом, діабетом і іншими неінфекційними захворюваннями, охорони здоров'я матері і дитини, а також послугами в області психічного здоров'я і наркологічної допомоги дає можливість оптимізувати надання послуг охорони здоров'я та відповідає принципам людино-орієнтованої моделі лікування ТБ.

6. Люди, які вживають наркотичні засоби ін'єкційним шляхом перед початком та під час лікування ТБ направляються для діагностування психічних та поведінкових розладів внаслідок вживання психоактивних речовин та, у випадку наявності синдрому залежності від опіоїдів – для лікування із використанням препаратів замісної підтримуючої терапії відповідно до галузевого стандарту охорони здоров'я.

7. Пацієнтів з синдромом залежності від алкоголю і (або) наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів, слід консультувати у лікаря психіатра-нарколога. Необхідно заохочувати повне утримання (зниження кількості споживання) пацієнтів від вживання алкоголю і (або) наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів, хоча споживання зазначених речовин не є протипоказанням до призначення лікування ТБ. Якщо лікування ТБ неодноразово переривається через рецидиви синдрому залежності від алкоголю та/або наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів, АМБТ слід припинити і вжити заходів щодо формування та забезпечення прихильності пацієнта до лікування ТБ. Медичним працівникам необхідно налагодити з пацієнтом довірчі відносини, що часто дозволяє повністю завершити курс лікування ТБ навіть пацієнтам, що

страждають синдромом залежності від алкоголю та/або наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів.

8. В умовах пандемії, спричиненої коронавірусом SARSCoV-2, лікування чутливого до АМБП ТБ/ЛС-ТБ та/або ПЛ ТБІ повинно бути забезпечено для всіх осіб, які його потребують, включаючи осіб, які перебувають на самоізоляції з приводу контакту та/або підтвердженого захворювання COVID-19. Лікування коронавірусної хвороби COVID-19 у людей із захворюванням на ТБ/ЛС-ТБ призначається відповідно до галузевого стандарту у сфері охорони здоров'я з урахуванням потенційних лікарських взаємодій та забезпеченні активного моніторингу та управління безпекою застосування лікарських засобів в процесі лікування. Лікування ТБ/ЛС-ТБ у пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою COVID-19 має тривати безперервно. У виняткових випадках, за наявності вагомого клінічного обґрунтування може бути прийняте рішення про тимчасове призупинення лікування ТБ/ЛС-ТБ у пацієнтів із підтвердженим захворюванням COVID-19, якщо потенційна користь перевищує ризики (наприклад, у пацієнтів із важким перебігом захворювання COVID-19).

9. Усі надавачі медичних послуг повинні проводити ретельну оцінку умов, які можуть вплинути на ефективність лікування ТБ. При розробці тактики ведення хворих на ТБ надавач медичних послуг повинен визначити додаткові послуги, які б підтримували оптимальний результат для кожного пацієнта, та включити ці послуги до індивідуального плану допомоги, а саме мотиваційне консультування, діагностику та направлення на лікування інших захворювань з особливою увагою до таких, що впливають на результати лікування, зокрема, ВІЛ, цукрового діабету, злоякісних новоутворень, аутоімунних захворювань, силікозу, наркоманії та алкоголізму, куріння тютюну та інших психосоціальних проблем.

РЕЗЮМЕ

Запропонований методичний посібник присвячено актуальній проблемі фтизіатрії – попередженню рецидивів туберкульозу легень. При його підготовці були використані нормативні документи України, сучасні міжнародні рекомендації, публікації закордонних та вітчизняних фахівців у сфері медицини.

Новизна даного посібника, по-перше, полягає у тому, що, авторами представлена оригінальна класифікація причин рецидивів туберкульозу, яка побудована на підставі доказових тверджень. По-друге, запропоновано шляхи попередження та раннього виявлення РТБ, які базуються на системі запобігання негативної дії наявних причин або вчасного реагування на появу інших причин розвитку рецидивів туберкульозу.

Дотримання викладених підходів, в основу яких покладені стандарти раннього виявлення ТБ, забезпечення доступу до ефективного лікування з урахуванням потреб людини, зменшення ризику інфікування контактних осіб, впровадження профілактичного лікування ТБ, дозволить використовувати найбільш ефективні шляхи щодо попередження та раннього виявлення РТБ.

Очікуваним результатом застосування запропонованих шляхів є зменшення РТБ за рахунок їх профілактики у групах високого ризику розвитку ТБ (спостереження, обстеження та профілактичне лікування), а також вчасне (активне) виявлення РТБ, що сприятиме попередженню розвитку важких форм та значно кращим результатам їх лікування. Впровадження представлених у даному методичному посібнику основних шляхів попередження та раннього виявлення РТБ за рахунок організації раннього виявлення та діагностики ТБ, ефективного лікування ТБ, зменшення ризику інфікування та захворювання на ТБ контактних осіб, профілактичного лікування латентної туберкульозної інфекції, тактики ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та іншими захворюваннями, дозволить досягти цільового (за стратегією ВООЗ з ліквідації ТБ) показника захворюваності на активний туберкульоз – 7,1 на 100 тисяч населення до 2035 р.¹, а також запобігти появі поширених, ускладнених, лікарсько-стійких, вкрай несприятливих для лікування форм. Кращі результати лікування РТБ завдяки їх вчасному виявленню сприятимуть підвищенню показника ефективності лікування активного туберкульозу у цілому, що наблизить його до рекомендованого ВООЗ значення – 85,0 %.

¹ Для реалізації стратегії ВООЗ з ліквідації ТБ Україна повинна досягти до 2035 р. зменшення показника захворюваності ТБ на 90% у порівнянні з 2015 р. – з 70,5 до 7,1 на 100 тис. населення.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO, 2020.
URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>.
2. WHO. Operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Geneva : WHO. 2020. 121 p.
URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906>.
3. WHO. Operational handbook on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva : WHO. 2021. 99 p.
URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614>.
4. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva : WHO. 2021. 137 p.
URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.
5. WHO. Operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva : WHO. 2020. 75 p.
URL : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398>.
6. WHO. Guidelines on tuberculosis infection prevention and control. Geneva : WHO. 2019. 52 p. URL : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512>.
7. Державна стратегія розвитку системи протитуберкульозної медичної допомоги населенню // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. № 1 (40). 2020. С. 18–24.
8. Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі : наказ МОЗ України від 06.10.2021 № 2161. Київ, 2020. 194 с.
9. Основні чинники ризику виникнення рецидивів туберкульозу в Полтавській області /А. Г. Ярешко ін.// Туберкульоз, легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013. № 4 (15). С. 55–58.
11. Найбільш вагомі фактори виникнення рецидивів туберкульозу легень / М. М. Кужко та ін. // Інфекційні хвороби. 2012. № 3. С. 91–94.
12. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. С. Аллилуев и др. // Туберкулёз и болезни лёгких. Том 98. № 11. 2020. С. 21–26.
13. Сенин А. М., Медвинский И. Д. Прогнозирование развития рецидива туберкулеза органов дыхания у ВИЧ-позитивных пациентов // МРЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 2 (1). С. 18–22.
14. Плиева С. Л. Прогнозирование рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях : автореф. дис...канд. мед. наук : 14.01.16 / Плиева Светлана Леонидовна : ЦНИИ Туберкулеза. М., 2017. 22 с.