|  |
| --- |
| **დანართი** |
| **ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მართვა** |
| **კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია (გაიდლაინი)** | |
|  | |
|  |
| **2021 წელი** |

მომზადდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრისა და

საქართველოს ფთიზიატრთა და პულმონოლოგთა ასოციაციის მიერ

აივ ინფექცია/შიდსთან, ტუბერკულოზთან და მალარიასთან ბრძოლის გლობალური ფონდის ხელშეწყობით

# შინაარსი

[1 შინაარსი 2](#_Toc73566114)

[2 შემოკლებები 3](#_Toc73566115)

[3 მოკლე ინფორმაცია გაიდლაინის შესახებ 3](#_Toc73566116)

[4 ტერმინების განმარტება 8](#_Toc73566117)

[5 შესავალი 12](#_Toc73566118)

[6 ძირითადი რეკომენდაციები 14](#_Toc73566119)

[6.1 რისკის მქონე პოპულაციის იდენტიფიცირება ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირებისა და მკურნალობისათვის 14](#_Toc73566120)

[6.1.1 აივ ინფექციით მცხოვრები ჩვილები, ბავშვები, მოზარდები და მოზრდილები 14](#_Toc73566121)

[6.1.2 ტუბერკულოზით დაავადებულთა ახლო კონტაქტები 19](#_Toc73566122)

[6.1.3 აივ ნეგატიური რისკ-ჯგუფები 22](#_Toc73566123)

[6.2 აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვა პრევენციული მკურნალობის დაწყებამდე 24](#_Toc73566124)

[6.3 ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირება 31](#_Toc73566125)

[6.4 ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა 36](#_Toc73566126)

[7 საწყისი შეფასება ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე 47](#_Toc73566127)

[8 ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობაზე დამყოლობა 49](#_Toc73566128)

[9 ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის მონიტორინგი 51](#_Toc73566129)

[10 ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა სპეციალურ პოპულაციებში 53](#_Toc73566130)

[11 ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის უსაფრთხოობა და გვერდითი მოვლენები 58](#_Toc73566131)

[12 ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დროს განვითარებული გვერდითი მოვლენების მართვა 63](#_Toc73566132)

[13 ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მქონე პირთა მიდევნება 69](#_Toc73566133)

[14 ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პროგრამული მართვის მონიტორინგი და შეფასება 70](#_Toc73566134)

[15 დანართი N1 70](#_Toc73566135)

[16 გამოყენებული ლიტერატურა: 74](#_Toc73566136)

# შემოკლებები

|  |  |
| --- | --- |
| ART | ანტირეტროვირუსული მკურნალობა |
| IGRA | ინტერფერონ გამას აღმომჩენი ტესტი |
| IPT | იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობა |
| H | იზონიაზიდი |
| HP | იზონიაზიდის და რიფაპენტინის კომბინაცია |
| R | რიფამპიცინი |
| RH | რიფამპიცინის და იზონიაზიდის კომბინაცია |
| LTBI | ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექცია |
| Lfx | ლევოფლოქსაცინი |
| PLHIV | აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანები (აიმა) |
| TB | ტუბერკულოზი |
| TNF | სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი |
| TST | კანის ტუბერკულინური სინჯი (მანტუს სინჯი) |
| TPT | ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა |

# მოკლე ინფორმაცია გაიდლაინის შესახებ

**გაიდლანის სამუშაო ჯგუფი**

წინამდებარე გაიდლაინი შემუშავდა შემდეგი სამუშაო ჯგუფის მიერ:

|  |  |
| --- | --- |
| ვივიან კოქსი | საერთაშორისო ექსპერტი ტუბერკულოზის კლინიკური მართვის საკითხებში |
| ზაზა ავალიანი | მრჩეველი ტუბერკულოზის პროგრამული მართვის საკითხებში |
| ნანა ქირია | მრჩეველი ტუბერკულოზის კლინიკური მართვის საკითხებში |
| ნინო ლომთაძე  მარინა ჯანჯღავა  მაია ყიფიანი | ექსპერტი ფარმაკოუსაფრთხოების საკითხებში  მრჩეველი ტუბერკულოზის პროგრამული მართვის საკითხებში  ლატენტური ტუბერკულოზის მართვის კოორდინატორი |
| ფატი გაბუნია | მრჩეველი TB/HIV კო-ინფექციის მართვის საკითხებში |
| ნელი სოლომონია | გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის კოორდინატორი, მტკიცებულებების ანალიტიკოსი |

**გაიდლაინის მიზანი**

გაიდლაინის მიზანია ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მართვის გაუმჯობესება. გაიდლაინი, მათი კომპეტენციების ფარგლებში, განკუთვნილია როგორც სამოქალაქო, ისე პენიტენციალური სისტემის შემდეგი სპეციალობის ექიმებისთვის:

1. ფთიზიატრი-პულმონოლოგი;
2. ბავშვთა ფთიზიატრი-პულმონოლოგი;
3. ინფექციური სნეულებების სპეციალისტი;
4. ეპიდემიოლოგი;
5. შინაგანი მედიცინის სპეციალისტი;
6. ოჯახის ექიმი;
7. კლინიკური ონკოლოგიის სპეციალისტი;
8. ნეფროლოგი;
9. ნარკოლოგი;
10. ტრანსპლანტოლოგი.

გაიდლაინი ასევე განკუთვნილია იმ სამთავრობო, თუ არასამთავრობო ორგანიზაციების სპეციალისტებისათვის, რომლებიც მუშაობენ პატიმრებთან, მიგრანტებთან, უსახლკაროებთან, მაღაროელებთან, საინექციო ნარკოტიკების მომხმარებლებთან.

**გაიდლაინის სამიზნე ჯგუფი**

გაიდლაინის სამიზნე ჯგუფს წარმოადგენენ აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის მქონე შემდეგი პირები:

* ტუბერკულოზით დაავადებულთან კონტაქტში მყოფი პირები;
* აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანები;
* ანტი-TNF მკურნალობაზე მყოფი პაციენტები;
* დიალიზზე მყოფი პაციენტები;
* პაციენტები, რომლებსაც ამზადებენ ორგანოს ან ჰემატოლოგიური ტრანსპლანაციისათვის;
* მაღაროელები;
* აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ჯანდაცვის მუშაკები;
* პატიმრები;
* მიგრანტები ტუბერკულოზის მაღალი ტვირთის ქვეყნებიდან;
* უსახლკაროები;
* საინექციო ნარკოტიკების მომხმარებლები.

**გაიდლაინის შემუშავების მეთოდოლოგია**

წინამდებარე გაიდლაინი მომზადებულია საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა, შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროს მიერ შემუშავებული მეთოდოლოგიის საფუძველზე.[[1]](#footnote-1) საერთაშორისო ექსპერტის მონაწილეობით ჩამოყალიბდა მულტიპროფესიული სამუშაო ჯგუფი, რომელმაც შეარჩია წყარო გაიდლაინები და დეტალურად იმსჯელა იქ წარმოდგენილი რეკომენდაციების ხარისხსა და საქართველოს პირობებში მათი დანერგვის შესაძლებლობებზე. დეტალურად იქნა განხილული წყარო დოკუმენტებში მოცემული სტატიების მიმოხილვის, თუ სხვადასხვა ტიპის კვლევების სტატისტიკური ანალიზის შედეგები.

**გაიდლაინის ძირითადი წყარო დოკუმენტები:**

* Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2011  
  (<http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf>).
* Guidelines for intensifed tuberculosis case-fnding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011  
  (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_ng.pdf>).
* Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and  
  middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf>).
* Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.  
  Second edition. Geneva: World Health Organization; 2014  
  (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf>).
* Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf>)
* Tuberculosis, European Respiratory Society (ERS) Monograph, 2018 <https://books.ersjournals.com/content/tuberculosis-9781849841009>
* How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis, First edition, 2018;

<http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2018/03/PE-Guide_English_V1_Mar2018-1.pdf>

* Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide, Sentinel Project on Pediatric DR-TB, Third edition, 2016; <http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2016/12/Field_Handbook_3rd-Ed-30-Nov2016.pdf>
* Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide, Sentinel Project on Pediatric DR-TB, Fourth edition, 2019; <http://www.stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/assets/documents/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf>
* Catalyzing Pediatric Tuberculosis Innovations (CaP TB): Short-course Treatment Regimens to Prevent TB: 3HP and 3RH, 2019; <https://unitaid.org/assets/Catalyzing-Pediatric-Tuberculosis-Innovations-CaP-TB.pdf>
* Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>).
* Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management  
  ISBN 978-92-4-155023-9; WHO, 2018; <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
* „ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მართვის გაიდლაინი“ 2020

<https://www.moh.gov.ge/uploads/guidelines/2020/06/23/521156bf5b650e5e5d3fb6a21a6a0650.pdf>

* WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment; WHO 2020

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>

* WHO Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment; WHO 2020

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>

**სიახლეები გაიდლაინის წინა ვერსიასთან შედარებით**

წინამდებარე გაიდლაინი „ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მართვის“ 2020 წლის თებერვალში მიღებული (23 ივნისი, N 01-283/ო ბრძანებით დამტკიცებული) გაიდლაინის (<https://www.moh.gov.ge/uploads/guidelines/2020/06/23/521156bf5b650e5e5d3fb6a21a6a0650.pdf>) განახლებული ვერსიაა. განახლების აუცილებლობა გაჩნდა მას შემდეგ, რაც ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციამ განაახლა და უფრო დეტალურად გაწერა ტუბერკულოზის პრევენციის მიდგომები და 2020 წლის მარტში ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ორი განახლებული წყარო დოკუმენტი გამოსცა (WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment; WHO 2020; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906>; WHO Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment; WHO 2020; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf> ).

„ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მართვის“ განახლებულ გაიდლაინში ლატენტური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ რეკომენდებულია ახალი 1HP, 3HR, 4R რეჟიმები, შესაბამისად სრულად განახლებულია პრევენციული მკურნალობის და მედიკამენტების დოზირების ქვეთავები. მოზრდილებთან არარეკომენდებულად აღარ ითვლება რიფაპენტინის და დოლუტეგრავირის ერთად დანიშვნა. ამასთანავე უფრო დეტალურად არის გაწერილი სხვადასხვა რისკ-ჯგუფში ტუბერკულოზის სკრინინგის, აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვის და პრევენციული მკურნალობის ინიცირების საფეხურები. დამატებულია პრევენციული მკურნალობის დასრულებულად შეფასების კრიტერიუმები. მეტად დეტალურად არის განხილული გვერდითი მოვლენების და სპეციალურ პოპულაციებში პრევენციული მკურნალობის მართვის თავისებურებები.

**მტკიცებულებების დონეები**

წინამდებარე გაიდლაინში რეკომენდაციების მტკიცებულებების ხარისხი შემდეგ ოთხ საფეხურად არის დაყოფილი:

|  |  |
| --- | --- |
| მტკიცებულების მაღალი ხარისხი | ინტერვენციის რეალური ეფექტის სიახლოვე მოსალოდნელ ეფექტთან მეტად სარწმუნოა |
| მტკიცებულების საშუალო ხარისხი | ინტერვენციის რეალური ეფექტის მოსალოდნელ ეფექტთან სიახლოვე სავარაუდოა, თუმცა არსებობს შესაძლებლობა, რომ მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება იყოს |
| მტკიცებულების დაბალი ხარისხი | ინტერვენციის მოსალოდნელი ეფექტის სარწმუნოობა შეზღუდულია; რეალური ეფექტი შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავებული იყოს |
| მტკიცებულების ძალიან დაბალი ხარისხი | ინტერვენციის მოსალოდნელი ეფექტის სარწმუნოობა ძალიან დაბალია; რეალური ეფექტი შეიძლება მნიშვნელოვნად განსხვავებული იყოს |

# ტერმინების განმარტება[[2]](#footnote-2)

**შემთხვევების აქტიური მოძიება:** ტუბერკულოზით დაავადებული პირების სისტემური სკრინინგის სინონიმია, თუმცა ჩვეულებრივ ის გულისხმობს სკრინინგს, რომელიც სამედიცინო დაწესებულების გარეთ ტარდება.

**ჩვილი:** <1 წლამდე ასაკობრივი ჯგუფი.

**ბავშვი:** 1-10 წლამდე ასაკობრივი ჯგუფი.

**მოზარდი:** 10-18 ასაკობრივი ჯგუფი.

**მოზრდილი:** >18 ასაკობრივი ჯგუფი.

**ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებული ტუბერკულოზი:** ტუბერკულოზი დიაგნოსტირებულია ბიოლოგიური (პათოლოგიური) მასალის მიკროსკოპული, კულტურალური ან ჯანმო-ს მიერ რეკომენდებული მოლეკულური ტესტით.

**ტუბერკულოზის ინდექს შემთხვევა (ინდექს-პაციენტი):** პირველადად გამოვლენილი „ახალი“ ან „წარსულში ნამკურნალები“ ტუბერკულოზით დაავადებული ნებისმიერი ასაკის პაციენტი, რომელთანაც ოჯახური ან მჭიდრო კონტაქტის პირობებში შესაძლოა სხვა პირების ექსპოზიცია მოხდეს. ინდექს-პაციენტი არის პირი, რომელზეც კონტაქტების გამოკვლევა კონცენტრირდება, თუმცა არ არის აუცილებელი ინდექს-პაციენტი პირველწყარო იყოს.

**კონტაქტი:** ნებისმიერი პირი, რომელიც ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთან კონტაქტის გამო ექსპოზიციას განიცდის.

**კონტაქტების გამოკვლევა:** სისტემური პროცესი, რომელიც ინდექს-პაციენტის კონტაქტებში და/ან ტუბერკულოზის ტრანსმისიის რისკის მქონე სხვა გარკვეულ არეებში ადრე არადიაგნოსტირებული ტუბერკულოზით დაავადებული და/ან ინფიცირებული პირების გამოვლენას გულისხმობს. კონტაქტების გამოკვლევა შემთხვევათა გამოვლენას, კლინიკურ შეფასებას და/ან ტესტირებას და შესაბამისი ტუბსაწინააღმდეგო (დადასტურებული აქტიური ტუბერკულოზის შემთხვევაში) ან ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობას (აქტიური ტუბერკულოზის არმქონე პირთათვის) გულისხმობს.

**ოჯახური კონტაქტი:** პირი, რომელსაც ინდექს-პაციენტის მიმდინარე მკურნალობის დაწყებამდე 3 თვის (90 დღის) განმავლობაში ინდექს-პაციენტთან ერთად ეძინა ერთი ან მეტი ღამე; ან ხშირად, ან დღის განმავლობაში ხანგრძლივად იზიარებდა ინდექს-პაციენტთან საერთო საცხოვრებელ სივრცეს.

**ახლო კონტაქტი**: პირი, რომელიც ინდექს-პაციენტის მიმდინარე მკურნალობის დაწყებამდე 3 თვის (90 დღის) განმავლობაში ინდექს-პაციენტთან ოჯახურ კონტაქტში არ იმყოფებოდა, მაგრამ იზიარებდა მასთან ისეთ დახურულ სივრცეებს, როგორიცაა სოციალური სახლი, სამუშაო/სასწავლო ადგილი ან დაწესებულება.

**ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექცია (LTBI):** მდგომარეობა, რომელიც განპირობებულია *Mycobacterium tuberculosis* ანტიგენით სტიმულირებული პერსისტირებადი იმუნური პასუხით, აქტიური ტუბერკულოზის კლინიკური მანიფესტაციის მტკიცებულებების გარეშე. ადამიანებში *M. tuberculosis* ინფექციის პირდაპირი დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტი არ არსებობს.ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მქონე პირებს ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომები ან ნიშნები არ აქვთ, მაგრამ აქვთ აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი. იმის გათვალისწინებით, რომ აქტიური ტუბერკულოზისაგან ძირითადი განმასხვავებელი დაავადების არარსებობაა და ასევე იმის გათვალისწინებით, რომ ინფექცია არ შეიძლება ყოველთვის განხილულ იქნას როგორც ლატენტური, ლატენტურ ტუბერკულოზურ ინფექციას ზოგჯერ მოიხსენიებენ როგორც მხოლოდ „ტუბერკულოზურ ინფექციას“.

**პრევენციული მკურნალობა:** მკურნალობა, რომლის შეთავაზება აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის მქონე პირებზე, ამ რისკის შემცირების მიზნით ხდება. მას ჩვეულებრივ ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობას ან პრევენციულ თერაპიას უწოდებენ.

**ტუბერკულოზის მაღალი ტრანსმისიის არეები:** არეები, სადაც მაღალია იმ პირთა სიხშირე, ვისთანაც ტუბერკულოზი გამოვლენილი ან დიაგნოსტირებული არ არის, ან სადაც ტუბერკულოზის ინფექციური ფორმით დაავადებულები არიან და მაღალია ტუბერკულოზის ტრანსმისიის რისკი. მეტად ინფექციურები არიან არანამკურნალები ან არაადექვატურად ნამკურნალები ტუბერკულოზით დაავადებული პირები. ტრანსმისიის რისკი იზრდება აეროზოლ-მაგენირირებელი პროცედურების და ტუბერკულოზის გაზრდილი მიმღებლობის პირთა შემთხვევაში.

**ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლები:** პირები, რომლებიც საზიანო, ან სახიფათო ფსიქოაქტიურ საშუალებებს იყენებენ, რამაც შესაძლოა უარყოფითი გავლენა იქონიოს მომხმარებლის ჯანმრთელობაზე, სოციალურ ცხოვრებაზე, რესურსებსა და სამართლებრივ მდგომარეობაზე.

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის პროგრამული მართვა (PMTPT):** მოიცავს სახელმწიფო და კერძო ჯანდაცვის სისტემის მუშაკთა და საზოგადოების კოორდინირებულ აქტივობას, რაც მიმართულია ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის გაფართოებისაკენ ყველა იმ პირისთვის, ვისაც ის სჭირდება.

**რისკ-ჯგუფი**: ნებისმიერ იმ პირთა ჯგუფი, ვისთანაც ტუბერკულოზის პრევალენტობა ან ინციდენტობა ზოგად პოპულაციასთან შედარებით ბევრად მაღალია.

**სისტემური სკრინინგი აქტიურ ტუბერკულოზზე:** წინასწარ განსაზღვრულ სამიზნე ჯგუფში ტუბერკულოზზე სავარაუდო პირთა სისტემური გამოვლენა ტესტირებით, ინსტრუმენტულ-ლაბორატორიული გამოკვლევით, ან სხვა პროცედურებით, რომელთა განხორციელება სწრაფად არის შესაძლებელი. სკრინინგით გამოვლენილი ტუბერკულოზზე სავარაუდო შემთხვევების დიაგნოსტიკა უნდა მოხდეს ერთი ან რამდენიმე დიაგნოსტიკური ტესტით და დამატებითი კლინიკური შეფასებით, რომელთაც ერთად მაღალი სიზუსტე ახასიათებთ.

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა (TPT):** მკურნალობა, რომელიც უნდა შევთავაზოთ პირებს, რომლებიც განიხილებიან, როგორც აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის მქონე პირები, რათა ეს რისკი შემცირდეს. შეიძლება ასევე იწოდებოდეს როგორც ტუბერკულოზური ინფექციის ან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის (LTBI) მკურნალობა.

**ტუბერკულოზი (TB):** დაავადება, რომელიც *M. tuberculosis-*ით ინფიცირებულ ზოგიერთ პირთან შეიძლება განვითარდეს. მას ახასიათებს ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომები და/ან ნიშნები, და ის განსხვავდება ტუბერკულოზური ინფექციისაგან, რომელიც ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომების და ნიშნების გარეშე მიმდინარეობს. მოცემულ დოკუმენტში ის მოხსენიებულია როგორც „აქტიური“ ტუბერკულოზი, ან „დაავადება“ და გამიჯნულია ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციისაგან (LTBI) ან ტუბერკულოზური ინფექციისაგან.

**არასაკმარისი წონა:** წონა არასაკმარისია თუ მოზრდილთა შემთხვევაში სხეულის მასის ინდექსი (BMI) <18.5-ია, <10 წლის ბავშვებთან კი ასოკობრივი წონის მაჩვენებელი < –2 z-ქულაა.

# შესავალი

მსოფლიო მოსახლეობის ერთი მეოთხედი სავარაუდოდ ინფიცირებულია ტუბერკულოზის გამომწვევი მიკობაქტერიით (M. tuberculosis) (1,2)**.** ინფიცირების შემდეგ აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი რამდენიმე ფაქტორზეა დამოკიდებული, რომელთაგანაც ყველაზე მნიშვნელოვანი იმუნოსუპრესიაა (იხ. N1).(3) ინფიცირებულ პირთა აბსოლუტურ უმრავლესობას ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი ნიშნები და სიმპტომები არ აქვთ და გადამდებლობის თვალსაზრისით ეპიდემიოლოგიურად საშიშნი არ არიან, თუმცა მათთან მაღალია იმის რისკი, რომ ინფიცირება დაავადებაში პროგრესირდეს და ინფექციის ტრანსმისიის თვალსაზრისით საშიშნი გახდნენ. საშუალოდ, ცხოვრების მანძილზე აქტიური ტუბერკულოზი ინფიცირებულ პირთა დაახლოებით 5-10%-თან ვითარდება. უმეტესობასთან ეს საწყისი ინფიცირებიდან პირველი ხუთი წლის განმავლობაში ხდება (4). კვლევებით გამოვლინდა, რომ იმ პირთა შორის, ვისთანაც აქტიური ტუბერკულოზი კონტაქტის შედეგად ვითარდება, ინდექს პაციენტის დიაგნოსტიკიდან პირველი ერთი წლის განმავლობაში ეს დაახლოებით 75%-თან, ორი წლის განმავლობაში კი 97%-თან ხდება (5). დაბალი ტვირთის ქვეყნებში მოლეკულურ ტიპირებაზე დაყრდნობით ჩატარებული კვლევებით ასევე გამოვლინდა, რომ ინფიცირებიდან ერთი, ორი და ხუთი წლის განმავლობაში დაავადების განვითარების ალბათობა შესაბამისად 45%, 62% და 83% -ია (6).

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა არჩევითად იმ პოპულაციურ ჯგუფებს უნდა ჩაუტარდეთ, ვისთანაც აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი მაღალია და ვინც ამ მკურნალობიდან მეტ სარგებელს მიიღებს. ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის პროგრამული მართვის ფარგლებში ტუბერკულოზის განვითარების რისკის მქონე პოპულაციები ქვეყანაში ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის და ტრანსმისიის ტიპის გათვალისწინებით უნდა შეირჩეს ისე, რომ მკურნალობა გრძელვადიან დაცვას უზრუნველყოფდეს. შესაბამისად, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის პროგრამული მართვის ძირითადი კომპონენტი ყოვლისმომცველი ინდივიდუალური კლინიკური შეფასება უნდა იყოს, რომლის დროსაც ინდივიდის დონეზე დაცული იქნება ბალანსი რისკებსა და სარგებელს შორის. აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებს (PLHIV), კონტაქტებს და იმუნოსუპრესიულ მდგომარეობაში მყოფ პირებს ტუბერკულოზით დაავადების მაღალი რისკი აქვთ და, შესაბამისად, იმ პრიორიტეტულ ჯგუფს მიეკუთვნებიან, ვისთანაც ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა (TPT) უნდა ჩატარდეს.

ტუბერკულოზური ინფექციის დღეს ხელმისაწვდომი ბიომარკერები და ტესტები წარსულის და ახლანდელი ინფიცირების დიფერენცირებას ვერ ახდენს. დაინიშნოს თუ არა დაავადების განვითარების მაღალი რისკის პირებთან/ჯგუფებთან პრევენციული მკურნალობა, აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვაზეა დამოკიდებული, ტუბერკულოზური ინფექციის არსებობის გამოსავლენი ტესტი კი ხელმისაწვდომობის პირობებში მხოლოდ გადაწყვეტილების მიღებაში გვეხმარება.

**სქემა N1.**



* მიუხედავად იმისა, რომ ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის სერვისები გლობალურად ფართოვდება, რისკის მქონე პირებისთვის მათთან ხელმისაწვდომობა დაბალი რჩება. 2018 წლის მონაცემებით, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა (TPT) დაახლოებით 1.8 მილიონ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანს (PLHIV), 350 000 ხუთ წლამდე ასაკის ბავშვს და 80 000 ხუთი და მეტი ასაკის პირს ჩაუტარდა (7), ანუ კონტაქტებთან პრევენციული მკურნალობის მაჩვენებელი დაბალია და გაუმჯობესებას საჭიროებს. 2018 წელს დასახული გლობალური გეგმის მიხედვით 2022 წლისთვის პრევენციული მკურნალობა 30 მილიონ ადამიანს (8), მათგან 6 მილიონ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანს, 4 მილიონ ხუთ წლამდე კონტაქტში მყოფ ბავშვს და 20 მილიონ სხვა ოჯახურ კონტაქტს უნდა ჩაუტარდეს.

# ძირითადი რეკომენდაციები

## რისკის მქონე პოპულაციის იდენტიფიცირება ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირებისა და მკურნალობისათვის

### აივ ინფექციით მცხოვრები ჩვილები, ბავშვები, მოზარდები და მოზრდილები

* აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზარდებს და მოზრდილებს, რომლებთანაც აქტიური ტუბერკულოზი ნაკლებად სავარაუდოა, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ როგორც აივ მოვლის პაკეტის ნაწილი. მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე (ART) მყოფ პირებსაც, ორსულებსაც და წარსულში ტუბერკულოზის გამო ნამკურნალებ პირებსაც იმუნოსუპრესიის ხარისხის მიუხედავად და იმ შემთხვევაშიც კი თუ ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირება ხელმისაწვდომი არ არის.
* 12 თვემდე ასაკის აივ ინფექციით მცხოვრებ ჩვილებს, რომლებიც ტუბერკულოზით დაავადებულ პირთან კონტაქტში იმყოფებიან და რომლებთანაც შესაბამისი კლინიკური შეფასებით ან გაიდლაინზე დაყრდნობით აქტიური ტუბერკულოზი ნაკლებად სავარაუდოა, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ.
* ≥ 12 თვის ასაკის აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებს, რომლებთანაც შესაბამისი კლინიკური შეფასებით ან გაიდლაინზე დაყრდნობით აქტიური ტუბერკულოზი ნაკლებად სავარაუდოა, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა შეთავაზებულ უნდა იქნას როგორც აივ პრევენციის და მოვლის პაკეტის ნაწილი, იმის მიუხედავად არის თუ არა ტუბერკულოზით დაავადებულთან კონტაქტი.
* ყველა აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვს, რომელთანაც წარმატებით არის დასრულებული აქტიური ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მკურნალობა, კონსილიუმის გადაწყვეტილებით დამატებით შეიძლება დაენიშნოს ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა.
* აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობა ერთხელ უნდა ჩატარდეს, თუმცა შემდგომი სკრინინგი ტუბერკულოზის სიმპტომების (მიმდინარე ხველა, ტემპერატურული რეაქცია, წონაში კლება, ღამის ოფლიანობა) მიხედვით აივ/შიდსის სპეციალისტთან ყოველ გეგმიურ ვიზიტზე უნდა განხორციელდეს.

**მტკიცებულებების შეჯამება**

ანტირეტროვირუსული მკურნალობის ხელმისაწვდომობის თვალსაზრისით მიღწეული პროგრესის მიუხედავად, მსოფლიოში შიდსთან ასოცირებული სიკვდილის ყველაზე ხშირი მიზეზი ტუბერკულოზია (16). მაგალითად 2018 წელს ტუბერკულოზი 251 000 აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანის სიკვდილის მიზეზი გახდა, რამაც ყველა გარდაცვლილი აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანის ერთი მესამედი შეადგინა. მსოფლიოს მასშტაბით აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ტუბერკულოზის განვითარების რისკი 21-ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე აივ ნეგატიურებთან [95% CI-16;27] (12).

8587 აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანების მონაცემების შემცველი 12 რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევის სისტემურმა მიმოხილვამ (17) აჩვენა, რომ პრევენციული მკურნალობა აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკს 33%-ით ამცირებს (RR-0.67; 95% CI-0.51;0.87). TST-ის დადებითი შედეგის მქონე (მანტუ დადებით) პირებთან პრევენციული მკურნალობით აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის შემცირების მაჩვენებელი 64%-მდე გაიზარდა (RR-0.36; 95% CI- 0.22; 0.61). თუმცა იგივე რისკის 14%-ით შემცირება კანის ტუბერკულინური სინჯის უარყოფითი (RR-0.86; 95% CI - 0.59; 1.26), ან უცნობი შედეგის მქონე პირებთან (RR-0.86, 95% CI-0.48; 1.52) სტატისტიკურად არასარწმუნო იყო. გასათვალისწინებელია, რომ კვლევები, რომლებიც მიმოხილვაში მოხვდნენ, ანტირეტროვირუსული მკურნალობის ხელმისაწვდომობის უზრუნველყოფამდე ჩატარდა, შესაბამისად ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პირებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობის ეფექტურობის შესახებ ადრინდელზე მეტი მტკიცებულება არ გვაქვს. 1329 აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანების მონაცემებზე ჩატარებულმა ორმაგად ბრმა, რანდომიზებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ TST ან IGRA-ს უარყოფითი შედეგის მქონე ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფი პირები იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობით (IPT) უფრო მეტ სარგებელს იღებდნენ, ვიდრე პირები, რომელთა TST ან IGRA ტესტი დადებითი იყო (18). 2056 აივ ინფექციით მცხოვრები პირის მონაცემებზე ჩატარებულმა რანდომიზებულმა, კონტროლირებადმა (19) და მიდევნებითმა კვლევამ (20) აჩვენა, რომ ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პირებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციულ მკურნალობას ტუბერკულოზის ინციდენტობის და სიკვდილიანობის შემცირების თვალსაზრისით დამატებითი სარგებელი აქვს, ამასთან დაცვითი ეფექტი 5 წლის განმავლობაში გრძელდება (20).

სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ სამხრეთ აფრიკაში ჩატარებული კვლევის მიხედვით აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებში იზონიაზიდის 6 თვიანმა კურსმა საგრძნობლად შეამცირა სიკვდილობის მაჩვენებელი და დაიცვა ბავშვები აქტიური ტუბერკულოზის განვითარებისაგან (25). მაშინ როცა მეორე რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევის მიხედვით 3-4 თვის ასაკში აივ დიაგნოსტირებულ და ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ ჩვილებში, რომელთაც ტუბერკულოზით დაავადებულ პირთან კონტაქტი არ აღენიშნებოდათ, პრევენციულმა მკურნალობამ სარგებელი არ აჩვენა. ჩვილებთან ასევე უზრუნველყოფილი იყო ტუბერკულოზთან და აივთან ახალი ექსპოზიციის ყოველთვიური მონიტორინგი (26). ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ 167 ბავშვთან ჩატარებული კვლევის მიხედვით პრევენციულ მკურნალობაზე მყოფთა შორის ტუბერკულოზის ინციდენტობა მეტად შემცირდა, ვიდრე პრევენციულ მკურნალობაზე არმყოფებთან, თუმცა ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნო არ იყო (RR-0.51; 95% CI - 0.15;1.75) (27). პრევენციული მკურნალობის დამატებითი დამცავი ეფექტი ასევე დადასტურდა ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ ბავშვებზე ჩატარებული კოჰორტული კვლევით (28).

**რეკომენდაციის დასაბუთება**

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრებმა განიხილეს სისტემური მიმოხილვის მტკიცებულებები და იდენტიფიცირებული თითოეული რისკ ჯგუფის შემთხვევაში დეტალურად იმსჯელეს ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევალენტობაზე, აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკზე და აქტიური ტუბერკულოზის ინციდენტობაზე ზოგად პოპულაციასთან შედარებით. დასკვნის სახით ჩამოყალიბდა, რომ აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებში ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სისტემური ტესტირების და მკურნალობის მკაფიო სარგებელი მტკიცებულებებით დასტურდება. პრევენციული მკურნალობა აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზრდილებს და მოზარდებს მათი იმუნური სტატუსის და ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე ყოფნის მიუხედავად უნდა ჩაუტარდეთ, ამასთან არსებობს მტკიცებულება იმის თაობაზე, რომ ანტირეტროვირუსულ თერაპიასთან ერთად ჩატარებულ პრევენციულ მკურნალობას დამატებითი დამცავი ეფექტი აქვს. ანტირეტროვირუსული მკურნალობის ხელმისაწვდომობამდე ჩატარებული კვლევების სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ ტუბერკულოზის მაღალი ინციდენტობის ქვეყნებში აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან აქტიური ტუბერკულოზის წარმატებული მკურნალობის დასრულებისთანავე პრევენციული მკურნალობის ჩატარება ღირებულია (21). შესაბამისად ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობა რეკომენდებულია წარსულში ნამკურნალები ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტებისათვისაც. მტკიცებულებების არარსებობის მიუხედავად ეს რეკომენდაცია წარსულში მულტი- ან ექსტენსიურად რეზისტენტული ტუბერკულოზის გამო ნამკურნალებ ან კომბინაციაში ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებსაც შეეხება.

აივ ინფექციით მცხოვრები ორსული ქალები ტუბერკულოზით დაავადების რისკის ქვეშ არიან, რასაც როგორც დედისთვის ისე ჩანასახისთვის შეიძლება მძიმე შედეგები მოჰყვეს (22). შესაბამისად აივ ინფექციით მცხოვრებ ორსულ ქალებთან პრევენციულ მკურნალობაზე უარი არ უნდა ვთქვათ, მით უმეტეს, რომ იზონიაზიდი და რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტები, რომლებიც პრევენციული მკურნალობისას ყველაზე ხშირად გამოიყენება, ორსულთათვის უსაფრთხოა (23). რაც შეეხება პრევენციული მკურნალობის დაწყების საუკეთესო დროის შერჩევას, ამისთვის დღევანდელი მიდგომით კლინიკური გადაწყვეტილებაა საჭირო, რეკომენდაცია კი ამის თაობაზე წინამდებარე გაიდლაინში ჩამოყალიბებული არ არის.

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრების გადაწყვეტილებით აივ ინფექციით მცხოვრებ 12 თვემდე ასაკის ჩვილებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობა რეკომენდებულია მხოლოდ ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთან კონტაქტის შემთხვევაში თუ თავად ჩვილთან აქტიური ტუბერკულოზი შესაბამისი კვლევებით გამორიცხულია. ეს რეკომენდაცია ამ ჯგუფში პრევენციული მკურნალობით მიღებული სარგებლის შესახებ შეზღუდული მონაცემების გამო ჩამოყალიბდა. მტკიცებულებების დაბალი ხარისხის მიუხედავად გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრები მკაცრ რეკომენდაციას იძლევიან >12 თვის აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებთან ჩატარდეს ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა. გადაწყვეტილება მოზრდილებში პრევენციული მკურნალობით მიღებული გამოკვეთილი სარგებლის და აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების მაღალი რისკის გათვალისწინებით იქნა მიღებული.

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრების მიერ გამოიკვეთა, რომ მართალია ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ ბავშვებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობის ეფექტურობის შესახებ მონაცემები შეზღუდულია, ბიოლოგიური თვალსაზრისით ამ ორი მკურნალობის თანდართვა სავსებით დამაჯერებელია, მით უმეტეს, რომ არსებობს მტკიცებულება ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ მოზრდილებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობის დამატებითი ეფექტის შესახებ. შესაბამისად, პრევენციული მკურნალობა ბავშვებისათვის რეკომენდებულია იმის მიუხედავად იმყოფებიან თუ არა ისინი ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე.

აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებთან ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის დასრულების შემდეგ ჩატარებული პრევენციული მკურნალობის შესახებ მტკიცებულებები არ არსებობს, თუმცა მოზრდილების მსგავსად ბავშვები, რომლებიც რეინფექციის და ტუბერკულოზით კვლავ დაავადების რისკის ქვეშ იმყოფებიან, ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობის შემდგომი პრევენციული მკურნალობით სარგებელს მიიღებენ. ამ მოსაზრების საფუძველზე გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი იძლევა პირობით რეკომენდაციას ყველა აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვს, რომელსაც ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობა წარმატებით ჩაუტარდა და ცხოვრობს ტუბერკულოზის მაღალი ინციდენტობის, პრევალენტობის და ტრანსმისიის პირობებში ჩაუტარდეს პრევენციული მკურნალობა. კონსილიუმის გადაწყვეტილების საფუძველზე პრევენციული მკურნალობა შეიძლება დაიწყოს დაუყოვნებლივ, ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტის ბოლო დოზის მიღებისთანავე, ან მოგვიანებით.

ინფორმაცია აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის დიაგნოსტიკის და მკურნალობის შესახებ შეჯამებულია ცხრილში N5.

### ტუბერკულოზით დაავადებულთა ახლო კონტაქტები

* ლატენტურ ტუბერკულოზზე სკრინინგი უნდა ჩაუტარდეს ყველა ახლო კონტაქტს (ოჯახურ კონტაქტებს და რისკის მქონე სხვა ახლო კონტაქტებს, როგორებიც შეიძლება იყვნენ სკოლის, საბავშვო ბაღის, საპატიმროს და სხვა კონტაქტები) თუ ინდექს-პაციენტი ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებული ან კლინიკურად დიაგნოსტირებული ფილტვის ან ფილტვგარეშე ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტია, რომელთანაც ტუბერკულოზის დიაგნოზი დაისვა/შესაბამისი ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობა ბოლო 90 დღის პერიოდში დაიწყო.
* <5 წლის ბავშვებს, რომელთაც კონტაქტი აქვთ ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებულ ან კლინიკურად დიაგნოსტირებულ ფილტვის ან ფილტვგრეშე ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთან და ვისთანაც შესაბამისი კლინიკური შეფასებით ან გაიდლაინზე დაყრდნობით აქტიური ტუბერკულოზი გამოირიცხება, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ, იმ შემთხვევაშიც კი თუ LTBI ტესტირება ხელმისაწვდომი არ არის.
* ≥5 წლის ბავშვებს, მოზარდებს და მოზრდილებს, რომელთაც კონტაქტი აქვთ ბაქტერიოლოგიურად დადასტურებულ ან კლინიკურად დიაგნოსტირებულ ფილტვის ან ფილტვგარეშე ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთან და ვისთანაც შესაბამისი კლინიკური შეფასებით ან გაიდლაინზე დაყრდნობით აქტიური ტუბერკულოზი გამოირიცხება, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა შეიძლება ჩატარდეს.
* მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებთან ოჯახურ კონტაქტში მყოფ მაღალი რისკის მქონე გარკვეულ პირებთან პრევენციული მკურნალობა ინდივიდუალური რისკების შეფასების, ინდექს პაციენტის DST პროფილის და კლინიკური გადაწყვეტილების საფუძველზე შეიძლება იქნას განხილული.
* კონტაქტებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობა ერთხელ უნდა ჩატარდეს, თუმცა მკურნალობის შემდგომი 2 წლის განმავლობაში სკრინინგი წელიწადში ერთხელ უნდა განხორციელდეს.

**მტკიცებულებების შეჯამება**

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრებმა ჯანმო-ს წინა გაიდლაინებში გამოყენებული სისტემური მიმოხილვა (9, 10) ტუბერკულოზის მაღალი ინციდენტობის მქონე ქვეყნების ოჯახურ კონტაქტებზე ფოკუსირებით განაახლეს. მიმოხილვის მიზანი ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის, ინფიცირებულებთან განვითარებული აქტიური ტუბერკულოზის და ოჯახურ კონტაქტებში აქტიური ტუბერკულოზის კუმულაციური პრევალენტობის განსაზღვრა იყო. განახლებულ მიმოხილვას 2014-2016 წლებში გამოცემული 19 სტატიის მონაცემები დაემატა.

მიმოხილვამ აჩვენა, რომ ბავშვებში, >15 წლის მოზარდებში და მოზრდილებში ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევალენტობა უფრო მაღალია, ვიდრე <5 წლამდე ბავშვებთან, ვისთანაც აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი ძალიან მაღალია. აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი უფრო დაბალი იყო 5-15 ასაკში (RR - 0.28; 95% CI - 0.12;0.65, 4 კვლევის მონაცემით) და >15 წლის (RR - 0.22, 95% CI - 0.08;0.60, 3 კვლევის მონაცემით) ასაკობრივ ჯგუფებში, ვიდრე ოჯახურ კონტაქტში მყოფ < 5 წლამდე ბავშვებთან. ასაკის და ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სტატუსის მიუხედავად, ოჯახურ კონტაქტში მყოფ ყველა პირთან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში (იხ. ცხრილი N1).

**ცხრილი N1.** აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების სავარაუდო რისკი ოჯახურ კონტაქტში მყოფ პირებთან ზოგად პოპულაციასთან შედარებით ასაკის და საწყისი ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სტატუსის მიხედვით

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ასაკი (წლებში)** | **საწყის ეტაპზე LTBI დადებითი** | | | | **საწყისი LTBI სტატუსის მიუხედავად** | | | |
| **მიდევნების**  **<12 თვის პერიოდი** | | **მიდევნების**  **<24 თვის პერიოდი** | | **მიდევნების**  **<12 თვის პერიოდი** | | **მიდევნების**  **<24 თვის პერიოდი** | |
| **კვლევის რაოდენობა** | **RR**  **(რისკთა თანაფარდობა)** | **კვლევის რაოდენობა** | **RR**  **(რისკთა თანაფარდობა)** | **კვლევის რაოდენობა** | **RR**  **(რისკთა თანაფარდობა)** | **კვლევის რაოდენობა** | **RR**  **(რისკთა თანაფარდობა)** |
| **ზოგადი პოპულაცია** | \_ | 1.0 | \_ | 1.0 | \_ | 1.0 | \_ | 1.0 |
| **0-4** | 2 | 24.3 (0.73–811.0) | 3 | 22.9  (7.7–68.6) | 3 | 25.9  (16.9–39.7) | 5 | 14.8  (9.8–22.3) |
| **5-14** | 2 | 27.1  (17.5–54.1) | 3 | 8.2  (2.3–29.4) | 3 | 24.1 (16.9–34.4) | 5 | 6.3  (2.9–13.7) |
| **≥15** | 1 | 30.7 (17.5–54.1) | 2 | 13.4  (9.5–18.8) | 1 | 24.7  (14.2–43.0) | 3 | 11.7  (7.6–18.0) |

**რეკომენდაციების დასაბუთება**

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრების მიერ გამოიკვეთა, რომ ჩვილებს და <5 წლამდე ბავშვებს ტუბერკულოზის განვითარების გაცილებით მეტი რისკი აქვთ. ამასთანავე მცირეწლოვან ბავშვებთან დაავადება შეიძლება სწრაფად განვითარდეს და მათთან დაავადების მწვავე და დისემინირებული ფორმების განვითარების რისკი ყველაზე მაღალია. შესაბამისად გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის მიუხედავად, <5 წლამდე ასაკის კონტაქტში მყოფ ბავშვებში პრევენციული მკურნალობის მკაცრ რეკომენდაციას იძლევა, ოღონდ მხოლოდ აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვის შემდეგ და ის მაშინაც უნდა ჩატარდეს, თუ LTBI ტესტირება ხელმისაწვდომი არ არის. პრევენციული მკურნალობა ასევე განხილული უნდა იყოს სხვა ასაკობრივი ჯგუფის კონტაქტებთან. გადაწყვეტილება პრევენციული მკურნალობის სარგებელსა და ზიანს შორის ბალანსის გათვალისწინებით უნდა იქნას მიღებული.

ჯანმო ასევე იძლევა რეკომენდაციას პრევენციული მკურნალობა განხილულ იქნას მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებთან ოჯახურ კონტაქტში მყოფი პირებისათვის (ასეთები შეიძლება იყვნენ ბავშვები, იმუნოთერაპიაზე მყოფი პირები და აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანები), ვინაიდან ხელმისაწვდომი მტკიცებულებები ადასტურებენ, რომ ამით მიღებული სარგებელი ზიანს აღემატება *(12).* გადაწყვეტილება მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის (MDR-TB) კონტაქტების პრევენციული მკურნალობის შესახებ, როგორც სამკურნალო პირთა, ისე რეჟიმის შერჩევის თვალსაზრისით, ინდივიდუალურად უნდა იქნას მიღებული. თუ ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა (TPT) მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით (MDR-TB) დაავადებულ პაციენტთან კონტაქტის გამო ლევოფლოქსაცინით ტარდება, მნიშვნელოვანია აქტიური ტუბერკულოზი მაქსიმალურად იყოს გამორიცხული, რათა მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი ლევოფლოქსაცინისადმი რეზისტენტობის განვითარების რისკი იმ შემთხვევაში თუ მომავალში მისი დანიშვნა MDR-TB -ის სამკურნალოდ გახდება საჭირო. იმის მიუხედავად ჩატარდება თუ არა MDR-TB კონტაქტთან TPT, ექსპოზიციიდან სულ მცირე 2 წლის მანძილზე ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელ ნიშნებზე ახლო, კლინიკური დაკვირვებაა საჭირო.

### აივ ნეგატიური რისკ-ჯგუფები

* ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სისტემატიური ტესტირება და პრევენციული მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ ანტი-TNF მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებს; დიალიზზე მყოფ პაციენტებს; პაციენტებს, რომლებსაც ამზადებენ ორგანოს ტრანსპლანტაციისათვის, მაღაროელებს, პატიმრებს, მიგრანტებს, უსახლკაროებს, საინექციო ნარკოტიკების მომხმარებლებს და ტუბერკულოზის მაღალი რისკის მქონე ჯანდაცვის მუშაკებს.
* ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სისტემატიური ტესტირება რეკომენდებული არ არის დიაბეტით დაავადებულებისათვის; ალკოჰოლის ჭარბი მომხმარებლებისათვის; თამბაქოს მომხმარებლებისათვის და ნორმაზე დაბალი წონის მქონე პირებისათვის, თუ ისინი ზევით მოცემული რომელიმე რეკომენდაციის შესაბამის ჯგუფს არ მიეკუთვნებიან.

**მტკიცებულებების შეჯამება**

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრებმა სამი სისტემური მიმოხილვა გააანალიზეს, რათა ის რისკ-ჯგუფები განესაზღვრათ, რომლებთანაც ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირება და მკურნალობა უნდა ჩატარდეს (9, 10). მტკიცებულება ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევალენტობის, ინფიცირებიდან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის და აქტიური ტუბერკულოზის ინციდენტობის ზრდის შესახებ შემდეგ 15 რისკ-ჯგუფთან გამოვლინდა: კონტაქტში მყოფ ბავშვებთან და მოზარდებთან; ჯანდაცვის მუშაკებთან და მედიკოს სტუდენტებთან; აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან; დიალიზზე მყოფ პირებთან; მიგრანტებთან ტუბერკულოზის მაღალი ტვირთის ქვეყნებიდან; ანტი- TNF მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან; საინექციო ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლებთან; პატიმრებთან; უსახლკაროებთან; პაციენტებთან ორგანოს ან ჰემატოლოგიური ტრანსპლანტაციით; სილიკოზით დაავადებულ პირებთან; ალკოჰოლის ჭარბად მომხმარებლებთან; თამბაქოს მომხმარებლებთან და წონის დეფიციტის მქონე პირებთან. ამ 15 რისკ-ჯგუფიდან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების გაზრდილი რისკი შემდეგ 4 რისკ-ჯგუფთან დაფიქსირდა: აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან; კონტაქტში მყოფ ბავშვებთან და მოზარდებთან; დიალიზზე მყოფ და წონის დეფიციტის მქონე პირებთან.

**რეკომენდაციების დასაბუთება**

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრების მიერ გამოიკვეთა, რომ ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის მიუხედავად, ანტი- TNF მკურნალობაზე და დიალიზზე მყოფი პაციენტები; ორგანოს ან ტრანსპლანტაციისთვის მომზადებული და სილიკოზის მქონე პაციენტები ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირებით და მკურნალობით სარგებელს იღებენ, ვინაიდან მათთან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი გაზრდილია. გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფმა, მტკიცებულებების ძალიან დაბალი ხარისხის მიუხედავად, გამოკვეთილ რისკ-ჯგუფებთან დაკავშირებით მკაცრი რეკომენდაცია ჩამოაყალიბა, ვინაიდან მათთან ჩატარებული პრევენციული მკურნალობით მიღებული სარგებელი აჭარბებს პოტენციურ ზიანს.

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის დასკვნით ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სისტემური ტესტირებით და მკურნალობით მიღებული სარგებელი პოტენციურ ზიანს შესაძლოა ვერ აჭარბებდეს შემდეგ ჯგუფებთან: ჯანდაცვის მუშაკებთან; მიგრანტებთან ტუბერკულოზის მაღალი ტვირთის ქვეყნებიდან; პატიმრებთან; უსახლკაროებთან და საინექციო ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლებთან. გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრების დასტურით სარგებელი ზიანს უფრო მეტად ტუბერკულოზის დაბალი ინციდენტობის ქვეყნებში აჭარბებს, ვიდრე მაღალი ინციდენტობის ქვეყნებში, სადაც ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობა უფრო რთულია, ტრანსმისიის და რეინფექციის რისკი კი უფრო მაღალი. გადაწყვეტილება ამ რისკ-ჯგუფებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სისტემატიური ტესტირების და მკურნალობის შესახებ ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის, ჯანდაცვის სტრუქტურის და რესურსების ხელმისაწვდომობის გათვალისწინებით უნდა იქნას მიღებული. პრიორიტეტი ტუბერკულოზით ახლად ინფიცირებულ პირებს უნდა მიენიჭოთ, რაც ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირების (IGRA ან TST) უარყოფითი შედეგის დადებითად შეცვლით იქნება დადასტურებული. გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის გადაწყვეტილებით პრიორიტეტი ასევე უნდა მიენიჭოს პირებს, რომლებიც ტუბერკულოზის მაღალიდან დაბალი ტვირთის ქვეყნებში მიგრირებენ. გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრები ხაზს უსვამენ, რომ ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტის დადებითი შედეგი ან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა მიგრაციის პროცესზე, პროცედურაზე და მიგრანტთა სტატუსზე გავლენას არ უნდა ახდენდეს.

დიაბეტით დაავადებულ პირებთან, ალკოჰოლის ჭარბად მომხმარებლებთან, თამბაქოს მომხმარებლებთან და წონის დეფიციტის მქონე პირებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირების და მკურნალობის სარგებლის და ზიანის შესახებ კლინიკური მონაცემები არასაკმარისია. ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის მიუხედავად, ამ ჯგუფებში ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის სისტემატიური, რუტინული ტესტირებით და მკურნალობით მიღებული სარგებელი ზიანს არ აჭარბებს, თუ ეს ჯგუფები ზევით განხილული სხვა რეკომენდაციების სამიზნე ჯგუფში ვერ ხვდებიან.

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრები ადასტურებენ, რომ მნიშვნელოვანია რისკების და ლოკალური, თუ ნაციონალური მდგომარეობის (ეპიდემიოლოგიური სიტუაციის, რესურსების ხელმისაწვდომობის) გათვალისწინებით რისკ-ჯგუფებიდან პრიორიტეტული ჯგუფების გამოყოფა. ისეთი ჯგუფები, როგორიცაა: ჯანდაცვის მუშაკები (მათ შორის მედიკოსი სტუდენტები), პატიმრები (და საპატიმროს თანამშრომლები), მიგრანტები ტუბერკულოზის მაღალი ინციდენტობის ქვეყნებიდან, უსახლკაროები და საინექციო ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლები, ტუბერკულოზის ტრანსმისიის მაღალი რისკის შემთხვევაში განსაკუთრებულ ყურადღებას მოითხოვენ, რათა რეინფექციამ მკურნალობით მიღებულ სარგებელზე გავლენა არ იქონიოს.

## აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვა პრევენციული მკურნალობის დაწყებამდე

* აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზრდილებს და მოზარდებს ტუბერკულოზზე სკრინინგი კლინიკური ალგორითმის მიხედვით უნდა ჩაუტარდეთ. მათთან, ვისთანაც არცერთი სიმპტომი - ხველა, ტემპერატურული რეაქცია, წონაში კლება, ღამის ოფლიანობა - არ აღინიშნება, აქტიური ტუბერკულოზი ნაკლებად სავარაუდოა და მათ ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა ART სტატუსის მიუხედავად უნდა ჩაუტარდეთ.
* აივ ინფექციით მცხოვრები მოზრდილი და მოზარდი, ვისთანაც კლინიკური ალგორითმის მიხედვით ტუბერკულოზზე სკრინინგის შედეგად რომელიმე სიმპტომი - ხველა, ტემპერატურული რეაქცია, წონაში კლება ან ღამის ოფლიანობა - გამოვლინდება, შეიძლება აქტიური ტუბერკულოზით იყოს ავად. შესაბამისად ის გამოკვლეული უნდა იყოს ტუბერკულოზზე და სხვა დაავადებაზე, რომელიც იგივე სიმპტომებით მიმდინარეობს.
* აივ ინფექციით მცხოვრებ ჩვილებს და ბავშვებს, რომლებიც წონაში არასაკმარისად იმატებენ, აქვთ ტემპერატურული რეაქცია ან მიმდინარე ხველა, ან ანამნეზში ფიქსირდება კონტაქტი ტუბერკულოზით დაავადებულ პირთან, უნდა ჩაუტარდეთ გამოკვლევები ტუბერკულოზზე და იგივე სიმპტომებით მიმდინარე სხვა დაავადებებზე. შესაბამისი კლინიკური შეფასებით ან გაიდლაინზე დაყრდნობით აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვის შემთხვევაში ბავშვთან ასაკის მიუხედავად ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობა უნდა ჩატარდეს.
* აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად გულმკერდის რენტგენოგრაფია უნდა ჩატარდეს. ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი არცერთი სიმპტომის არარსებობა და/ან რადიოლოგიური კვლევით პათოლოგიური ჩრდილის არარსებობა ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობის დაწყებამდე შეიძლება გამოყენებული იქნას აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად აივ პოზიტიურ პირებთან, აივ-ნეგატიურ ≥5 წლის კონტაქტებთან და აივ-ნეგატიურ სხვა რისკ-ჯგუფებთან.

**მტკიცებულებების შეჯამება**

პრევენციული მკურნალობის დაწყებამდე აქტიური ტუბერკულოზი უნდა გამოირიცხოს. 2011 წელს ჯანმო-მ პაციენტთა ინდივიდულური მონაცემების სისტემური მიმოხილვა და მეტა-ანალიზი ჩაატარა, რის საფუძველზეც აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად სიმპტომებზე (მიმდინარე ხველა, წონაში კლება, ღამის ოფლიანობა და ტემპერატურული რეაქცია) დაფუძნებული სკრინინგის რეკომენდაცია შემოგვთავაზა. მიმოხილვამ აჩვენა, რომ ტუბერკულოზის 5%-იანი პრევალენტობის პირობებში სიმპტომების მიხედვით სკრინინგის სენსიტიურობა 79%, სპეციფიურობა 50%, ნეგატიური pv კი 97.7%-ია. კვლევაში ჩართული აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანთა უმეტესობა ანტირეტროვირუსულ მკურნალობას არ იღებდა (30).

ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ და არმყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებთან 4 სიმპტომის მიხედვით ტუბერკულოზის სკრინინგის მეთოდის შესაფასებლად 17 კვლევის მონაცემები გაანალიზდა. ანალიზმა აჩვენა, რომ ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებთან 4 სიმპტომით ტუბერკულოზის სკრინინგის სენსიტიურობა 51.0% (95% CI - 28.4;73.2), სპეციფიურობა კი 70.7% (95% CI - 47.7;86.4) იყო; ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე არმყოფ აივინფიცირებულებთან 4 სიმპტომით ტუბერკულოზის სკრინინგის სენსიტიურობა 89.3% (95% CI - 82.6;93.6), სპეციფიურობა კი 27.2% (95% CI - 17.3;40.0). იყო. ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან სიმპტომებზე დამატებით გულმკერდის რენტგენოგრაფიით სკრინინგის შესაფასებლად ორი კვლევა ჩატარდა. შედეგად გამოვლინდა, რომ ცალკე აღებული სიმპტომებით სკრინინგთან შედარებით ორი მეთოდით ერთდროული სკრინინგის სენსიტიურობა უფრო მაღალი (84.6%, 95% CI - 69.7; 92.9), სპეციფიურობა კი უფრო დაბალი იყო (29.8%, 95% CI - 26.3;33.6). ყველა კვლევის მონაცემით ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ტუბერკულოზის საშუალო პრევალენტობა 1.5% იყო. ტუბერკულოზის 1%-იანი პრევალენტობის პირობებში სიმპტომების მიხედვით სკრინინგის ნეგატიური PV 99.3% იყო, რომელიც დამატებით გულმკერდის რენტგენოგრაფიით სკრინინგის პირობებში 0.2%-ით გაიზარდა. ორსულ ქალებთან ტუბერკულოზის სკრინინგისათვის რენტგენოლოგიური კვლევის გამოყენების შესახებ მონაცემები არ არსებობს. აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზრდილებსა და მოზარდებში ტუბერკულოზის სკრინინგის ალგორითმი იხ. სქემა N2.

აივ ინფექციით მცხოვრებ ჩვილებს და ბავშვებს ტუბერკულოზზე სკრინინგი რუტინულად უნდა ჩაუტარდეთ, იმის მიუხედავად იტარებენ თუ არა ისინი ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციულ ან ანტირეტროვირუსულ მკურნალობას. წინა გაიდლაინებისათვის ჩატარებული სისტემური მიმოხილვით ტუბერკულოზზე ჩვილების და ბავშვების სკრინინგის საუკეთესო მიდგომის შესახებ მტკიცებულება შეზღუდული იყო (7). რამოდენიმე კვლევის მონაცემებზე და ექსპერტთა მოსაზრებებზე დაყრდნობით, წინა გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის მიერ ტუბერკულოზზე სკრინინგი წონაში არასაკმარისი მატების, ტემპერატურული რეაქციის, მიმდინარე ხველის და ტუბერკულოზით დაავადებულ პირთან კონტაქტის მიხედვით იყო რეკომენდებული. წინამდებარე გაიდლაინზე მუშაობისას ამ მიდგომით სკრინინგის შეფასებლად, ახალი სისტემური მიმოხილვა დაიგეგმა. ერთადერთი სტატია, რომელიც ამ თემაზე მოიძებნა კონფერენციაზე წარდგენილი აბსტრაქტი იყო, რომელიც კენიაში ≤12 წლამდე 176 ჰოსპიტალიზირებული ბავშვის მონაცემს მოიცავდა (32). კვლევის სენსიტიურობა 100% (95% CI - 76.8;100.0), სპეციფიურობა კი 4.3% (95% CI - 1.8;8.7) იყო.

აივ ნეგატიური და უცნობი აივ სტატუსის მქონე პირებთან აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად სიმპტომებზე და/ან გულმკერდის რენტგენოგრაფიაზე დაფუძნებული სკრინინგის სენსიტიურობისა და სპეციფიურობის დასადგენად განახლდა 2015 წლის გაიდლაინისთვის ჩატარებული სისტემური მიმოხილვა. მიმოხილვა 33, მათგან 17 ახალ სტატიას მოიცავდა. აქტიური ტუბერკულოზის გამომრიცხავი უმჯობესი ტესტის/მეთოდის გამოსავლენად მარტივი მოდელი შეიქმნა, რომლითაც ერთმანეთს შემდეგი ექვსი კრიტერიუმი შედარდა: (1) ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი ნებისმიერი სიმპტომის არსებობა; (2) ნებისმიერი ტიპის ხველის არსებობა; (3) 2-3 კვირაზე მეტად გახანგრძლივებული ხველის არსებობა; (4) გულმკერდის რადიოგრაფიით ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი პათოლოგიური ჩრდილის გამოვლენა; (5) გულმკერდის რადიოგრაფიით ნებისმიერი პათოლოგიური ჩრდილის გამოვლენა და კომბინაციაში (6) გულმკერდის რადიოგრაფიით ნებისმიერი პათოლოგიური ჩრდილის და ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი ნებისმიერი სიმპტომის არსებობა. შედარებამ აჩვენა, რომ აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად გულმკერდის რადიოგრაფიით ნებისმიერი პათოლოგიური ჩრდილის და ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი ნებისმიერი სიმპტომის (მაგ. ნებისმიერი ტიპის და ნებისმიერი ხანგრძლივობის ხველა, ჰემოფთიზი, ტემპერატურული რეაქცია, ღამის ოფლიანობა, წონაში კლება, ტკივილი გულმკერდის არეში, სუთქვის გაძნელება, სისუსტე) კომბინაციის სენსიტიურობა (100%) და ნეგატიური მოსალოდნელი მაჩვენებელი (100%) ყველაზე მაღალია.

**რეკომენდაციების დასაბუთება**

პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვა ტუბერკულოზის პრევენციის კრიტიკული საფეხურია. აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების პრევენციულ მკურნალობას შეუძლია დაავადებისაგან განკურნება გადაავადოს და რეზისტენტობის განვითარებას ხელი შეუწყოს, შესაბამისად პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად რეკომენდებულია სიმპტომებით სკრინინგი, თუმცა საჭიროების შემთხვევაში ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას გულმკერდის რენტგენოგრაფია და აქტიური ტუბერკულოზის სადიაგნოსტიკო ტესტები. ჯანმო-ს რეკომენდაციით ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად შეიძლება ჩატარდეს გულმკერდის რენტგენოგრაფია და თუ პათოლოგიური ჩრდილი არ გამოვლინდა, ჩატარდეს პრევენციული მკურნალობა. თუმცა გულმკერდის რენტგენოგრაფია არ უნდა განვიხილოთ როგორც მანდატორული კვლევა და აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ინიცირების ბარიერად არ უნდა ვაქციოთ, მით უფრო, რომ მხოლოდ სიმპტომების მიხედვით სკრინინგთან შედარებით გულმკერდის რენტგენოგრაფია დიაგნოსტიკის სიზუსტეს უმნიშვნელოდ ზრდის.

ცნობილია, რომ გულმკერდის რენტგენოგრაფიას ტუბერკულოზთან მიმართებაში მაღალი სენსიტიურობა და დაბალი სპეციფიურობა ახასიათებს (41). თუმცა, სადაც რადიოლოგიური კვლევა ხელმისაწვდომია, ის შეიძლება ტუბერკულოზის სკრინინგის ალგორითმის ნაწილი გახდეს. თუ რადიოლოგიური კვლევით პათოლოგიური ჩრდილი არ გამოვლინდა, ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობა უნდა იქნას განხილული. ოღონდ რადიოლოგიური კვლევა ტუბერკულოზის სკრინინგის აუცილებელ კვლევად არ უნდა განვიხილოთ და პრევენციული მკურნალობის ბარიერად არ უნდა ვაქციოთ, ვინაიდან მხოლოდ სიმპტომებით სკრინინგთან შედარებით დამატებით რადიოლოგიურ ცვლილებებს პრევენციულ მკურნალობაზე მხოლოდ მცირედ განსხვავებული უარყოფითი პრედიქტორული გავლენა აქვს. თუ რადიოლოგიური კვლევები ხელმისაწვდომი არ არის, მხოლოდ სიმპტომების არარსებობა საკმარისია იმისათვის, რომ გამოირიცხოს აქტიური ტუბერკულოზი და დაიწყოს პრევენციული მკურნალობა.

თუ ნებისმიერი სახის (არამარტო ტუბერკულოზზე სავარაუდო) რადიოლოგიური ცვლილებები გამოვლინდება, პაციენტი ტუბერკულოზის და სხვა შესაძლო დაავადებების დეტალურ კვლევებს ნაციონალური გაიდლაინების მიხედვით საჭიროებს.

ციფრული რადიოლოგიის განვითარებასთან ერთად იზრდება კომპიუტერულ რენტგენოგრაფიაზე (CAD) ხელმისაწვდომობა. უახლეს მომავალში ჯანმო შეაფასებს CAD-ის გამოყენებით ტუბერკულოზის სკრინინგის შესახებ უკვე არსებულ მონაცემებს და მოგვაწვდის მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ რეკომენდაციებს.

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი ადასტურებს, რომ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან, ანტირეტროვირუსული მკურნალობის სტატუსის მიუხედავად, 4 სიმპტომის მიხედვით ტუბერკულოზის გამორიცხვა სწორი მიდგომაა. 4 სიმპტომის მიხედვით ტუბერკულოზის სკრინინგზე გულმკერდის რენტგენოგრაფია იმ პირობით უნდა დაემატოს, თუ მისი შედეგი პრევენციული მკურნალობის დაწყების ბარიერად არ იქცევა. მიუხედავად იმისა, რომ ორსულ ქალებთან რენტგენოგრაფიის როლის შესახებ კვლევები არ მოიძებნა, გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის მოსაზრებით გულმკერდის რენტგენოგრაფია ნაყოფთან ნებისმიერი რისკის პრევენციის თვალსაზრისით აივ ინფექციით მცხოვრებ ორსულებთანაც იძლევა სარგებელს (31).

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის მიერ აღინიშნა, რომ აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებში ტუბერკულოზზე სკრინინგის მეთოდის შესახებ კვლევები არასაკმარისია. ერთადერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ წარსულში გამოყენებული სიმპტომების მიხედვით ტუბერკულოზზე სკრინინგის მეთოდი კარგად მუშაობს. კვლევა, რომელიც ამ მეთოდთან დაკავშირებულ ზიანს ან ისეთ პრობლემას გამოავლენდა, როგორიც მაგალითად, იმპლემენტაციისთვის რესურსების აუცილებლობაა, არ არსებობს. სიმპტომებზე დაფუძნებული სკრინინგი ჩვეულებერივ მისაღებია პაციენტებისთვის და შესრულებადია შეზღუდული შესაძლებლობების მქონე ქვეყნებისთვის. შესაბამისად, მიმდინარე გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი იგივე მკაცრ რეკომენდაციას იძლევა. აივ ინფექციით მცხოვრები ბავშვები, რომლებთანაც ტუბერკულოზზე სკრინინგის შედეგი დადებითია, შეიძლება ტუბერკულოზით იყვნენ დაავადებული და ტუბერკულოზზე და სხვა დაავადებებზე გამოკვლევები უნდა ჩაუტარდეთ. თუ გამოკვლევით აქტიური ტუბერკულოზი გამოირიცხება, აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებს ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა ასაკის მიუხედავად უნდა ჩაუტარდეთ. თუმცა <12 თვემდე აივ ინფექციით მცხოვრებ ჩვილებს პრევენციული მკურნალობა მხოლოდ ტუბერკულოზით დაავადებულ პირთან კონტაქტის და ნაციონალური გაიდლაინით რეკომენდებული კვლევის შედეგებით აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვის შემთხვევაში უნდა ჩაუტარდეთ. გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი აღნიშნავს, რომ ამ დროს საჭიროა კლინიცისტებმა აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებთან იგივე სიმპტომებით (ხველით, ტემპერატურული რეაქციით და წონაში არასაკმარისი მატებით) მიმდინარე სხვა დაავადებების დიფერენციალური დიაგნოსტიკა ჩაატარონ.

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფი მომხრეა, რომ ახალი მონაცემების სიმწირის გამო აივ ნეგატიური ჩვილებისა და ბავშვებისათვის კვლავ სიმპტომებზე დაფუძნებული სკრინინგის ალგორითმი, აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად კი ნაციონალური გაიდლაინის შესაბამისი საწყისი კვლევის მეთოდები იყოს გამოყენებული. კონტაქტში მყოფი ბავშვების სკრინინგი უნდა მოიცავდეს ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირებას და გულმკერდის რადიოგრაფიას, თუმცა კვლევის ამ მეთოდების არასაკმარისი ხელმისაწვდომობა აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკის ან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობის ბარიერად არ უნდა იქცეს. ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირების და გულმკერდის რადიოგრაფიის არასაკმარისი ხელმისაწვდომობის პირობებში მხოლოდ კლინიკური შეფასება პრევენციული მკურნალობის საჭიროების გამოსავლენად საკმარისია, განსაკუთრებით <5 წლამდე ასაკის ბავშვებთან, რომლებიც ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტთან იმყოფებიან კონტაქტში. თუმცა როგორც ამ, ისე ნებისმიერ სხვა ჯგუფში პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე აუცილებელია აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვა.

მიდგომები, რომლებიც ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობამდე აქტიური ტუბერკულოზის გამოსარიცხად სხავადსხვა რისკ-ჯგუფთან შეიძლება იქნას გამოყენებული შეჯამებულია ცხრილში N2.

**ცხრილი N2.** საკვანძო ეტაპები აქტიური ტუბერკულოზის გამორიცხვის და პრევენციული მკურნალობის ინიცირების პროცესში

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანები | | კონტაქტები | სხვა რისკ-ჯგუფები |
| აივ ინფექციით მცხოვრები მოზარდები და მოზრდილები | აივ ინფექციით მცხოვრები ბავშვები |
| სიმპტომების მიხედვით სკრინინგი | მიმდინარე ხველა, ტემპერატურული რეაქცია, წონაში კლება ან ღამის ოფლიანობა | წონაში მატების გარეშე ან არასაკმარისი მატება, ტემპერატურული რეაქცია ან მიმდინარე ხველა ან ანამნეზში კონტაქტი ტუბერკულოზით დაავადებულთან, თამაშისადმი ინტერესის დაკარგვა, ღამის ოფლიანობა | ნებისმიერი ხანგრძლივობის ხველა, სისხლიანი ხველა, ტემპერატურული რეაქცია, ღამის ოფლიანობა, ტკივილი გულმკერდის არეში, სუნთქვის გაძნელება, სისუსტე | |
| სიმპტომების მიხედვით სკრინინგის სიხშირე | სამედიცინო დაწესებულებაში ნებისმიერი ვიზიტის ან ექიმთან ნებისმიერი კონსულტაციის დროს | | | |
| გულმკერდის რენტგენოგრაფია | აუცილებელი არ არის, თუმცა სასურველია. სადაც ხელმისაწვდომია შეიძლება ჩატარდეს ART-ზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან; ასიმპტომურ მოზარდ და მოზრდილ კონტაქტებთან და რისკის მქონე სხვა ჯგუფებთან | | | |
| აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკური კვლევები თუ სკრინინგ ტესტი დადებითია | ჯანმო-ს მიერ რეკომენდებულია სწრაფი დიაგნოსტიკური ტესტები (როგორიცაა Xpert MTB/RIF, შარდზე LAM ტესტი მძიმე აივ ინფექციით მცხოვრებთათვის) ან ნაციონალური გაიდლაინით რეკომენდებული სხვა ტესტები | | | |
| ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირება TST/IGRA | აივ ინფექციით მცხოვრებთათვის და 5 წლამდე ასაკის კონტაქტებისათვის აუცილებელი არ არის. სხვა ჯგუფებში (ტუბერკულოზით ინფიცირების დაბალი პრევალენტობის პირობებში) ამ ტესტებით მცირდება არაინფიცირებულ პირებთან არასაჭირო პრევენციული მკურნალობის რიცხვი. ამ ტესტების არასაკმარისი ხელმისაწვდომობა პრევენციული მკურნალობის ბარიერად არ უნდა იქცეს. | | | |
| პრევენციული მკურნალობის უკუჩვენებები | * აქტიური ჰეპატიტი (მწვავე ან ქრონიკული), ალკოჰოლის რეგულარული ან ჭარბი მოხმარება და პერიფერიული ნეიროპათიის სიმპტომები * სხვა ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტების გამოყენება (მაგ. ნევირაპინის) * ანამნეზში პრევენციულ მკურნალობისადმი ჰიპერმგრძნობელობა | | | |
| კონსულტირება | ინფორმირება ტუბერკულოზური ინფექციის და პრევენციული მკურნალობის საჭიროების შესახებ, მკურნალობის განრიგის შედგენა, მკურნალობისადმი დამყოლობის მხარდაჭერა, მკურნალობის შემდგომი მეთვალყურეობა, დასრულებული მკურნალობის სარგებელი, გვერდითი მოვლენები, მოქმედებები ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომების ან გვერდითი მოვლენების გამოვლენის შემთხვევაში | | | |

## ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტირება

* ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის დიაგნოსტიკისათვის კანის ტუბერკულინური სინჯი (TST) ან ინტერფერონ-გამას აღმომჩენი (IGRA) ტესტი შეიძლება იქნას გამოყენებული.

ლატენტურიდან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკ-ჯგუფებისათვის კანის ტუბერკულინური სინჯი (TST) დადებითია თუ ინდურაციული ფოკუსი:

* ≥5 მმ-ია ტუბერკულოზით დაავადებულთან კონტაქტში მყოფ პირებთან; აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან; ანტი-TNF მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან; პაციენტებთან, რომლებსაც ამზადებენ ორგანოს ან ჰემატოლოგიური ტრანსპლანაციისათვის.
* ≥10 მმ-ია დიალიზზე მყოფ პაციენტებთან; მაღაროელებთან; აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების მაღალი რისკის მქონე ჯანდაცვის მუშაკებთან; პატიმრებთან; მიგრანტებთან ტუბერკულოზის მაღალი ტვირთის ქვეყნებიდან; უსახლკაროებთან; საინექციო ნარკოტიკების მომხმარებლებთან.

ითვლება, რომ კანის ტუბერკულინური სინჯის „კონვერსია“ მოხდა, თუ 2 წლის განმავლობაში ინდურაციული ფოკუსის დიამეტრმა 10 მმ-ით და მეტით მოიმატა.

**მტკიცებულებების შეჯამება**

მეთოდი, რომელიც შეიძლება ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტად იქნას განხილული არ არსებობს. TST და IGRA ტესტები ინფიცირებას იმუნოკომპეტენციის პირობებში ავლენს, ამასთან TST და IGRA აქტიურ ტუბერკულოზში პროგრესირების რისკის გასაზომად არასრულყოფილი ტესტებია.

TST და IGRA ტესტების შესადარებლად წარსულში ჩატარებული სისტემური მიმოხილვა განახლდა (38) და მას დაემატა ერთი კვლევა, სადაც TST და IGRA ტესტები ერთიდაიგივე პოპულაციებში იყო ჩატარებული და შესაბამისად ტესტების ერთმანთთან შედარების შესაძლებლობას იძლეოდა. აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი განისაზღვრა პირებთან ვისთანაც TST და IGRA ტესტის შედეგები დადებითი იყო და იმასთან ვისთანაც შედეგები უარყოფითი იყო.

გაანალიზდა 5 პროსპექტული კოჰორტული კვლევის 7769 მონაწილის მონაცემი. კვლევებიდან 3 სამხრეთ აფრიკაში, 2 კი ინდოეთში ჩატარდა (18, 39–42). კვლევაში ჩართული იყვნენ აივ ინფექციით მცხოვრები პირები, ორსულები, მოზარდები, ჯანდაცვის მუშაკები და ოჯახური კონტაქტები. კვლევების მონაცემებით რისკების შეფარდება TST-ისთვის 1.49 (95% CI - 0.79; 2.80), IGRA ტესტისთვის კი 2.03 (95% CI - 1.18; 3.50) დაფიქსირდა.

**რეკომენდაციების დასაბუთება**

გაიდლაინზე მომუშავე ჯგუფის წევრთა დასკვნით ერთი და იმავე პოპულაციაში TST და IGRA ტესტების შედარებამ არ მოგვცა მკაცრი მტკიცებულება იმის თაობაზე, რომ რომელიმე მათგანი ინფიცირებიდან აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის წინასწარ გამოვლენის უპირატეს შესაძლებლობას იძლევა. შესაბამისად საჭიროა შეიქმნას ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის დიაგნოსტიკის ახალი ტესტი, რომელიც იმ პირებს გამოავლენს, რომლებთანაც ინფიცირების დაავადებაში პროგრესირების რისკი მაღალია. ასევე, მნიშვნელოვანია ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ისეთი ტესტის ხელმისაწვდომობა, რომელიც შედეგის უარყოფითიდან დადებითად, ან პირიქით დადებითიდან უარყოფითად კონვერსიას მაღალი სპეციფიურობითა და სენსიტიურობით გამოავლენს. ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტის შედეგის უარყოფითიდან დადებითად შეცვლის გამოვლენა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფილტვის ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების კონტაქტებთან, ვისთანაც პრევენციული მკურნალობის დაწყება კარგი პრაქტიკაა. გასათვალისწინებელია, რომ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ჯანდაცვის მუშაკებთან ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ შედეგის უარყოფითიდან დადებითად, ან პირიქით შეცვლა IGRA-ს უფრო ახასიათებს, ვიდრე TST-ის (43).

ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობას სარგებელი ერთნაირად მოაქვს ლატენტური ტუბერკულოზის ტესტირებით როგორც დადებითი, ისე უარყოფით შედეგის მქონე პირებთან. აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანებიდან, რომლებიც ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე არ იმყოფებიან, ისინი უფრო მეტ სარგებელს იღებენ ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობიდან ვისთანაც ლატენტური ტუბერკულოზის ტესტი დადებითია, ვიდრე უარყოფითი შედეგის მქონენი *(18)*. ჯანმო-ს რეკომენდაციით აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანების და 5 წლამდე კონტაქტებისათვის ტუბერკულოზურ ინფექციაზე ტესტირება პრევენციული მკურნალობის ინიცირებისათვის აუცილებელი მოთხოვნა არ უნდა იყოს, განსაკუთრებით ტუბერკულოზის მაღალი ინციდენტობის ქვეყნებში, ვინაიდან პრევენციული მკურნალობის (თუნდაც ტესტის გარეშე მკურნალობის) სარგებელი მნიშვნელოვნად აღემატება რისკებს *(40)*. მით უფრო, რომ ლატენტური ტუბერკულოზის ტესტების სენსიტიურობა დაბალია და შესაძლოა ცრუ უარყოფითი შედეგი მოგვცეს, განსაკუთრებით იმუნოსუპრესიულ პირებთან, ვისთანაც ტუბერკულოზის განვითარების შემთხვევაში მწვავე მიმდინარეობის და ლეტალობის რისკი არსებობს. იმუნური პასუხი ტუბერკულოზურ ანტიგენზე განსხვავებული შეიძლება იყოს და პრევენციული მკურნალობის წარმატებით დასრულების შემთხვევაშიც TST და IGRA შეიძლება დადებითი დარჩეს. შესაბამისად TST და IGRA ტესტები პრევენციული მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად გამოყენებული არ უნდა იყოს. ჯამში, იმის გათვალისწინებით, რომ ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობის სარგებელი (ტესტირების გარეშეც) აჭარბებს ზიანს, TST ან IGRA ტესტირება პრევენციული მკურნალობის ინიცირებისათვის აუცილებელი მოთხოვნა არ უნდა იყოს (განსაკუთრებით ქვეყნებში, სადაც ტესტირებაზე ხელმისაწვდომობა შეზღუდულია). დამატებითი ინფორმაციისათვის იხილეთ ტუბერკულოზის სკრინინგის და პრევენციული მკურნალობის ალგორითმი (სქემა N2).

**სქემა N2.** ტუბერკულოზის სკრინინგის და პრევენციული მკურნალობის ალგორითმი

აივ ინფექციით მცხოვრები

კონტაქტი

სხვა რისკ-ჯგუფები

ნებისმიერი სიმპტომი

მიმდინარე ხველა;

ან სიცხე;

ან წონაში კლება;

ან ღამის ოფლიანობა

სიმპტომურია თუ არა?1

არა

კი

კი

არა

გამოკვლევა აქტიურ TB-ზე

აქტიური TB არ არის

TPT უკუნაჩვენები

ხომ არ არის?2

კი

არა

გადაავადე TPT

დაიწყე

TPT3

<5 წ.

>5 წ.

TST ან IGRA\*

უარყოფითი

დადებითი ან ხელმისაწვდომი არ არის

გულმკერდის რენტგენოგრაფია

ნორმა ან ხელმისაწვდომი არ არის

პათოლოგია

აქტიურ ტუბერკულოზზე მიდევნება (საჭიროების შემთხვევაში) მაშინაც კი თუ პრევენციული მკურნალობა დასრულებულია

1. სიმპტომებიდან ხომ არ აღინიშნება ხველა, ან ტემპერატურული რეაქცია, ან ღამის ოფლიანობა, ან ჰემოფტიზი, ან წონაში კლება, ან ტკივილი გულმკერდის არეში, ან სუნთქვის გაძნელება, ან სისუსტე. <5 წლამდე ბავშვებთან ხომ არ აღინიშნება ანორექსია, ზრდაში ჩამორჩენა, უმადობა, შემცირებული აქტივობა ან თამაშის ინტერესის/სურვილის დაკარგვა.   
2. უკუჩვენებაში იგულისხმება მწვავე ან ქრონიკულლი ჰეპატიტი; პერიფერიული ნეიროპათია (თუ იზონიაზიდის შემცველი რეჟიმის გამოყენება განიხილება); ალკოჰოლის რეგულარული ან ჭარბი მოხმარება. ორსულობა და ანამნეზში ტუბერკულოზით ავადობა უკუჩვენებად არ განისაზღვრება.   
3. სამკურნალო რეჟიმი ასაკის, ინდექს-პაციენეტის შტამის მგრძნობელობის, ტოქსიურობის რისკის და მედიკამენტების ხელმისაწვდომობის გათვალისწინებით შეირჩევა.

\*5 წლამდე ასაკის კონტაქტებისათვის LTBI ტესტირება აუცილებელი არ არის. LTBI ტესტირების არასაკმარისი ხელმისაწვდომობა პრევენციული მკურნალობის ბარიერად არ უნდა იქცეს.

## ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა

* აივ სტატუსის მიუხედავად ტუბერკულოზური ინფექციის პრევენციული მკურნალობის რეკომენდებული რეჟიმებია\*:
* 3HP - იზონიაზიდის და რიფაპენტის კომბინაცია, ყოველკვირეულად, კვირაში ერთხელ 3 თვის განმავლობაში, ჯამში 12 დოზა;
* 6H ან 9H - იზონიაზიდი, ყოველდღიურად, 6 ან 9 თვის განმავლობაში;
* 1HP - იზონიაზიდის და რიფაპენტის კომბინაცია, ყოველდღიურად, 1 თვის განმავლობაში, ჯამში 28 დოზა;
* 3HR - იზონიაზიდის და რიფამპიცინის კომბინაცია, ყოველდღიურად, 3 თვის განმავლობაში;
* 4R - მხოლოდ რიფამპიცინი, ყოველდღიურად, 4 თვის განმავლობაში.
* ტუბერკულოზის მაღალი ტრანსმისიის არეებში, აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზრდილებს და მოზარდებს, ვისთანაც ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ტესტის შედეგი დადებითი ან უცნობია და ვისთანაც აქტიური ტუბერკულოზი ნაკლებად სავარაუდოა, იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობა (IPT) ყოველდღიურად, სულ მცირე 36 თვის განმავლობაში უნდა ჩაუტარდეს. ყოველდღიური, 36 თვიანი, იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობა იმის მიუხედავად უნდა ჩატარდეს იმყოფება თუ არა პაციენტი ანტირეტროვირუსულ მკურნალობაზე, როგორია მისი იმუნოსუპრესიის ხარისხი, წარსულში ტუბსაწინააღმდეგოდ ნამკურნალებია თუ არა, არის თუ არა ორსულად. ეს რეკომენდაცია ეხება ქვეყნებს/არეებს, რომლებიც ტუბერკულოზის მაღალი ტრანსმისიის ქვეყნებად/არეებად განიხილებიან.
* რიფამპიცინისადმი რეზისტენტული ან მულტი-რეზისტენტული, თუმცა ფთორქინოლონისადმი მგრძნობელობა შენარჩუნებული ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდექს-პაციენტთან ახლო კონტაქტისას საჭიროების შემთხვევაში შეიძლება დაინიშნოს რეჟიმი:
* 6Lfx - ლევოფლოქსაცინი 6 თვის განმავლობაში ყოველდღიურ რეჟიმში.
* ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა უშუალო მეთვალყურეობით (DOT-ით) ან ვიდეო მეთვალყურეობით (VOT-ით) უნდა ჩატარდეს.
* წინა მიდგომებისგან განსხვავებით ამჟამად ჯანმო მოზრდილებთან დოლუტეგრავირის და რიფაპენტინის ერთდროულად გამოყენების რეკომენდაციას იძლევა. დოლუტეგრავირის და რიფაპენტინის ერთდროული გამოყენების შემთხვევაში დოზის შეცვლის საფუძველი არ არსებობს.
* ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა ფორმულაციების (მ.შ. ბავშვთა ფორმულაციების) ხელმისაწვდომობის, რეჟიმის უსაფრთხოობის, პაციენტის ასაკის, მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედების და მკურნალობისადმი დამყოლობის გათვალისწინებით უნდა დაინიშნოს და რეჟიმი შესაბამისად უნდა შეირჩეს.

\* საქართველოში ტუბერკულოზის მართვის პროგრამის ფარგლებში რეკომენდებულია პრევენციული მკურნალობის შემდეგი რეჟიმები: 3HP, 6H, 1HP, 6Lfx.

**მტკიცებულებების შეჯამება**

რამოდენიმე კვლევის სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა, რომ 6 თვის განმავლობაში იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობა ეფექტურია. აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებზე ჩატარებული რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევების სისტემურმა მიმოხილვამ (17) აჩვენა, რომ იზონიაზიდით მონოთერაპია აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების საერთო რისკს 33%-მდე ამცირებს (RR 0.67; 95% CI 0.51; 0.87), TST-ის დადებითი შედეგის მქონე პირებთან კი პრევენციის ეფექტურობა 64%-ს აღწევს (RR 0.36; 95% CI 0.22; 0.61). ბოლო რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევების სისტემურმა მიმოხილვამ ასევე აჩვენა, რომ იზონიაზიდით 6 თვიანი პრევენციული მკურნალობა ტუბერკულოზის ინციდენტობას პლაცებოსთან შედარებით სარწმუნოდ ამცირებს (OR - 0.65; 95% CI - 0.50; 0.83) (45).

აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზარდებსა და მოზრდილებში შეიძლება იზონიაზიდით 36 თვიანი პრევენციული მკურნალობა ჩატარდეს. ტუბერკულოზის მაღალი პრევალენტობის და ტრანსმისიის ქვეყნებში აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ჩატარებულმა სამი რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევის სისტემურმა მიმოხილვამ და ანალიზმა აჩვენა, რომ იზონიაზიდით გახანგრძლივებულ პრევენციას აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკი 38%-ით უფრო მეტად შეუძლია შეამციროს, ვიდრე იზონიაზიდით 6 თვიან მკურნალობას (47).

3 თვის განმავლობაში კვირაში ერთხელ იზონიაზიდის და რიფაპენტინის კომბინაციით პრევენციული მკურნალობის (3HP) და იზონიაზიდით 6 თვიან მონოთერაპიის (6H) ეფექტურობის შესადარებლად 4 რანდომიზებული, კონტროლირებადი კვლევის სისტემური მიმოხილვა ჩატარდა (52-55). მონაცემები შემდეგი 3 ქვეჯგუფის მიხედვით გაანალიზდა: მოზრდილი აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანები, მოზრდილი აივ ნეგატიურები და ბავშვები და მოზარდები, რომელთა სტრატიფიცირება აივ სტატუსის მიხედვით არასაკმარისი მონაცემების გამო ვერ მოხერხდა. მიმოხილვის საფუძველზე აქტიური ტუბერკულოზის ინციდენტობის თვალსაზრისით 3HP-სა და 6H-ს შორის სარწმუნო განსხვავება არ გამოვლინდა (RR 0.73, 95% CI 0.23;2.30), ამასთან, ჰეპატოტოქსიურობის რისკი 3HP პრევენციულ მკურნალობაზე მყოფ აივ ინფექციით მცხოვრებ (RR 0.26, 95% CI 0.12;0.55) და აივ ნეგატიურ პირებთან (RR 0.16, 95% CI 0.10;0.27) სარწმუნოდ დაბალი იყო. ყველა ქვეჯგუფში 3HP რეჟიმი ასევე ასოცირებული იყო მკურნალობის დასრულების მაღალ მაჩვენებელთან (აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზრდილებთან: RR 1.25, 95% CI 1.01;1.55; აივ ნეგატიურ მოზრდილებთან: RR 1.19, 95% CI 1.16;1.22, ბავშვებთან და მოზარდებთან: RR 1.09, 95% CI 1.03;1.15). ყველა კვლევაში 3HP პრევენცია უშუალო მეთვლყურეობით მიმდინარეობდა. 112 ორსულ ქალთან ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ 3HP პრევენციულ მკურნალობაზე მყოფ პირებთან სპონტანური აბორტის და თანდაყოლილი პათოლოგიის მაჩვენებელი ისეთივე იყო როგორც აშშ-ს ზოგად პოპულაციაში (56).

მიუხედავად იმისა, რომ კვლევები და მტკიცებულებები არასაკმარისია ფთორქინოლონისადმი მგრძნობელობა შენარჩუნებული რიფამპიცინისადმი ან მულტი-რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ ინდექს-პაციენტთან ახლო კონტაქტისას, პრევენციული მკურნალობის სახით შესაძლებელია 6 თვის განმავლობაში ყოველდღიურ რეჟიმში ლევოფლოქსაცინი (6Lfx) დაინიშნოს.

**რეკომენდაციების დასაბუთება**

**იზონიზიაზიდით და რიფაპენტინით ერთთვიანი ყოველდღიური ან სამთვიანი ყოველკვირეული პრევენციული მკურნალობა**

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობისთვის რიფაპენტინის შემცველი 2 რეჟიმი - იზონიაზიდის და რიფაპენტინით ერთთვიანი ყოველდღიური 28 დოზიანი (1HP), ან იგივე კომბინაციით სამთვიანი ყოველკვირეული 12 დოზიანი (3HP) მკურნალობა შეიძლება დაინიშნოს. კვლევებით დასტურდება, რომ 1HP და 3HP რეჟიმებით მკურნალობას იზონიაზიდით მონოთერაპიის მსგავსი ეფექტურობა აქვს, თუმცა პირდაპირი მტკიცებულება იმის შესახებ თუ რომელია 1HP და 3HP რეჟიმებს შორის უფრო ეფექტური, ამ ეტაპზე არ გვაქვს (52–54). 12 წლამდე ბავშვებში საჭირო დოზით 1HP რეჟიმით მკურნალობის შესახებ მონაცემები არასაკმარისია, შესაბამისად ამ ეტაპზე ჯანმო რეკომენდაციას იძლევა 1HP რეჟიმი გამოყენებული იყოს ≥ 13 წლის ასაკობრივ ჯგუფში (54).

გასათვალისწინებელია, რომ რიფაპენტინის 150 მგ-იანი აბი ამჟამად ხელმისაწვდომია (55) და უახლეს მომავალში ხელმისაწვდომი იქნება რიფაპენტინის 300მგ/იზონიაზიდის 300 მგ-იანი ფიქსირებულ დოზიანი კომბინაციები (FDC), რაც HP რეჟიმებით მკურნალობისას მისაღები აბების რაოდენობას მნიშვნელოვნად შეამცირებს. ასევე საგულისხმოა, რომ იმ ასაკობრივი ჯგუფის ბავშვებისთვის, რომლებსაც აბების გადაყლაპვა უჭირთ, რიფაპენტინის საბავშვო (მაგ. წყალში ხსნადი) ფორმულაციები ხელმისაწვდომი არ არის.

მიუხედავად იმისა, რომ 3HP თორმეტდოზიან რეჟიმთან შედარებით 1HP რეჟიმზე მყოფმა პაციენტმა მეტი - 28 დოზა უნდა მიიღოს, ერთთვიანი პრევენციული მკურნალობა მაინც უფრო ხანმოკლეა ვიდრე სამთვიანი, შესაბამისად ხანმოკლე პრევენციის საჭიროების შემთხვევებში (მაგ. მცირე პერიოდით დაკავებულ პატიმრებთან, ანტი-TNF მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან, ან პირებთან, რომლებიც ორგანოტრანსპლანტაციისათვის ემზადებიან) უპირატესობა 1HP რეჟიმს ენიჭება.

**იზონიაზიდით ექვს- და ცხრათვიანი ყოველდღიური მკურნალობა**

დღეისთვის უპირატესობა იზონიაზიდით ხანგრძლივი მონოთერაპიის ნაცვლად რიფამპიცინის ჯგუფის რიფაპენტინის და რიფამპიცინის შემცველი პრევენციული რეჟიმების დანიშვნას ენიჭება, ვინაიდან რიფაპენტინის/რიფამპიცინის შემცველი ხანმოკლე რეჟიმებით მკურნალობა უფრო უსაფრთხო და მარტივად დასასრულებელია, ვიდრე იზონიაზიდით ხანგრძლივი მონოთერაპია. 6H ან 9H რეჟიმებით პრევენციული მკურნალობა შეიძლება დაინიშნოს პირებთან, ვისთანაც რიფამპიცინის ან რიფაპენტინის შემცველი რეჟიმის დანიშვნა ვერ ხერხდება. აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანთან იზონიაზიდის დანიშვნის შემთხვევაში, მასთან ერთად კოტრიმოქსაზოლი და B6 ვიტამინიც უნდა დაინიშნოს. მედიკამენტებს შორის პოტენციური ურთიერთქმედების გამო აივ ინფექციით მცხოვრებ ბავშვებთან, ვისთანაც დანიშნულია პროტეაზას ინჰიბიტორების (ლოპინავირ-რიტონავირის), ნევირაპინის ან ინტეგრაზას ინჰიბიტორების (დოლუტეგრავირის) შემცველი ანტირეტროვირუსული თერაპია უმჯობესია დაინიშნოს იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობა. იზონიაზიდით მონეთერაპია ასევე შეიძლება დაინიშნოს ლაბორატორიულად დადასტურებული იზონიაზიდისადმი სენსიტიური და რიფამპიცინისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზით (რიფამპიცინისადმი მონო-რეზისტენტული ტუბერკულოზით) დაავადებულთან კონტაქტის შემთხვევაში.

რიფამპიცინისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულთან კონტაქტის შემთხვევაში კონსილიუმის გზით უნდა გადაწყდეს პრევენციული მკურნალობა 6H/9H თუ 6Lfx რეჟიმით ჩატარდეს.

**იზონიაზიდით და რიფამპიცინით სამთვიანი ყოველდღიური მკურნალობა**

ჩვილები და მცირეწლოვანი ბავშვები (<5 წლის) განსაკუთრებით მოწყვლადი არიან, ვინაიდან მათთან ლატენტური ინფექციის აქტიურ ტუბერკულოზში პროგრესირების და დაავადების მძიმე ფორმების (ტუბერკულოზური მენინგიტის და დისემინირებული ტუბერკულოზის) განვითარების რისკი მაღალია. შესაბამისად პრევენციული მკურნალობით ბავშვთა ტუბერკულოზის შეჩერება სტრატეგიულად მნიშვნელოვანია. ბავშვები 3HR რეჟიმით პრევენციულ მკურნალობას უფრო კარგად იტანენ ვიდრე იზონიაზიდით ხანგრძლივ პრევენციას, ამასთან იზონიაზიდის და რიფამპიცინის საბავშვო ფორმულაციები უკვე ხელმისაწვდომია. ჩვილებთან რიფამპიცინის შემცველი პრევენციული რეჟიმების გამოყენება რიფაპენტინთან შედარებითაც სჯობს, ვინაიდან <2 წლის ბავშვებთან რიფაპენტინის დოზირების შესახებ საკმარისი სარწმუნობის მტკიცებულებები არ გვაქვს. 25 კგ-მდე წონის (მ.შ. 2 წლამდე ასაკის) ბავშვებთან შეიძლება გამოყენებულ იქნას სენსიტიური ტუბერკულოზის გაგრძელების ფაზაში გამოყენებადი ფორმულაცია (R/H, 75/50 მგ), 25 კგ-ზე მეტი წონის ბავშვებთან კი შეიძლება დაინიშნოს როგორც 3HP, ისე 3HR (მოზრდილთა ფორმულაციის გამოყენებით).

მოზრდილებთან 3HR რეჟიმით პრევენციის შემთხვევაში ჰეპატოტოქსიურობის რისკი ისეთივე მაღალია როგორც 6 ან 9 თვიანი იზონიაზიდით პრევენციისას, ამიტომ უმჯობესია 3HP დაინიშნოს.

**რიფამპიცინით ოთხთვიანი ყოველდღიური მკურნალობა**

იზონიაზიდთან შედარებით რიფამპიცინს უსაფრთხობის ბევრად უკეთესი პროფილი აქვს და ის უფრო იაფია, ვიდრე რიფაპენტინი. რიფამპიცინით ოთხთვიანი ყოველდღიური მკურნალობა გამოიყენება რიფამპიცინისადმი სენსიტიური და იზონიაზიდისადმი მონორეზისტენტული ტუბერკულოზით (Hr-TB) დაავადებული პაციენტების კონტაქტებთან.4R რეჟიმით პრევენციული მკურნალობის მთავარი გამოწვევა უკავშირდება მოსაზრებას, იმის თაობაზე რომ რიფამპიცინით პრევენციულმა მკურნალობამ შესაძლოა რიფამპიცინისადმი რეზისტენტობის განვითარების ან აქტიური ტუბერკულოზის მონოთერაპიით არასწორი მკურნალობის რისკი გაზარდოს და აჯობებს თუ მას როგორც საკვანძო მედიკამენტს სენსიტიური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ შევინახავთ. თუმცა დღეისთვის არ არსებობს მტკიცებულება იმის შესახებ, რომ პრევენციული მკურნალობის გაფართოებასთან ერთად რიფამპიცინისადმი რეზისტენტობამ საგულისხმოდ მოიმატა. რიფამპიცინით პრევენციულ მკურნალობას სხვა გამოწვევებიც ახლავს, კერძოდ, რიფამპიცინის ურთიერთქმედება ანტირეტროვირუსულ მედიკამანტებთან, საბავშვო ფორმულაციების არარსებობა და ცალკე აღებული რიფამპიცინის აბების ლიმიტირებული მარაგი, ვინაიდან რიფამპიცინი როგორც წესი ფიქსირებულდოზიანი კომბინაციების სახით გამოიყენება.

დამატებითი დეტალები ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის შესახებ იხილეთ ცხრილში N3.

**ცხრილი N3.** დეტალები ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის სხვადასხვა რეჟიმების შესახებ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **6H** | **3HP** | **3HR** | **4R** | **1HP** | **H+B6+CPT** |
| მედიკამენტები | იზონიაზიდი | იზონიაზიდი + რიფაპენტინი | იზონიაზიდი + რიფამპიცინი | რიფამპიცინი | იზონიაზიდი + რიფაპენტინი | იზონიაზიდი + პირიდოქსინი + კოტრიმოქსაზოლი  (მხოლოდ აივ ინფექციით მცხოვრებთათვის) |
| ხანგრძლივობა (თვეებში) | 6 | 3 | 3 | 4 | 1 | 6 |
| ინტერვალი | ყოველდღიურად | კვირაში ერთხელ | ყოველდღიურად | ყოველდღიურად | ყოველდღიურად | ყოველდღიურად |
| დოზები | 182 | 12 | 84 | 120 | 28 | 182 |
| აბების რაოდენობა  1 დოზაზე | 1 (182) | 9 ცალ-ცალკე აბები (108)  3 FDC (36) | 3 (252) | 2 (240) | 5 (140) | 1 (182) |
| ბავშვები | ინიშნება ნებისმიერ ასაკში; საბავშვო (წყალში ხსნადი ფორმულაცია) ხელმისაწვდომია; პირველი არჩევის TST რეჟიმია აივ(+) ბავშვებთან ვისთანაც დანიშნულია  LPVRTV, NVP, ან DTG | ≥ 2 წ; საბავშვო ფორმულაცია ხელმისაწვდომი არ არის | ინიშნება ნებისმიერ ასაკში; საბავშვო (წყალში ხსნადი ფორმულაცია) ხელმისაწვდომია; რეკომენდებულია >25 კგ ბავშვებთან | ინიშნება ნებისმიერ ასაკში;  საბავშვო ფორმულაცია ხელმისაწვდომი არ არის; 8 კგ-მდე ჩვილების ფომრულაცია ხელმისაწვდომი არ არის | ინიშნება >12 წლის ასაკში;  13 წლამდე ბავშვებისთვის რიფაპენტინის დოზა ხელმისაწვდომი არ არის | ინიშნება ნებისმიერ ასაკში;  საჭირო ხდება მოზრდილთა აბის გაყოფა, ბავშვთა დაბალი დოზები ხელმისაწვდომი არ არის |
| ორსულები | უსაფრთხოა C | უცნობია | უსაფრთხოა C, D | შესაძლოა უსაფრთხო იყოს, თუმცა სპეციფიურად ამ პოპულაციისთვის უსაფრთხობის და ეფექტურობის შესახებ მონაცემები არ გვაქვს | უცნობია | უსაფრთხოა (პირველი არჩევის რეჟიმია აივ ინფიცირების შემთხვევაში) |
| ART-სთან ურთიერთქმედება | უკუჩვენება არ არის | **უკუჩვენებაა:** ყველა PIs, NVP/ NNRTIs, TAF **გამოიყენება**: TDF, EFV (600 მგ), DTG,e RALe | **უკუჩვენებაა:** ყველა PIs, NVP/უმეტესი NNRTIs **სიფრთხილით გამოიყენება:** TAF **საჭიროა დოზის კორექცია**: DTG, RAL **გამოიყენება**: TDF, EFV (600 მგ) | **უკუჩვენებაა:** ყველა PIs, NVP/უმეტესი NNRTIs, TAF **საჭიროა დოზის კორექცია**: DTG, RAL **გამოიყენება**: TDF, EFV (600 მგ) | **უკუჩვენებაა:** ყველა PIs, NVP/უმეტესი NNRTIs, TAF **გამოიყენება**: TDF, EFV (600 მგ), DTG,e RALe | უკუჩვენება არ არის |
| ტოქსიურობა | ჰეპატოტოქსიურობა (მეტად),  პერიფერიული ნეიროპათია, გამონაყარი, გასტრო-ინტერსტინალური დარღვევები | გრიპისმაგვარი სინდრომი, ჰიპერრეაქცია, გასტრო-ინტერსტინალური დარღვევები, სეკრეტების შეფერვა ნარინჯისფრად, გამონაყარი, ჰეპატოტოქსიურობა (ნაკლებად) | ჰიპერრეაქცია, ჰეპატოტოქსიურობა (ნაკლებად), გამონაყარი, გასტრო-ინტერსტინალური დარღვევები, ჰიპოპროთრომბინემია, სეკრეტების შეფერვა ნარინჯისფრად | გამონაყარი, გასტრო-ინტერსტინალური დარღვევები, ჰეპატოტოქსიურობა (ნაკლებად), ჰიპოპროთრომბინემია,  სეკრეტების შეფერვა ნარინჯისფრად | ჰეპატოტოქსიურობა (მეტად), ჰიპერრეაქცია,  გამონაყარი, გასტრო-ინტერსტინალური დარღვევები, სეკრეტების შეფერვა ნარინჯისფრად | ჰეპატოტოქსიურობა, გამონაყარი, გასტრო-ინტერსტინალური დარღვევები |
| შეწოვა | კარგად გაიწოვება თუ კუჭი თავისუფალია; ცხიმოვან საკვებთან მიღების შემთხვევაში პიკური კონცეტრაცია 50%-ით მცირდება | ორალური რიფაპენტინის (არა HP-ის) ბიოშეღწევადობა 70%-ია; პიკური კონცენტრაცია იზრდება საკვებთან ერთად მიღების შემთხვევაში | რიფამპიცინის შეღწევადობა სწრაფია, თუმცა შეიძლება შენელდეს ან შემცირდეს ცხიმოვან საკვებთან ერთად მიღების შემთხვევაში | | იგივე რაც 3HP-ის შემთხვევაში | იგივე რაც 6H შემთხვევაში |
| B6 = პირიდოქსინი, CPT = კოტრიმოქსაზოლი, DTG = დოლუტეგრავირი, EFV = ეფავირენზი, H = იზონიაზიდი, LPV–RTV = ლოპინავირ-რიტონავირი, NNRTI = შექცევადი ტრანსკრიპტაზას არა-ნუკლეოზიდური ინჰიბიტორები, NVP = ნევირაპინი, P = რიფაპენტინი, PIs = პროტეაზას ინჰიბიტორები, R = რიფაპმპიცინი, RAL = რალტეგრავირი, TAF = ტენოფოვირალაფენამიდი, TDF = ტენოფოვირ დიზოპროქსილ ფუმარატი.  a მოზრდილთა ხელმისაწვდომი ფორმულაციები: H-300 მგ, R-300 მგ/150 მგ, P-150 მგ. b აივ ინფექციით მცხოვრებ ქალებთან (ისევე როგორც აივ ნეგატიურებთან) რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტების გამოყენებით პრევენციის და ორალური კონტრაცეფციის შემთხვევაში, ორსულობის თავიდან არიდებს მიზნით განიხილეთ კონტრაცეფციის დამატებიტი საშუალებები.  c ერთ რანდომიზებულ კვლევაში იზონიაზიდით პრევენციულ მკურნალობაზე მყოფ ორსულ ქალებთან გამოვლინდა წარუმატებელი მშობიარობის რისკი, თუმცა სხვა კვლევებით IPT -ის სარგებელი დასტურდება; ყოველივეს გათვალისწინებით, საჭიროა სიფრთხილით გამოყენება. d სისხლდენა ჰიპოპროთრომბინემიასთან თანდართვით დაფიქსირდა ჩვილებთან და დედებთან ორსულობის ბოლო ეტაპზე რიფამპიცინის გამოყენების შემთხვევაში. შესაბამისად ორსულობის ბოლო ეტაპზე რიფამპიცინის გამოყენების შემთხვევაში მშობიარობის შემდგომ პერიოდში როგორც ჩვილის, ისე დედისთვის რეკომენდებულია K ვიტამინი (FDA). e მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედება შესწავლილ იქნა მხოლოდ მოზრდილების და არა ბავშვების შემთხვევაში; ეხებათ მხოლოდ მოზრდილებს, რომლებიც იღებენ DTG-ის ან RAL -ს. | | | | | | |

კლინიკური კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით ჯანმო-მ განაახლა ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის რეჟიმებში გამოყენებული მედიკამენტების დოზები და ცხრილში N4 გვთავაზობს მათ ასაკის და წონის მიხედვით.

**ცხრილი N4.** ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის რეკომენდებული დოზები

|  |  |
| --- | --- |
| **რეჟიმი** | **დოზა ასაკის და წონის მიხედვით** |
| (6H, 9H)a | ≥10 წლის: 5 მგ/კგ/დღეში <10 წლის: 10 მგ/კგ/დღეში (7–15 მგ) |
| 4R | ≥10 წლის: 10 მგ/კგ/დღეში <10 წლის: 15 მგ/კგ/დღეში (10-20 მგ) |
| 3HR | **იზონიაზიდი:** ≥10 წლის: 5 მგ/კგ/დღეში <10 წლის: 10 მგ/კგ/დღეში (7–15 მგ) **რიფამპიცინი:** ≥10 წლის: 10 მგ/კგ/დღეში <10 წლის: 15 მგ/კგ/დღეში (10-20 მგ)   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | **4-7 კგ** | **8-11 კგ** | **12-15 კგ** | **16-24 კგ** | **>25 კგ** | | **RH 75/50 მგ FDC** | 1 | 2 | 3 | 4 | გამოიყენეთ მოზრდილთა ფორმულაცია | |
| 3HP  (12 დოზიანი) | **2-14 წლისd**   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | 10-15 კგ | 16-23კგ | 24-30 კგ | 31-34 კგ | >34 კგ | | იზონიაზიდი 100 მგb | 3 | 5 | 6 | 7 | 7 | | რიფაპენტინი 150 მგ | 2 | 3 | 4 | 5 | 5 | | იზონიაზიდი + რიფაპენტინი  FDC (150მგ/150მგ)c | 2 | 3 | 4 | 5 | 5 |   **>14 წლის d**   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |  | 30-35 კგ | 36-45კგ | 46-55 კგ | 56-70 კგ | >70 კგ | | იზონიაზიდი 300 მგ | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | | რიფაპენტინი 150 მგ | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | | იზონიაზიდი + რიფაპენტინი  FDC (300მგ/300მგ)c | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| 1HP  (28 დოზიანი) | **≥13 წლის (წონის მიუხედავად):**  იზონიაზიდი 300 მგ/დღეში  რიფაპენტინი 600 მგ/დღეში |
| 6Lfx | >14 წლის: <46 კგ - 750 მგ/დღეში; >45 კგ - 1გ/დღეში <15 წლისe: 5–9 კგ - 150 მგ/დღეში; 10–15 კგ - 200–300მგ/დღეში;  16–23 კგ - 300–400 მგ/დღეში; 24–34 კგ: 500–750მგ/დღეში  (საშუალოდ 15–20 მგ/კგ/დღეში) |
| a აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან ალტერნატიულ რეჟიმად განიხილება კომბინაცია: 300 მგ იზონიაზიდი + 25 მგ პირიდოქსინი + 800 მგ სულფამეტოქსაზოლი + 160 მგ ტრიმეტოპრიმი(1 აბი მოზრდილთათვის, ნახევარი აბი >5 წლის ბავშვებისთვის, მეოთხედი აბი <5 წლის ბავშვებისათვის);  b აბების რაოდენობის შესამცირებლად შეიძლება 300 მგ-იანი ფორმულაციის გამოყენება;  c ხელმისაწვდომი გახდება უახლეს მომავალში;  d დოზირებისას გადამწყვეტია ასაკობრივი ჯგუფი. 2-14 და >14 წლის პირებს წონის თანხვედრის მიუხედავად სხვადასხვა დოზა შეიძლება დაენიშნოთ (მაგ. 12 წლის 40 კგ პაციენტს 750 მგ, 16 წლის 40 კგ პაციენტს კი 900 მგ რიფაპენტინი ენიშნება);  e ბავშვებისთვის ხელმისაწვდომია ლევოფლოქსაცინის 100 მგ-იანი წყალში ხსნადი აბები. | |

იზონიაზიდის და რიფამპიცინის შემცველი რეჟიმების გამოყენება ნებისმიერ ასაკობრივ ჯგუფში შეიძლება, თუმცა არ არის ან ძალიან მცირეა ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები <2 წლამდე ბავშვებთან რიფაპენტინის ეფექტურობის (შესაბამისი დოზირების) და უსაფრთხოობის შესახებ, შესაბამისად 3HP რეჟიმი რეკომენდებულია მხოლოდ ≥2 წლის ბავშვებთან. 1HP რეჟიმზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების ხელმისაწვდომი მონაცემები მხოლოდ ≥ 13 წლის ასაკობრივ ჯგუფს შეეხება და ამ ასაკობრივი ჯგუფისთვისაც საბოლოო მონაცემების გაანალიზება ჯერ კიდევ საჭიროა, რის შემდეგაც 13 წლამდე ასაკში მისი გამოყენების შესაძლებლობაც გადაიხედება.

შეჯამებული დეტალური ინფორმაცია რისკ-ჯგუფებში ლატენტური ტუბერკულოზის სკრინინგის და მკურნალობის შესახებ იხილეთ ცხრილში N5.

**ცხრილი N5.** აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების რისკის მქონე პირებთან ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **რისკ-ჯგუფი** | **TB კონტაქტი** | **აქტიური TB გამორიცხულია** | **LTBI-ის დიაგნოსტიკური ტესტები** | **LTBI-ის მკურნალობა** | **LTBI-ის სამკურნალო რეჟიმი**  **DS-TB ინდექს პაციენტთან კონტაქტისას** | **LTBI-ის სამკურნალო რეჟიმი**  **DR-TB (ფთორქინოლონ სენსიტიურ) ინდექს პაციენტთან კონტაქტისას**\*\*\* |
| **აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანები არვ სტატუსის და CD4 ტიტრის მიუხედავად** | | | | | | |
| მოზარდები და მოზრდილები | N/A | კი | აუცილებელი არ არის | კი | 1HP თუ ≥13 წ, 3HP, 3HRΥ, 4RΥ, 6H, 9H, 36H\* | 6Lfx |
| < 12 თვის ჩვილები | კი | კი | აუცილებელი არ არის | კი | 6H ან 3HRΥ | 6 Lfx |
| ≥ 12 თვის ბავშვები | არა | კი | აუცილებელი არ არის | კი | 6H ან 3HRΥთუ 1-2 წ.  6H, 3HP თუ > 2 წ.\*\*  6H, 1HP თუ ≥13 წ.\*\* | 6 Lfx |
| **კონტაქტები** | | | | | | |
| <5 ბავშვები | კი | კი | TST ან IGRA\*\*\*\* | კი,  იმ შემთხვევაშიც უნდა ჩატარდეს თუ LTBI ტესტირება ხელმისაწვდომი არ არის | 6H, ან 3HR თუ < 2წ.  3HP, 4R, 3HR ან 6H თუ > 2 წ. | 6Lfx |
| ≥5 ბავშვები, მოზარდები და მოზრდილები | კი | კი | TST ან IGRA | კი | 1HP თუ ≥13 წ, 3HP, 4R, 3HR 6 H ან 9H | 6Lfx |
| **აივ ნეგატიური რისკ-ჯგუფები** | | | | | | |
| ანტი-TNF მკურნალობა | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი | 1HP, 3HP, 4R, 3HR, 6H ან 9H\*\*\*\*\* | არა |
| ჰემოდიალიზი | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი | 1HP, 3HP, 4R, ან 3HR | არა |
| მზადება ტრანსპლანტაციისთვის | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი | 1HP, 3HP, 4R, 3HR, 6H ან 9H\*\*\*\*\* | არა |
| მაღაროელები | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი, თუ ახლო კონტაქტია დახურულ სივრცეში | 1HP, 3HP, 4R, ან 3HR | არა |
| პატიმრები | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი, თუ ახლო კონტაქტია დახურულ სივრცეში | 1HP, 3HP, 4R, ან 3HR | არა |
| მიგრანტები | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი | 1HP, 3HP, 4R, ან 3HR | არა |
| უსახლკაროები | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი | 1HP, 3HP, 4R, ან 3HR | არა |
| ნარკოტიკების ინტრავენური მომხმარებლები | არა | კი | TST ან IGRA, თუმცა აუცილებელი არ არის | კი | 1HP, 3HP, 4R, 3HR, ან 6/9H\*\*\*\*\* | არა |
| TB მაღალი რისკის მქონე ჯანდაცვის მუშაკები\*\*\*\*\*\*\* | არა | კი | IGRA | კი | 1HP, 3HP, 4R, ან 3HR | არა\*\*\*\*\*\*\*\* |

\* აივ ინფექციით მცხოვრებ მოზარდებსა და მოზრდილებთან 1HP, 3HP, 4R, 3HR რეჟიმების დანიშვნისას გასათვალისწინებელია უკუჩვენებები და დოზის კორექცია (დეტალები იხ. ცხრილში N3 და N4).

Υ რიფამპიცინი შეიძლება დაინიშნოს დოლუტეგრავირის შემცველ არვ რეჟიმებთან ერთად, თუმცა მანამ სანამ რიფამპიცინია რეჟიმში დოლუტეგრავირის დოზა უნდა გაორმაგდეს და 50 მგ 2 ჯერ დღეში უნდა დაინიშნოს.

\*\* გაითვალისწინეთ, რომ რიფაპენტინს და დოლუტეგრავირს შორის ურთიერთქმედება შესწავლილ იქნა მხოლოდ მოზრდილების და არა ბავშვების შემთხვევაში (იხ. ცხრილი N3).

\*\*\*ლაბორატორიულად დადასტურებული რიფამპიცინისადმი სენსიტიური და იზონიაზიდისადმი მონორეზისტენტული ტუბერკულოზით (Hr-TB) დაავადებული პაციენტების კონტაქტებთან პრევენციული მკურნალობა შესაძლებელია 4R რეჟიმით ჩატარდეს. ლაბორატორიულად დადასტურებული იზონიაზიდისადმი სენსიტიური და რიფამპიცინისადმი მონორეზისტენტული ტუბერკულოზით (RR-TB) დაავადებული პაციენტების კონტაქტებთან პრევენციული მკურნალობა შესაძლებელია 6/9H რეჟიმით ჩატარდეს.

\*\*\*\* 5 წლამდე ასაკის კონტაქტებისათვის LTBI ტესტირება აუცილებელი არ არის. LTBI ტესტირების არასაკმარისი ხელმისაწვდომობა პრევენციული მკურნალობის ბარიერად არ უნდა იქცეს.

\*\*\*\*\*რიფაპენტინთან შესაძლო ურთიერთქმედების გამო პაციენტებთან, რომლებსაც ამზადებენ ორგანოს ტრანსპლანაციისათვის, ასევე ანტი-TNF მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან პრევენციისთვის შესაძლოა განხილულ იქნას იზონიაზიდით 6-9 თვიანი იზონიაზიდით მკურნალობა.

\*\*\*\*\*\*თუ ნარკოტიკების ინტრავენური მომხმარებელი ოპიოიდების ჩანაცვლებით თერაპიაზეა და ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა 1HP, 3HP, 4R ან 3HR რეჟიმით უტარდება ოპიატების მოხსნის ნიშნების და სხვა გვერდითი მოვლენების გამოსავლენად ახლო მონიტორინგია საჭირო. ამ რისკ-ჯგუფთან 6/9H რეჟიმით მკურნალობა უსაფრთხოა, თუმცა საჭიროა ჰეპატოტოქსიურობის ფრთხილი მონიტორინგი.

\*\*\*\*\*\*\* ტუბერკულოზით დაინფიცირების/დაავადების რისკის ქვეშ მყოფ ჯანდაცვის მუშაკებს ტუბერკულოზზე სკრინინგი მუშაობის დაწყებისას და შემდეგ უკვე ყოველწლიურად უნდა ჩაუტარდეთ.

\*\*\*\*\*\*\*\* კი, თუ ჯანდაცვის მუშაკი DR-TB-ის მაღალი რისკის კონტაქტია.

# საწყისი შეფასება ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე

როგორც კი აქტიური ტუბერკულოზი გამოირიცხება და ლატენტური ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დაწყება გადაწყდება, პაციენტის საწყისი შეფასება უნდა მოხდეს, კერძოდ, გათვალისწინებული უნდა იყოს შემდეგი:

* ალერგია ან ცნობილი ჰიპერმგრძნობელობა ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტებისადმი (იზონიაზიდის, რიფამპიცინის ან რიფაპენტინისადმი);
* აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან იმუნოსუპრესიის ხარისხი, ვირუსული დატვირთვა და ანტირეტროვირუსული მკურნალობის რეჟიმი;
* ორსულობის სტატუსი ან გამოყენებული ჩასახვის საწინააღმდეგო მეთოდი;
* თანმხლები დაავადება/მდგომარეობა როგორიცაა მალნუტრიცია, დიაბეტი, ვირუსული ინფექცია, მალარია და მიმდინარე მკურნალობა; ასევე ნარკოტიკებზე (ოპოიდებზე) დამოკიდებულება;
* კონტაქტი რეზისტენტული ტუბერკულოზით (Hr-TB, RR-TB ან MDR-TB) დაავადებულ პაციენტთან;
* ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის პოტენციური უკუჩვენებები, როგორიცაა აქტიური ჰეპატიტი (მწვავე ან ქრონიკული) ან ტრანსამინაზების მატება (ნორმაზე >3-ჯერ), ალკოჰოლის რეგულარული ან ჭარბი მოხმარება და პერიფერიული ნეიროპათიის სიმპტომები. ამ მდგომარეობების გამოვლენის შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს დეტალური კვლევები და მიღებულ იქნას კლინიკური გადაწყვეტილება სარგებელი/ზიანის თანაფარდობის შესახებ და თუ ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობით მოსალოდნელი სარგებელი აღემატება ზიანს პრევენციული მკურნალობის ინიცირების ვადები უნდა განისაზღვროს. წარსულში ჩატარებული ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობა ან მიმდინარე ორსულობა პრევენციული მკურნალობის უკუჩვენებად არ უნდა ჩაითვალოს.

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე საწყისი შეფასების ფარგლებში ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლების მანდატორულად ან რუტინულად განსაზღვრის შესახებ მტკიცებულებები არასაკმარისია (68), და ღვიძლის ფუნქციური სინჯების გარეშე ჩატარებული პრევენციული მკურნალობის სარგებელი სავარაუდოდ აჭარბებს ზიანს, განსაკუთრებით დაბალი ჰეპატოტოქსიურობის მქონე რეჟიმით მკურნალობისას. თუმცა რისკის მქონე პირებთან ხელმისაწვდომობის პირობებში საწყისი შეფასების ფარგლებში ღვიძლის ფუნქციური სინჯები მკაცრად ნაჩვენებია. რისკის მქონე პირებთან საწყისი შეფასებისას მიღებული შედეგების მიხედვით უნდა გადაწყდეს რამდენად მოსალოდნელია, რომ პრევენციული მკურნალობით მიღებულმა სარგებელმა გვერდითი მოვლენებით განპირობებულ ზიანს გადააჭარბოს. პრევენციული მკურნალობის მიმდინარეობისას რისკის მქონე პირებთან ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლები ყოველ შემდეგ ვიზიტზე რუტინულად უნდა განისაზღვროს. ამ ყოველივეს გათვალისწინებით ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლების განსაზღვრა რუტინულად საჭირო არ არის. დღეს ხელმისაწვდომი მტკიცებულებების მიხედვით ღვიძლის დაავადებებისათვის დამახასიათებელი ნიშნების და სიმპტომების ახლო კლინიკური მონიტორინგი გვერდითი მოვლენების დროული გამოვლენისა და მართვისთვის საკმარისია, მეტად რიფამპიცინის შემცველი ხანმოკლე რეჟიმებით მკურნალობის პირობებში. თუმცა დამატებითი რისკ-ფაქტორების მქონე პირთათვის ღვიძლის ფუნქციური სინჯები რეკომენდებულია.

ინიცირებამდე საჭიროა პაციენტის, მისი ოჯახის წევრების, მხარდამჭერი პირების ინფორმირება/კონსულტირება ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის და მისი დასრულების მნიშვნელობის შესახებ. პაციენტი ასევე კონსულტირებული უნდა იყოს შესაძლო გვერდითი მოვლენების და მათი გამოვლენის შემთხვევაში ექიმის ინფორმირების მნიშვნელობის შესახებ. პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე პაციენტისთვის მედიკამენტების მიღების ყველაზე მისაღები ლოკაცია და ფორმა უნდა შეირჩეს. დამატებით იხილეთ დანართი N1.

# ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობაზე დამყოლობა

ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობაზე დამყოლობა და კურსის დასრულება როგორც ინდივიდუალურ, ისე პოპულაციურ დონეზე კლინიკური სარგებლის მნიშვნელოვანი განმსაზღვრელია. არარეგულარული ან არაადექვატური მკურნალობა პრევენციის დაცვით ეფექტს ამცირებს. პრევენციულ მკურნალობაზე ცუდმა დამყოლობამ ან ადრეულ ეტაპზე შეწყვეტამ შესაძლოა გაზარდოს აქტიური ტუბერკულოზის, მ.შ. რეზისტენტული ტუბერკულოზის განვითარების რისკი (თუმცა კვლევების მიხედვით მსგავსი მტკიცებულება არ გვაქვს). კვლევებით დასტურდება, რომ ხანმოკლე რეჟიმებით პრევენციული მკურნალობა კარგ დამყოლობასთან და დასრულებული მკურნალობის მაღალ მაჩვენებელთან ასოცირდება. მიღებული დოზების ჯამური რაოდენობა ასევე განსაზღვრავს ტუბერკულოზის პრევენციის ხარისხს (69,70). ამჟამად ითვლება, რომ პრევენციული მკურნალობა დასრულებულად შეიძლება ჩაითვალოს თუ პაციენტს დანიშნული პერიოდის 133%-ში მედიკამენტების სულ მცირე 80% მაინც აქვს მიღებული (იხ. ცხრილი N6), ან ზოგიერთ ქსელში შეიძლება გამოყენებულ იქნას მიდგომა, რომლის მიხედვითაც პრევენციული მკურნალობა დასრულებულად შეიძლება ჩაითვალოს თუ პაციენტს დანიშნული პერიოდის 120%-ში მედიკამენტების სულ მცირე 90% მაინც აქვს მიღებული.

**ცხრილი N6.** ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დასრულება

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **მკურნალობის ჯამური ხანგრძლივობა (თვეებში)** | **დანიშნული დოზების რაოდენობა** | **რეკომენდებული დოზების (დღეების) 80%** | **მკურნალობის დასრულების ვადები (დანიშნული პერიოდი**  **+ 33% დამატებითი ვადა)** |
| **6H** | 6 | 182 | 146 | 239 |
| **3HR** | 3 | 84 | 68 | 120 |
| **3HP** | 3 | 12 | 11\* | 120 |
| **4R** | 4 | 120 | 96 | 150 |
| **1HP** | 1 | 28 | 23 | 40 |
| **6Lfx** | 6 | 182 | 146 | 239 |
| \*რეკომენდებული დოზის 90% | | | | |

როგორ უნდა შეფასდეს სხვადასხვა რეჟიმით პრევენციული მკურნალობის დროს გარკვეული დროით (რამოდენიმე დღით, ან კვირით) მედიკამენტების შეჩერება და როგორი უნდა იყოს ამ დროს მედპერსონალის ტაქტიკა, მოცემულია ცხრილში N7.

**ცხრილი N7.** ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დროს გამოტოვებული დოზების მართვა

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TPT რეჟიმი** | **მკურნალობის შეჩერების პერიოდი** | **შემდეგი ნაბიჯი** | **რეკომენდებული აქტივობა** |
| 3HR, 4R, 6H | <2 კვირა | დაამატეთ გამოტოვებული დღეები რეჟიმით გათვალისწინებული მკურნალობის ჯამურ ხანგრძლივობას. მაგ. თუ ბავშვს უტარდება 3HR რეჟიმით მკურნალობა და მან 3 დღის დოზა გამოტოვა, გააგრძელეთ მკურნალობა 3თვე+3 დღით, ისე რომ შემდეგი გეგმიური ვიზიტის თარიღს ნუ შეცვლით. | პაციენტთან და მის მხარდამჭერ პირთან ერთად განიხილეთ მკურნალობის შეწყვეტის მიზეზები.  აუხსენით პაციენტს და მის მხარდამჭერ პირს პრევენციული მკურნალობის და მისი დასრულების მნიშვნელობა. ერთობლივად მოძებნეთ გზები დამყოლობის გასაუმჯობესებლად. |
| >2 კვირა | თუ მკურნალობა 2 კვირაზე მეტი პერიოდით შეჩერდა მას შემდეგ, რაც პაციენტს მედიკამენტების საჭირო რაოდენობის 80% უკვე მიღებული ჰქონდა, მიეცით პაციენტს დარჩენილი დოზები და დაასრულეთ მკურნალობა დამატებითი აქტივობის გარეშე.  თუ პაციენტს მედიკამენტების საჭირო რაოდენობის 80% ჯერ მიღებული არ აქვს, მაგრამ ჯერ კიდევ არის დრო იმისათვის, რომ >2 კვირის პერიოდით შეჩერებული მკურნალობის მიუხედავად, მკურნალობა დაგეგმილი დროის +33% ვადაში ჩაჯდეს, გააგრძელეთ და დაასრულეთ მკურნალობა დამატებითი აქტივობის გარეშე.  თუ პაციენტს მედიკამენტების საჭირო რაოდენობის 80% მიღებული არ აქვს და მკურნალობის დასრულება დაგეგმილი დროის +33% ვადაში ვერ ესწრება, პრევენციული მკურნალობის სრული კურსი ახლიდან ჩაატარეთ. |
| 3HP | 1 კვირის დოზა | თუ გამოტოვებული დოზის მიღება შემდეგ ორ დღეში ხერხდება, პაციენტმა გამოტოვებული დოზა დაუყოვნებლივ უნდა მიიღოს და შემდეგი დოზების მიღების თარიღი არ უნდა შეიცვალოს.  თუ დოზის გამოტოვებიდან 2 დღეზე მეტი გავიდა, პაციენტმა გამოტოვებული დოზა დაუყოვნებლივ უნდა მიიღოს და შემდეგი დოზა უკვე ახალი თარიღით, ბოლო მიღებიდან ერთ კვირაში უნდა მიიღოს და მკურნალობა ახალი გრაფიკით დაასრულოს. ასე 2 თანმიმდევრული კვირის დოზებს შორის 4 დღეზე ნაკლებ შუალედს თავს ავარიდებთ. |
| >1კვირის დოზა | თუ 1-3 კვირის დოზაა გამოტოვებული, პაციენტმა მკურნალობა უნდა გააგრძელოს და ჯამში 12 დოზა მაქსიმალურ პერიოდში - 16 კვირაში მიიღოს.  თუ 4 ან მეტი ყოველკვირეული დოზა არის გამოტოვებული, პრევენციული მკურნალობის სრული კურსი ახლიდან ჩაატარეთ.  თუ ყოველკვირეულ მკურნალობაზე დამყოლობის უზრუნველყოფა ვერ ხერხდება შეწყვიტეთ 3HP რეჟიმი და დანიშნეთ ალტერნატიული ყოველდღიური პრევენციული მკურნალობა. |
| 1HP | <1 კვირა | თუ პაციენტს დანიშნული მედიკამენტების 80% (23 დოზა) მიღებული აქვს, დამატებითი აქტივობა საჭირო არ არის, მიეცით პაციენტს დარჩენილი დოზები და დაასრულეთ მკურნალობა.  თუ პაციენტს დანიშნული მედიკამენტების 80%-ზე (23 დოზაზე) ნაკლები აქვს მიღებული, განაახლეთ მკურნალობა, დაამატეთ გამოტოვებული დოზები და მიეცით ისინი პაციენტს ისე რომ ჯამში მკურნალობის დასრულება მაქსიმალურ 6 კვირაში მოხერხდეს. |
| >1 კვირა | თუ გამოტოვებულია 7-ზე მეტი თანმიმდევრული დოზა, 1HP რეჟიმით მკურნალობა ხელახლა დაიწყეთ.  თუ 7-ზე მეტი დოზა წყვეტილად არის გამოტოვებული, განაახლეთ მკურნალობა, დაამატეთ გამოტოვებული დოზები და მიეცით ისინი პაციენტს ისე რომ ჯამში მკურნალობის დასრულება მაქსიმალურ 8 კვირაში მოხერხდეს.  თუ 1HP რეჟიმით მკურნალობაზე დამყოლობის უზრუნველყოფა ვერ ხერხდება შეწყვიტეთ მკურნალობა და დანიშნეთ ალტერნატიული ყოველდღიური ან 3HP რეჟიმით პრევენციული მკურნალობა. |

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის წარუმატებელი გამოსავლის შესაფასებლად შემდეგი დეფინიციები შეიძლება იყოს გამოყენებული:

**უშედეგო** - ტუბერკულოზის პრევენვიული მკურნალობა უშედეგოა, თუ მკურნალობის ნებისმიერ ეტაპზე აქტიური ტუბერკულოზი განვითარდა;

**გარდაცვალება** - ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის მიმდინარეობისას ნებისმიერი მიზეზით გარდაცვალება;

**მეთვალყურეობიდან დაკარგვა** - ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა შეწყვეტილია ≥8 თანმიმდევრული კვირის განმავლობაში 3HP, 3HR და 4R რეჟიმების შემთხვევაში და 10 თანმიმდევრული დღის განმავლობაში 1HP რეჟიმით მკურნალობის შემთხვევაში;

**პრევენციული მკურნალობის შეჩერება ტოქსიურობის გამო** - გვერდითი მოვლენების ან მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედების გამო კლინიცისტის მიერ მკურნალობის შეჩერება შემდგომი აღდგენით ან აღდგენის გარეშე, ან რეჟიმის შეცვლით;

**შეუფასებელი** - ჩანაწერი დაკარგულია, ან პაციენტი გადაყვანილია სხვა სამედიცინო დაწესებულებაში ისე, რომ პრევენციული მკურნალობის დასრულების შესახებ ჩანაწერი არ არსებობს (ქართული რეალობის გათვალისწინებით იგულისხმება, რომ პაციენტი გადაყვანილია სხვა ქვეყნის სამედიცინო დაწესებულებაში).

# ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის მონიტორინგი

პრევენციული მკურნალობა პაციენტთან შეთანხმებით უშუალო (DOT) ან ვიდეო (VOT) მეთვალყურეობით უნდა ჩატარდეს.

პაციენტის ყოველი ვიზიტის დროს მედპერსონალმა უნდა უზრუნველყოს შემდეგი:

* პაციენტის ინფორმირება ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომების, პრევენციული მკურნალობის და მისი დასრულების მნიშვნელობის შესახებ;
* აქტიური ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომების და ნიშნების სკრინინგი; თუ პრევენციულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტთან აქტიური ტუბერკულოზის დიაგნოზი დაისვა, პრევენციული მკურნალობა უნდა შეწყდეს და დაავადების საწინააღმდეგო მკურნალობა უნდა დაიწყოს;
* უნდა გაკონტროლდეს პაციენტის წონა (სადაც შესაძლებელია) და დანიშნული პრევენციული მედიკამენტების დოზა შესაბამისად დაკორექტირდეს. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მცირეწლოვანი ბავშვების შემთხვევაში, ვინაიდან პრევენციული მკურნალობის პერიოდში ჩვილები და მცირეწლოვანი ბავშვები ნორმაში საგრძნობლად იმატებენ წონაში და მათ სჭირდებათ დოზის კორექცია. მეორეს მხრივ, თუ წონის კონტროლისას წონის კლება ან არასაკმარისი მატება დაფიქსირდა ეს შეიძლება აქტიური ტუბერკულოზის ადრეული კლინიკური გამოვლინება იყოს;
* საჭიროა გვერდითი მოვლენების სკრინინგი და გამოვლენისას მათი მართვა ან პაციენტის შესაბამის სპეციალისტთან რეფერირება;
* პაციენტი ინფორმირებული უნდა იყოს და მედპერსონალმა ყოველ ვიზიტზე უნდა შეახსენოს ისეთი შესაძლო გვერდითი მოვლენების შესახებ როგორიცაა ანორექსია, გულისრევის შეგრძნება, პირღებინება, დისკომფორტი საჭმლის მომნელებელი სისტემიდან, პერსისტირებადი სისუსტე ან ადვილად დაღლა, მუქად შეფერილი შარდი, ღია ფერის განავალი ან სიყვითლე. ჩამოთვლილი ნიშნები და სიმპტომები ღვიძლის დაზიანებაზე მიანიშნებენ და დაუყოვნებელ კვლევებს საჭიროებენ. თუ ამ ნიშნების/სიმპტომების მქონე პაციენტის კონსულტირება და გამოკვლევა ვერ ხერხდება, პრევენციული მკურნალობა დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს;
* პრევენციული მკურნალობის დოზის გამოტოვების შემთხვევაში უნდა გაირკვეს მიზეზი და გაძლიერდეს პაციენტის მხარდაჭერა, რათა მან დაასრულოს პრევენციული მკურნალობა;
* თანმხლები დაავადებების/მდგომარეობების შემთხვევაში პრევენციული მკურნალობის პერიოდში მათი მართვა შესაბამის სპეციალისტთან კონსულტირებით უნდა გაგრძელდეს;
* პაციენტისგან უნდა შეგროვდეს ინფორმაცია ორსულობის, ლაქტაციის და კონტრაცეფციის შესახებ;
* ვიზიტის დროს ყველა საჭირო ინფორმაცია ქვეყანაში მოქმედი რეგისტრირების ფორმით უნდა დაფიქსირდეს.

# ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა სპეციალურ პოპულაციებში

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა ორსულ და ახლადნამშობიარებ ქალებთან**

აივ ინფექციით მცხოვრებ ქალებს ორსულობის და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში აქტიური ტუბერკულოზის განვითარების ძალიან მაღალი რისკი აქვს, რამაც მძიმე გავლენა შეიძლება იქონიოს როგორც დედაზე, ისე ახალშობილზე (77,78). ორსულობა, როგორც აივ ინფექციით მცხოვრებ, ისე აივ ნეგატიურ ქალთან, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის უკუჩვენება არ არის. იზონიაზიდი და რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტები, რომლებიც პრევენციული მკურნალობის რეჟიმში გამოიყენება ორსულებისათვის ნებადართულია (ორსულთათვის კლასიფიცირებულია როგორც კატეგორია C; U.S.; FDA) (79,80).

ერთ-ერთი რანდომიზებული კვლევის შედეგად ორსულობის პერიოდში იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობის შედეგად განვითარებული გვერდითი მოვლენების გაზრდილი რისკი დაფიქსირდა (81). ამ მონაცემის გადასამოწმებლად ჯანმო-ს ეგიდით ჩატარდა სისტემატიური მიმოხილვა, რომელმაც ყველა სხვა არსებული მტკიცებულების შეფასებით იზონიაზიდით პრევენციული მკურნალობის ასოცირება ისეთ მოვლენებთან როგორიცაა: ნაყოფის ან ახალშობილის გარდაცვალება, ნაადრევი მშობიარობა, მცირეწონიანი ახალშობილის დაბადება, ან თანდაყოლილი ანომალიები არ გამოავლინა. ასევე, არ გამოვლინდა დედის ჰეპატოტოქსიურობის ან გარდაცვალების სტატისტიკურად სარწმუნო რისკი. შესაბამისად პრევენციული მკურნალობის მშობიარობის შემდგომ პერიოდში გადავადება საჭირო არ არის და ის ანტენატალურ და პოსტნატალურ პერიოდში შესაბამისი სიფრთხილით უნდა დავიწყოთ. თუ ორსულს დამატებითი რისკები არ აქვს, ღვიძლის ფუნქციური სინჯების რუტინულად ჩატარება საჭირო არ არის. B6 ვიტამინი უნდა დაინიშნოს ორსულ და ლაქტაციის პერიოდში მყოფ ყველა ქალთან, ვისთანაც პრევენციული მკურნალობა ტარდება. ზოგადად ითვლება, რომ რიფამპიცინი ორსულთათვის უსაფრთხოა და არ საჭიროებს დოზის კორექციას, თუმცა სპეციფიურად ორსულ და ახლადნამშობიარებ ქალებთან რიფამპიცინის ეფექტურობის შესახებ მონაცემები ხელმისაწვდომი არ არის (82). ორსულებთან რიფაპენტინის ეფექტურობის და უსაფრთხოობის შესახებ მონაცემები ლიმიტირებულია, შესაბამისად ორსულებთან 1HP და 3HP რეჟიმები არ უნდა გამოვიყენოთ მანამ, სანამ მათი უსაფრთხოობის შესახებ საკმარისი მონაცემები ხელმისაწვდომი არ გახდება. სანამ ასეთი მონაცემები გვექნება, აივ ინფექციით მცხოვრებ ორსულ და ახლადნამშობიარებ ქალებთან იზონიაზიდი + კოტრიმოქსაზოლი + B6ვიტამინის სამკომპონენტიანი კომბინაცია შეიძლება დაინიშნოს.

იზონიაზიდით და/ან რიფამპიცინით პრევენციული მკურნალობა ლაქტაციის პერიოდში უსაფრთხოდ შეიძლება დაინიშნოს (83). B6 ვიტამინი უნდა დაინიშნოს ახალშობილთან, თუ ახალშობილი, ან ახალშობილის ლაქტაციის პერიოდში მყოფი დედა იღებს იზონიაზიდს. ისევე როგორც აივ ინფექციით მცხოვრებ ორსულ და ახლადნამშობიარებ ქალებთან, იზონიაზიდი + კოტრიმოქსაზოლი + B6ვიტამინის სამკომპონენტიანი კომბინაცია ლაქტაციის პერიოდში მყოფ ქალებთანაც უნდა დაინიშნოს.

ორალური და ჰორმონალური ჩასახვის საწინააღმდეგო პრეპარატები ურთიერთქმედებენ რიფამპიცინთან, რის შედეგადაც არსებობს კონტრაცეფციის ეფექტურობის შემცირების რისკი. შესაბამისად ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის პერიოდში რეკომენდებულია ჩასახვის საწინააღმდეგო ბარიერული საშუალებების გამოყენება.

**ტუბერკულოზით დაავადებული დედის ახალშობილის მართვა**

* ტუბერკულოზით დაავადებული დედის ახალშობილი დაბადებისთანავე უნდა შეფასდეს და საჭიროების შემთხვევაში შესაბამისი ექიმი-სპეციალისტის/პედიატრის კონსულტაცია უნდა ჩაუტარდეს. აუცილებელია, რომ დედა იღებდეს საჭირო ტუბსაწინააღმდეგო მკურნალობას და აღარ იყოს ინფექციური. აუცილებელია ინფექციის კონტროლით გათვალისწინებული ყველა ნორმის დაცვა იმ სივრცეში, სადაც იმყოფება ახალშობილი, განსაკუთრებით თუ ის ნაადრევად დაიბადა ან მცირე წონისაა.
* თუ ახალშობილი ჯანმრთელია, ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი არცერთი სიმპტომი ან ნიშანი არ აღენიშნება, მასთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა უნდა დაინიშნოს და BCG ვაქცინაცია გადავადდეს მანამ, სანამ პრევენციული მკურნალობა არ დასრულდება. ახალშობილთან პრევენციულ მკურნალობასთან ერთად უნდა დაინიშნოს პირიდოქსინი 5-10 მგ/დღეში.
* თუ ახალშობილთან აივ-ექსპოზიცია აღინიშნება (დედა აივ ინფექციით მცხოვრებია) და დანიშნული აქვს ნევირაპინი, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა იზონიაზიდის მონოთერაპიით უნდა ჩატარდეს. რიფამპიცინის ან რიფაპენტინის შემცველი რეჟიმები ნევირაპინზე მყოფ ბავშვთან არ უნდა დაინიშნოს, ვინაიდან რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტები ამცირებენ ნევირაპინის კონცენტრაციას და შეიძლება დედიდან ბავშვზე აივ-ის ტრანსმისიის რისკის ზრდა განაპირობონ (87).
* ახალშობილთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დასრულების შემდეგ კანის ტუბერკულინური სინჯი (TST) ან IGRA ტესტი უნდა ჩატარდეს. თუ ლატენტური ტუბერკულოზის ტესტი უარყოფითია ან ხელმისაწვდომი არ არის, ჩვილთან   
  BCG ვაქცინაცია უნდა ჩატარდეს (ოღონდ თუ ჩვილი აივ დადებითი არ არის).
* თუ დედა ტუბსაწინააღმდეგო მედიკამენტებს იღებს, დედას შეუძლია ახალშობილთან იყოს და ძუძუთი უსაფრთხოდ კვებოს ახალშობილი იმ პერიოდშიც, როცა ჩვილი ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობაზე იმყოფება.
* ჩვილმა, რომელსაც აქტიური ან ლატენტური ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მკურნალობაზე მყოფი დედა ძუძუთი კვებავს, უნდა მიიღოს პირიდოქსინი მანამ, სანამ დედა მკურნალობას არ დაასრულებს.

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა ღვიძლის პათოლოგიის და ჰეპატიტის მქონე პირებთან**

იზონიაზიდი და რიფამპიცინი/რიფაპენტინი ღვიძლის დაზიანებასთან ასოცირდება. თუ პაციენტის საწყისი ღვიძლის ფუნქციური სინჯებით ვლინდება, რომ ტრანსამინაზები მომატებულია ნორმის ზედა ზღვარზე 3-ჯერ ან მეტად, ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს. ღვიძლის ბოლო სტადიის დაზიანების მქონე პაციენტებთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა არ უნდა დაინიშნოს. ცნობილია, რომ იზონიაზიდით მონოთერაპიას ქრონიკული B და C ჰეპატიტის მქონე პაციენტები კარგად იტანენ (85, 86).

მწვავე ჰეპატიტის მქონე პირებთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა მწვავე მდგომარეობის ალაგებამდე უნდა გადავადდეს.

C ჰეპატიტით დაავადებულ პირებთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა რიფამპიცინის შემცველი რეჟიმით შეიძლება ჩატარდეს როგორც HCV-ის მკურნალობის დასრულებამდე, ისე მისი დასრულების შემდეგ, თუმცა ვინაიდან რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტებს შეუძლიათ HCV მედიკამენტების კონცენტრაცია სუბთერაპიულ დონემდე შეამცირონ (90,91), ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის ინიცირებისათვის საჭიროა შესაბამის სპეციალისტთან კონსულტირება და რიფამპიცინის და C ჰეპატიტის სამკურნალო ანტირეტროვირუსული მედიკამენტების ურთიერთქმედების გათვალისწინება.

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა თირკმლის უკმარისობის მქონე პირებთან**

იზონიაზიდის და რიფამპიცინი/რიფაპენტინის გამოყოფა სანაღვლე გზებით ხდება, შესაბამისად თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებთან ამ მედიკამენტების მიცემა სტანდარტული დოზით შესაძლებელია. პერიფერიული ნეიროპათიის პრევენციის მიზნით თირკმლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებთან იზონიაზიდი პირიდოქსინთან (B6 ვიტამინთან) ერთად უნდა დაინიშნოს.

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლებთან**  
ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლებს შორის ტუბერკულოზით ინფიცირების პრევალენტობა და დაავადების ინციდენტობა მაღალია (92). ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლებთან რიფაპენტინის გამოყენება შესწავლილი არ არის, თუმცა ცნობილია, რომ რიფამპიცინით მკურნალობა ამცირებს მეტადონის და ბუპრენოფრინის გამოყენებით ოპიოიდების ჩანაცვლებითი თერაპიის მოქმედებას (93). ზოგიერთ პირთან ეს ოპიატების მოხსნის სიმპტომებს იწვევს. ამის გამო პირები, რომლებიც ოპიოიდების ჩანაცვლებით თერაპიაზე არიან და ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა 3HP, 3HR ან 4R რეჟიმით უტარდებათ ოპიატების მოხსნის ნიშნების და სხვა გვერდითი მოვლენების გამოსავლენად ახლო მონიტორინგს საჭიროებენ. რიფამპიცინის შემცევლი რეჟიმით მკურნალობისას მეტადონის ან ბუპრენოფრინის დოზის გაზრდით შესაძლებელია ოპიატების მოხსნის ნიშნების/სიმპტომების განვითარების რისკის შემცირება. ნარკოტიკული საშუალებების მომხმარებლებთან იზონიაზიდით მონოთერაპია (IPT) უსაფრთხოა, თუმცა საჭიროა ჰეპატოტოქსიურობის ფრთხილი მონიტორინგი (94). ნარკოტიკული საშუალებების მოხმარების გამო ტუბერკულოზის პრევენციულ მკურნალობაზე უარი არავის არ უნდა ეთქვას. ექიმი პასუხისმგებელია ამ შემთხვევაში არსებულ მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედება სიფრთხილით მართოს (95).

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებთან**

აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტების შემცველი პრევენციული მკურნალობის მთავარი გამოწვევა მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედებაა. თუ რიფამპიცინი და რიფაპენტინი ეფავირენზთან და დოლუტეგრავირთან დოზის კორექციის გარეშე შეიძლება დაინიშნოს, აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან, რომლებიც რალტეგრავირს და რიფამპიცინს იღებენ, რალტეგრავირის მაღალი დოზა (800 მგ ორჯერ დღეში) უნდა დაინიშნოს. რიფამპიცინის ან რიფაპენტინის შემცველი პრევენციული რეჟიმი პროტეაზას ინჰიბიტორებთან ან ნევირაპინთან ერთად არ უნდა დაინიშნოს.

**ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებული პირების კონტაქტებთან**

მულტი- ან იზონიაზიდისადმი მონორეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებულ პაციენტებთან კონტაქტში მყოფი პირები დაინფიცირების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ არიან, ვიდრე სენსიტიური ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების კონტაქტები, თუმცა ინფიცირების დაავადებაში პროგრესირების რისკი ორივე ჯგუფში ერთნაირია (88). კვლევების მონაცემებით პრევენციული მკურნალობის შედეგად მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის ინციდენტობის მაჩვენებელი დაახლოებით 90%-ით იკლებს (89).

ჯანმო-ს რეკომენდაციით მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტის კონტაქტთან პრევენციული მკურნალობა უნდა ჩატარდეს, თუმცა პრევენციული მკურნალობის ინიცირებამდე გათვალისწინებული უნდა იყოს ექსპოზიციის ინტენსივობა, ინდექს-პაციენტთან დადასტურებული უნდა იყოს მულტირეზისტენტობა და ფთორქინოლონისადმი მგრძნობელობა, კონტაქტთან ინფიცირება გამოვლენილი უნდა იყოს IGRA ან TST ტესტით.

რიფამპიცინისადმი რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტის კონტაქტთან პრევენციული მკურნალობა ისეთივე 6 Lfx რეჟიმით უნდა ჩატარდეს როგორც მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზის კონტაქტთან, მაგრამ თუ ინდექს-პაციენტთან იზონიაზიდისადმი მგრძნობელობა დადასტურებულია კონტაქტის პრევენცია შესაძლებელია 6H/9H რეჟიმით. თუ ინდექს-პაციენტთან იზონიაზიდისადმი რეზისტენტობა, რიფამპიცინისადმი კი სენსიტიურობა დადასტურებულია, კონტაქტთან პრევენციული მკურნალობა შესაძლებელია 4R რეჟიმით ჩატარდეს, თუმცა პერუში ჩატარებული კვლევის მონაცემებით იზონიაზიდისადმი მონო-რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების კონტაქტებთან იზონიაზიდით პრევენციულმა მკურნალობამ (IPT) ეფექტურობა აჩვენა (88).

რეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტების კონტაქტების პრევენციული მკურნალობის შესახებ მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მონაცემების მისაღებად რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევები დაუყოვნებლივ არის საჭირო (ამჟამად მიმდინარე სამი რანდომიზებული კვლევის მონაცემები (TB CHAMP; V-QUIN; PHOENIx) რამოდენიმე წელიწადში იქნება ხელმისაწვდომი).

# ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის უსაფრთხოობა და გვერდითი მოვლენები

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დროს ისეთი სერიოზული გვერდითი მოვლენების განვითარების შემთხვევები, რაც სიკვდილის ან პრევენციული მკურნალობის შეწყვეტის მიზეზი შეიძლება გახდეს იშვიათია. ამის მიუხედავად, მედიკამენტების ტოქსიურობით განპირობებული ნებისმიერი გვერდითი მოვლენის დროული გამოვლენა და დაუყოვნებელი მართვა კრიტიკულად მნიშვნელოვანია, განსაკუთრებით პირებთან, რომლებიც ჩვეულებრივ ჯანმრთელნი არიან. ისევე როგორც სხვა პრევენციული აქტივობების შემთხვევაში, მედპერსონალმა თითოეულ პირთან ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის სარგებელი და ზიანი ინდივიდუალურად უნდა შეაფასოს.

პირი, რომელთანაც პრევენციული მკურნალობა ტარდება, ინფორმირებული უნდა იყოს შესაძლო გვერდითი მოვლენების და მათი გამოვლენის შემთხვევაში ექიმთან მიმართვის აუცილებლობის შესახებ. ექიმთან ყოველი ვიზიტის დროს უნდა შეფასდეს პრევენციულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტს ხომ არ აღენიშნება მადის დაკარგვა, პერსისტირებადი სისუსტე ან ადვილად დაღლა, აბდომინალური დისკომფორტი, გულისრევის შეგრძნება, ღებინება, მუქად შეფერილი შარდი, ღია შეფერილობის განავალი, გამონაყარი ან ქავილი, კანის ან თვალის სიყვითლე, მტევნის ან ტერფის არეში ჩხვლეტითი შეგრძნება ან დაბუჟება. თუ პაციენტს ჩამოთვლილი ნიშნები/სიმპტომები განუვითარდა და ექიმთან კონსულტირება ვერ ხერხდება, პაციენტმა პრევენციული მკურნალობა უნდა შეწყვიტოს.

ცხრილში N8 მოცემულია ის შესაძლო გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დროს შეიძლება განვითარდეს.

**ცხრილი N8.** ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დროს გამოყენებული მედიკამენტებით გამოწვეული მოსალოდნელი გვერდითი მოვლენები

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ხშირი გვერდითი მოვლენები** | **იშვიათი გვერდითი მოვლენები** |
| **იზონიაზიდი** | შრატში ღვიძლის ფერმენტების უსიმპტომო ზრდა;  ჰეპატიტები;  პერიფერიული ნეიროპათია (პარესთეზია, კიდურების დაბუჟება და ტკივილი);  კანზე გამონაყარი;  ძილიანობა და ლეთარგია. | კრუნჩხვები;  პელაგრა;  ართრალგია;  ანემია;  ლუპოიდური რეაქციები. |
| **რიფამპიცინი** | გასტროინტერსტინალური რეაქციები (მუცლის ტკივილი, გულისრევის შეგრძნება, პირღებინება);  ჰეპატიტები;  კანის გენერალიზებული რეაქციები;  თრომბოციტოპენიური პურპურა;  სეკრეტების ფერის შეცვლა. | ოსტეომალაცია;  ფსევდომემბრანული კოლიტი;  ფსევდოადრენალური კრიზი;  თირკმლის მწვავე უკმარისობა;  შოკი;  ჰემოლიზური ანემია;  გრიპისმაგვარი სინდრომი. |
| **რიფაპენტინი** | გასტროინტერსტინალური რეაქციები (მუცლის ტკივილი, გულისრევის შეგრძნება, პირღებინება);  ჰიპერსენსიტიური რეაქციები (გრიპისმაგვარი სინდრომი);  ჰეპატიტები;  სეკრეტების ფერის შეცვლა. | ჰიპოტენზია/სინკოპე;  სისხლში წითელი და თეთრი უჯრედების რაოდენობის შემცირება;  მადის დაქვეითება;  ჰიპერბილირუბინემია. |

**იზონიაზიდი**

**შრატში ღვიძლის ფერმენტების უსიმპტომო ზრდა** იზონიაზიდზე მყოფ პაციენტთა 10-20 %-თან გვხვედება. ეს მაჩვენებელი მკურნალობის გაგრძელების პირობებშიც კი შესაძლოა თავისთავად დარეგულირდეს. იზონიაზიდი უნდა მოიხსნას თუ ტრანსამინაზების დონე ზედა დასაშვებ ზღვრაზე სამჯერ მეტია და სიმპტომებიც ვლინდება; ან თუ ტრანსამინაზების დონე ზედა დასაშვებ ზღვრაზე ხუთჯერ მომატებულია, მაშინაც კი თუ სიმპტომები არ ვლინდება.

**ჰეპატიტები** იზონიაზიდზე მყოფ პაციენტთა 0.1 %-თან გვხვედება და უფრო ხშირია, თუ იზონიაზდითან ერთად სხვა ჰეპატოტოქსიური მედიკამენტიც არის დანიშნული. ფაქტორები, რომლებმაც შეიძლება გაზარდონ ჰეპატიტების განვითარების როგორც სიხშირე, ისე სიმწვავე, მოიცავს ალკოჰოლის მოხმარებას, ღვიძლის დაავადებას ან ღვიძლის დაავადების განვითარების რისკს, >65 წლის ასაკს და პარალელურად ისეთი მედიკამენტების გამოყენებას, რომლებიც ღვიძლში მეტაბოლიზდებიან. 20 წლამდე პირებთან სიმპტომური ჰეპატიტის განვითარების შემთხვევები იშვიათია, თუმცა მწვავე და ფატალური შემთხვევები დაფიქსირებულია. შესაბამისად ღვიძლის დაავადების რისკ-ფაქტორების მქონე 20 წლამდე ახალგაზრდები ისეთივე სიფრთხილით უნდა იმართონ, როგორც ასაკოვანი პირები.

**პერიფერიული ნეიროპათია (პარესთეზია, კიდურების დაბუჟება და ტკივილი)** იზონიაზიდის ნორმალურ დოზაზე მყოფ პაციენტთა <0.2 %-თან გვხვედება. უფრო ხშირად ის ნეიროპათიასთან ასოცირებული სხვა ისეთი თანდართული მდგომარეობების შემთხვევაში გვხვდება როგორიცაა დიაბეტი, მალნუტრიცია, აივ ინფიცირება, თირკმლის უკმარისობა და ალკოჰოლიზმი. რეჟიმზე პირიდოქსინის (B6 ვიტამინის) დამატება მხოლოდ ამ ან იზონიაზიდის ტოქსიურობით განპირობებულ სხვა შემთხვევებშია საჭირო.

ნუტრიციული დეფიციტის მქონე პირებთან იზონიაზიდმა შეიძლება უჯრედული ნიაცინის (B3 ვიტამინის) წარმოქმნა დაარღვიოს და ამით მეორეულად **პელეგრა** გამოიწვიოს. პელეგრა კლინიკურად კანზე დამახასიათებელი სპეციფიური გამონაყარით დიაგნოსტირდება. სხვა სიმპტომები შეიძლება იყოს დიარეა, ნეიროფსიქიური ცვლილებები. პელეგრის განვითარების გაზრდილი რისკი აქვთ ალკოჰოლის ჭარბად მომხმარებლებს და დაუმუშავებელი სიმინდის ძირითად ელემენტებზე არადივერსიფიცირებული (ჰომოგენური) დამოკიდებულების მქონე პირებს.

იზონიაზიდმა ასევე შეიძლება გამოიწვიოს **კანზე გამონაყარი, ძილიანობა და ლეთარგია.**

**რიფამპიცინი**

**გასტროინტერსტინალური სიმპტომები,** როგორიცაა გულისრევის შეგრძნება, ანორექსია და მუცლის ტკივილი, იშვიათად არის იმდენად მწვავე, რომ მედიკამენტის შეწყვეტა გახდეს საჭირო.

**ჰეპატოტოქსიურობა,** რომელსაც ასიმპტომური ჰიპერბილირუბინემია ადასტურებს, რიფამპიცინზე მყოფ პაციენტთა 0.6%-თან გვხვდება. ჰეპატიტები უფრო ხშირია იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი რიფამპიცინთან ერთად იზონიაზიდსაც იღებს.

**კანის რეაქციები** გამომშრალი კანის სახით (ქავილით, ან მის გარეშე) რიფამპიცინზე მყოფ პაციენტთა 6%-თან გვხვდება. როგორც წესი ის შემოფარგლულია და მკურნალობის გაგრძელება შესაძლებელია.

**რიფამპიცინისადმი ჰიპერმგრძნობელობის სინდრომი** წარსულში აქტიური ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მკურნალობის გაგრძელების ფაზაში რიფამპიცინის მაღალი დოზის გამოყენების შემთხვევაში გვხვდებოდა და გრიპისმაგვარი სინდრომით ვლინდებოდა. როგორც წესი ის რიფამპიცინით 3-დან 6 თვემდე მკურნალობის პერიოდში ვლინდება და ადვილად იმართება (96,97).

იშვიათად რიფამპიცინი ისეთ **ჰიპერსენსიტიურ რეაქციებთან** ასოცირდება, როგორიცაა: ჰიპოტენზია, ნეფრიტები ან თრომბოციტოპენიები, რაც ტემპერატურული რეაქციით, თავის ტკივილით, თავბრუსხვევით, კუნთების და ძვლების ტკივილით, პეტექიებით და კანის სიმშრალით ვლინდება.

**სხეულის სეკრეტების/სითხეების ნარინჯისფრად შეღებვა** რიფამპიცინისთვის დამახასიათებელია და საფრთხეს არ წარმოადგენს, თუმცა ამ შესაძლო ცვლილების შესახებ პაციენტი წინასწარ უნდა იყოს ინფორმირებული.

**რიფაპენტინი**

ჩვეულებრივ რიფაპენტინი ნაკლებ გვერდით მოვლენებთან ასოცირდება და ღვიძლის სხვადასხვა ხარისხის დისფუნქციის შემთხვევაშიც კი კარგი ტოლერანტობით ხასიათდება (98).

3HP რეჟიმზე მყოფ პაციენტთა 3.5%-თან გრიპისმაგვარი ნიშნები ფიქსირდება. მათი უმეტესობა საშუალო ხარისხისაა და 24 საათში ლაგდება (99), თუმცა კლინიკური მონიტორინგი საჭიროა. მართალია 3HP რეჟიმზე მყოფ პაციენტებთან დაფიქსირებულია ჰიპოტენზია და სინკოპე, ჩვეულებრივ ჰიპერსენსიტიურობის ეპიზოდები იშვიათია და მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ მალევე, გახანგრძლივებული ეფექტის გარეშე ლაგდება.

სხვა გვერდითი მოვლენები შეიძლება იყოს სხეულის სეკრეტების ნარინჯისფერი შეფერილობა (უსაფრთხო), გასტროინტერსტიციული გვერდითი მოვლენები (გულისრევა, პირღებინება, მადის დაქვეითება), სისხლის წითელი და თეთრი უჯრედების რაოდენობის შემცირება, კანზე გამონაყარი ან ქავილი, სახსრების ტკივილი და თვალების სიწითლე (100).

# ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის დროს განვითარებული გვერდითი მოვლენების მართვა

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის პერიოდში შესაძლებელია გვერდითი მოვლენების განვითარება. თუ განვითარებული გვერდითი მოვლენა მსუბუქიდან საშუალო ხირისხისაა ახლო მონიტორინგით პრევენციული მკურნალობა უნდა გაგრძლედეს, მაგრამ თუ პრევენციული მკურნალობის დროს სერიოზული გვერდითი მოვლენა განვითარდა, მკურნალობა უნდა შეწყდეს.

**ა. იზონიაზიდი და რიფამპიცინი**

**მედიკამენტით ინდუცირებული ჰეპატიტები**

*მდგომარეობები, რომლებიც მკურნალობის შეწყვეტის საჭიროებზე მიანიშნებენ:* თუ მკურნალობის პირველ კვირებში შრატში ღვიძლის ტრანსამინაზების ცვალებადი, უსიმპტომო მატებაა, მკურნალობის შეჩერება ან შეცვლა საჭირო არ არის თუ არ აღინიშნება ანორექსია, სისუსტე, ღებინება ან კლინიკურად გამოხატული სიყვითლე. კლინიკური ნიშნები, რომლებმაც შეშფოთება უნდა გამოიწვიოს მოიცავს გახანგრძლივებულ ღებინებას, მენტალურ ცვლილებებს და სისხლდენის ნიშნებს - ყველა ეს ნიშანი ღვიძლის მწვავე უკმარისობაზე მიანიშნებს და მკურნალობის დაუყოვნებელ შეჩერებას საჭიროებს.

*სიყვითლის და სხვა მწვავე მდგომარეობების მართვა:* თუ სიყვითლე ან ღვიძლის მწვავე უკმარისობაზე მიმანიშნებელი ნებისმიერი კლინიკური ნიშანი გამოვლინდება, მკურნალობა უნდა შეწყდეს მანამ, სანამ სიყვითლე ან ღვიძლის სიმპტომები არ ალაგდება და სანამ ღვიძლის ფერმენტები საწყის მაჩვენებელს არ დაუბრუნდება. თუ ღვიძლის მაჩვენებლები ვერ იზომება, სიყვითლის ალაგებამდე მკურნალობა ორი კვირით უნდა შეჩერდეს. პარალელურად ჰეპატიტის გამომწვევი სხვა მიზეზებიც უნდა იქნას შესწავლილი.

*მკურნალობის აღდგენა:* ჰეპატიტის ალაგების შემთხვევაში პრევენციული მკურნალობა იგივე რეჟიმით შეიძლება აღდგეს. პრევენციული მედიკამენტები შესაძლებელია აღვადგინოთ როგორც ცალ-ცალკე, ისე ერთდროულად. თუ ჰეპატიტი სიცოცხლისათვის საშიში იყო და არ იყო გამოწვეული რომელიმე სხვა მდგომარეობით (ალკოჰოლის მოხმარებით, ვირუსული ინფექციით), უფრო უსაფრთხო იქნება თუ პაციენტთან მკურნალობის გაგრძელებას სხვა ალტერნატიული რეჟიმით განვიხილავთ.

**კანის რეაქციები**

*ქავილი გამონაყარის გარეშე, ან მსუბუქი გამონაყარით:* შესაძლებელია გამოვიყენოთ ანტიჰისტამინური სიმპტომური მკურნალობა და პრევენციული მკურნალობა გაგრძელდეს.

*ქავილი საშუალო ან მწვავე გამონაყარით:* თუ გამონაყარი მწვავეა, ან პროცესში ჩათრეულია ლორწოვანი, აღინიშნება ჰიპოტენზია ან მძიმე ავადობა, კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობა უნდა ჩატარდეს. უნდა დაინიშნოს პრედნიზოლონის აბები (40-60 მგ) ყოველდღიურად მანამ, სანამ კლინიკური გაუმჯობესება არ გვექნება. გაუმჯობესების შემდეგ პრედნიზოლონის დოზა თანმიმდევრულად კლინიკური დინამიკის გათვალისწინებით უნდა შემცირდეს. ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა კანის რეაქციის სრულ ალაგებამდე უნდა შეჩერდეს. თუ კანის საწყისი რეაქცია მწვავე იყო, პრევენციული მედიკამენტის აღდგენა საწყისი მინიმალური დოზით უნდა დავიწყოთ. თუ მწვავე რეაქცია კვლავ განვითარდა, მედიკამენტი, რომელსაც ეს რეაქცია შეიძლება გამოეწვია აღარ უნდა აღდგეს და მკურნალობის გასაგრძელებლად ალტერნატიული რეჟიმი უნდა განვიხილოთ.

*იზონიაზიდთან ასოცირებული პელაგრა:* პაციენტთან, ვისთანაც იზონიაზიდთან ასოცირებული პელაგრა განვითარდა, სრული განკურნება შესაძლებელია თუ იზონიაზიდი შეწყდა და მკურნალობა მაღალი დოზის ნიკოტინამიდით (B3 ვიტამინი) დაინიშნა. მკურნალობის გარეშე პელაგრამ შესაძლებელია მძიმე ავადობა და სიკვდილი გამოიწვიოს (103). პელაგრის სამკურნალოდ რეკომენდებულია 300 მგ ნიკოტინამიდი დღეში, 3-4 კვირის განმავლობაში. დამატებით B3 ვიტამინით მდიდარი საკვების მიღება ისეთივე ეფექტს იძლევა, როგორც B6 ვიტამინის შემთხვევაში.

**პერიფერიული ნეიროპათია**

პერიფერიული ნეიროპათიის პრევენციისთვის B6 ვიტამინის 10-25 მგ. დღიური დოზა ან B ვიტამინის კომპლექსი ინიშნება. თუ პერიფერიული ნეიროპათია განვითარდა, B6 ვიტამინის დღიური დოზა 100-200 მგ-მდე უნდა გაიზარდოს.

**რიფამპიცინით გამოწვეული გასტროინტერსტინალური რეაქციები (მუცლის ტკივილი, გულისრევის შეგრძნება, ღებინება)**

თუ პაციენტს მსუბუქი სიმპტომები აქვს მდგომარეობა როგორც წესი თავისით გაუმჯობესდება, მაგრამ თუ გასტროინტერსტინალური დარღვევები იმდენად მწვავეა, რომ არსებობს პრევენციული მკურნალობის შეჩერების რისკი, გამოტოვეთ რიფამპიცინის სამი ან ოთხი დოზა, გამოიყენეთ სიმპტომური მედიკამენტები (მაგ. როგორიცაა ღებინების საწინააღმდეგო მეტოკლოპრამიდი), ან როგორც ბოლო შესაძლებლობა მიეცით რიფამპიცინი მცირე რაოდენობის საკვებთან ერთად, რათა შეძლოთ რიფამპიცინით მკურნალობის გაგრძელება. მართალია საკვებთან ერთად რიფამპიცინის მიღება ამცირებს რიფამპიცინის შეწოვას, მაგრამ რიფამპიცინის შეწყვეტასთან შედარებით, ეს მიდგომა უფრო მისაღებია.

ლეთარგიის, სხეულის სეკრეტების (შარდის, ცრემლის, სპერმის და ოფლის) ნარინჯისფრად შეფერვის შემთხვევაში პაციენტი უნდა დავამშვიდოთ და ავუხსთან, რომ ეს ნიშნები თავისით ალაგდება.

**ბ. იზონიაზიდი და რიფაპენტინი**

იზონიაზიდის და რიფაპენტინის კომბინაციით პრევენციული მკურნალობის შედეგად განვითარებული გვერდითი მოვლენების მართვა ქვევით მოცემულია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი N9). გაითვალისწინეთ HP რეჟიმთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების უმეტესობა მსუბუქია, თავისთავად ალაგდება და არ ტოვებს ნარჩენ ცვლილებებს.

**ცხრილი N9.** 3HP რეჟიმით მკურნალობის შედეგად განვითარებული გვერდითი მოვლენების მართვა

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **გვერდითი მოვლენა** | **შეაჩერეთ მკურნალობა და განიხილეთ მისი სიფრთხილით აღდგენა** | **შეაჩერეთ და აღარ განაახლოთ მკურნალობა** |
| **გრიპისმაგვარი სინდრომი**  (ტემპერატურული რეაქცია, შემცივნება და სისუსტე, ზოგჯერ თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა ან ტკივილი ძვლებში) | თუ სიმპტომები მსუბუქია და არ პროგრესირებს, გააგრძელეთ მკურნალობა და დააკვირდით | თუ სიმპტომები საშუალოდან მძიმე ხასიათისაა, განიხილეთ პრევენციული მკურნალობის ალტერნატიული რეჟიმი რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტის გარეშე (მაგ. 6H) |
| მედიკამენტთან ასოცირებული ტემპერატურული რეაქცია მხოლოდ | განაახლეთ მკურნალობა თუ ტემპერატურული რეაქცია 390C -ზე დაბალია, ოღონდ პერმანენტულად შეაჩერეთ მკურნალობა თუ ტემპერატურული რეაქცია კვლავ ფიქსირდება | თუ მედიკამენტთან ასოცირებული სიცხის წინა ეპიზოდის შემდეგ კვლავ > 390C ფიქსირდება, შეაჩერეთ და აღარ განაახლოთ მკურნალობა |
| პერსისტირებადი გულისრევის შეგრძნება, ხშირი ღებინება და/ან თხევადი, არაფორმირებული განავალი | . გამოიყენეთ ღებინების და დიარეის საწინააღმდეგო მედიკამენტები;  . სიმპტომების ალაგების შემდეგ განიხილეთ მკურნალობის სიფრთხილით აღდგენა | შეაჩერეთ და აღარ განაახლოთ მკურნალობა თუ აღინიშნება ღებინება და დიარეა, რომელიც აგრესიულ რეჰიდრატაციას საჭიროებს |
| კანის რეაქცია | შეაჩერეთ მკურნალობა და განიხილეთ მისი სიფრთხილით აღდგენა, თუ აღინიშნება  . დიფუზური გამონაყარი წყლულების გარეშე;  . დიფუზური გამონაყარი შემოფარგლული წყლულებით | თუ აღინიშნება მოცულობითი ბუშტუკოვანი დაზიანებები/ ლორწოვანი გარსის წყლულოვანი დაზიანებები/სტივენ ჯონსონის სინდრომი ან სხვა ტოქსიური ეპიდერმული დაზიანებები შეწყვიტეთ პრევენციული მკურნალობა, დაუკავშირდით შესაბამის სპეციალისტს და დაიწყეთ სტეროიდებით მკურნალობა |
| სხვა ჰიპერსენსიტიური რეაქციები (ჰიპოტენზია, მწვავე ბრონქოსპაზმი, კონიუნქტივიტი, თრომბოციტოპენია) | შეაფასეთ სიმპტომების კლინიკური სიმწვავე და თუ სიმპტომები მწვავეა, განიხილეთ პრევენციული მკურნალობის ალტერნატიული რეჟიმი რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტის გარეშე (მაგ. 6H) | |
| ჰეპატიტები (სისუსტე, ადვილად დაღლა, მადის დაქვეითება, გულისრევის შეგრძნება) | შეაჩერეთ მკურნალობა და განიხილეთ მისი სიფრთხილით აღდგენა, თუ ALT/AST ნორმის ზედა ზღვართან შედარებით <5- ჯერ მომატებულია, სიმპტომების გარეშე | შეაჩერეთ მკურნალობა, თუ  . ნორმის ზედა ზღვართან შედარებით ALT/AST მომატებულია ≥5- ჯერ, სიმპტომების გარეშე;  . ნორმის ზედა ზღვართან შედარებით ALT/AST მომატებულია ≥3- ჯერ და სიმპტომებიც აღინიშნება |
| ფსიქოზი | დანიშნეთ:  . ფსიქიატრის კონსულტაცია;  . ანტიფსიქოზური თერაპია,  . პირიდოქსინი | უკავშირდება იზონიაზიდს |
| კრუნჩხვა | შეაჩერეთ იზონიაზიდი, სანამ კრუნჩხვები არ მოიხსნება, გამოიკვლიეთ კრუნჩხვების სხვა მიზეზები | უკავშირდება იზონიაზიდს |
| გაითვალისწინეთ: რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტები ფერმენტების ინდუცირებას იწვევენ და ნებისმიერი გვერდითი მოვლენა მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედების გათვალისწინებით უნდა შეფასდეს და იმართოს. | | |

ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობის და მკურნალობით გამოწვეული გვერდითი მოვლენების მართვის დროს გასათვალისწინებელია მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედება (იხილეთ ცხრილი N10).

**ცხრილი N10.** იზონიაზიდისა და რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტებისათვის დამახასიათებელი მედიკამენტებს შორის ურთიერთქმედება

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| მედიკამენტის ჯგუფი | მედიკამენტის ნიმუში | იზონიაზიდი აინჰიბირებს მეტაბოლიზმს და ზრდის სისხლში მედიკამენტის დონეს | რიფამპიცინის ჯგუფის მედიკამენტები აძლიერებენ მეტაბოლიზმს და ამცირებენ სისხლში მედიკამენტის დონეს |
| ანტიარითმიული მედიკამენტები | დიზოპირამიდი/  მექსილეტინი/  ქუინიდინი/  ტოკაინიდი |  |  |
| ანტიბიოტიკები | ქლორამფენიკოლი/  კლარითრომიცინი/  დაფსონი/  დოქსიციკლინი/  ფთორქინოლონები |  |  |
| ანტიკოაგულანტები | ვარფარინი |  |  |
| ანტიკონვულსანტები | ფენიტოინი | ფენიტოინი, კარბაზეპინი, პრიმიდონი |  |
| ანტიდეპრესანტები | ამიტრიპტილინი/  ნორტრიპტილინი | ზოგიერთი SSRI (სელექტორული სეროტონინის უკუმიტაცების ინჰიბიტორი) |  |
| მალარიის საწინააღმდეგო მედიკამენტები |  | ჰალოფანტრინი | ქუინინი |
| ფსიქოზის საწინააღდეგო მედიკამენტები | ჰალოპერიდოლი |  |  |
| ანტივირუსული მედიკამენტები |  | რიტონავირი  ეფავირენზი | PI, INSTI ნევირაპინი რიფამპიცინთან |
| სოკოს საწინააღმდეგო მედიკამენტები | ფლუკონაზოლი/  იტრაკონაზოლი/  კეტოკონაზოლი |  |  |
| ბარბიტურატები | ფენობარბიტალი |  |  |
| ბენზოდიაზეპინები | დიაზეპამი | დიაზეპამი, ტრიაზოლამი |  |
| ბეტა-ბლოკერები | პროპრანოლოლი |  |  |
| კალციუმის არხის ბლოკერები | დილტიაზემი/  ნიფედიპინი/  ვერაპამილი |  |  |
| კარდიალური გლიკოზიდური მედიკამენტები | დიგოქსინი |  |  |
| კორტიკოსტეროიდები | პრედნიზოლონი |  |  |
| ფიბრატები | კლოფიბრატი |  |  |
| ჰიპოგლიკემიური აბები | სულფონიურეაზი |  |  |
| ჰორმონალური კონტრაცეფტივები/  პროჟესტინები | ეთინილ ესტრადიოლი/  ლევონორგესტრელი |  | (რიფაპენტინი) |
| იმუნოსუპრესანტები | ციკლოსპორინი / ტაკროლიმუსი |  |  |
| მეთილქსანტინები | თეოფილინი |  |  |
| ნარკოტიკული ანალგეტიკები | მეტადონი | ლევომეთილდატის აცეტატი |  |
| ფოსფოდიესთერაზას-5 ინჰიბიტორები | სილდენაფილი |  | (რიფაპენტინი) |
| ფარისებრი ჯირკვლის მედიკამენტები | ლევოთიროქსინი |  |  |

# ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მქონე პირთა მიდევნება

კონტაქტებთან პრევენციული მკურნალობის შემდგომი მიდევნება 2 წლის განმავლობაში წელიწადში ერთხელ უნდა განხორციელდეს.

თუ კონტაქტთან პირველადი სკრინინგის შემდეგ ლატენტური ტუბერკულოზი გამოვლინდა, მაგრამ ნებისმიერი მიზეზით პრევენციული მკურნალობა არ დაინიშნა ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მიდევნება მომავალი 2 წლის განმავლობაში ყოველ 6 თვეში ერთხელ უნდა გაანხორციელდეს. აქტიური ტუბერკულოზისათვის დამახასითებელი სიმპტომების ნებისმიერ ეტაპზე გამოვლენის შემთხვევაში საჭიროა შესაბამისი მართვა.

სენსიტიური ინდექს-პაციენტების კონტაქტებთან, ვისთანაც პირველადი სკრინინგით არც აქტიური და არც ლატენტური ტუბერკულოზი არ გამოვლინდა, შემდგომი მიდევნება 6 თვის შემდეგ ერთჯერადად უნდა განხორციელდეს.

რეზისტენტული  ინდექს-პაციენტების კონტაქტებთან, ვისთანაც პირველადი სკრინინგით არც აქტიური და არც ლატენტური ტუბერკულოზი არ გამოვლინდა, მიდევნება 2 წლის განმავლობაში 6 თვეში ერთხელ უნდა განხორციელდეს.

აივ ინფექციით მცხოვრებ პირებთან პრევენციული მკურნალობის შემდგომი მიდევნება ტუბერკულოზის სიმპტომების მიხედვით აივ/შიდსის სპეციალისტთან ყოველ გეგმიურ ვიზიტზე უნდა განხორციელდეს.

ტუბერკულოზით დაინფიცირების/დაავადების რისკის ქვეშ მყოფ ჯანდაცვის მუშაკებს ტუბერკულოზზე სკრინინგი მუშაობის დაწყებისას და შემდეგ უკვე ყოველწლიურად უნდა ჩაუტარდეთ.

# ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პროგრამული მართვის მონიტორინგი და შეფასება

ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პროგრამული მონიტორინგი და შეფასება ისევე უნდა იყოს უზრუნველყოფილი, როგორც აქტიური ტუბერკულოზის. ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის პროგრამული მონიტორინგი და შეფასება სპეციალურად შექმნილი ონლაინ პლატფორმით უნდა განხორციელდეს.

# დანართი N1

**პაციენტების ინფორმირება ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის შესახებ**

*რა არის ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექცია?*

ტუბერკულოზი მსოფლიოში სიკვდილის გამომწვევი 10 დაავადებიდან ერთ-ერთია. მას ტუბერკულოზის ბაქტერია იწვევს, რომელიც ტუბერკულოზით დაავადებული პაციენტის საუბრის, ხველის ან ცემინების შედეგად ჰაერში ხვდება. თუ ტუბერკულოზის ბაქტერია მიმღები ორგანიზმის ფილტვებში მოხვდება სამი რამ შეიძლება მოხდეს: 1) ადამიანის იმუნური სისტემა გაანადგურებს ბაქტერიებს მანამ, სანამ ისინი ორგანიზმს დააზიანებენ; 2) იმუნური სისტემა შებოჭავს ტუბერკულოზის ბაქტერიებს, მაგრამ ისინი დარჩებიან ორგანიზმში და გამოიწვევენ ტუბერკულოზურ ინფექციას; ან 3) იმუნური სისტემა ვერ გააკონტროლებს ტუბერკულოზის ბაქტერიას და ისინი გამოიწვევენ ტუბერკულოზის, როგორც დაავადების განვითარებას.

ადამიანები, რომლებიც ინფიცირებული არიან ტუბერკულოზის ბაქტერიით (*Mycobacterium tuberculosis*), მაგრამ ავად არ არიან, აქვთ მდგომარეობა, რომელსაც ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექცია ეწოდება. ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მქონე ადამიანს არ აქვს სიმპტომები და არ ავრცელებს ტუბერკულოზის ბაქტერიებს სხვებზე. ბევრ ადამიანს, ვისაც ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექცია აქვს, ტუბერკულოზი როგორც დაავადება არასდროს უნვითარდება. ზოგიერთი ადამიანი ინფიცირებიდან მალევე (რამოდენიმე კვირაში) ავადდება ტუბერკულოზით, ვინაიდან იმუნური სისტემა ვერ ახერხებს ტუბერკულოზის ბაქტერიის დამარცხებას. ზოგიერთი ადამიანი მოგვიანებით, წლების შემდეგ, იმუნური სისტემის სხვა მიზეზით დასუსტების გამო ავადდება ტუბერკულოზით. დაავადება ტუბერკულოზის განვითარების პრევენციის მიზნით ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა შესაძლებელია.

*რატომ არის ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა მნიშნელოვანი?*

თქვენ შემოგთავაზეს ლატენტური ტუბერკულოზის მკურნალობა, ვინაიდან თქვენი ექიმი თვლის, რომ ტუბერკულოზური ინფექციიდან დაავადების განვითარების შანსი თქვენთან მაღალია. ლატენტური ტუბერკულოზის სამკურნალო ეფექტური მედიკამენტები ხელმისაწვდომია და მკურნალობის სრული კურსის გავლით ინფიცირებიდან დაავადების განვითარების პრევენცია შესაძლებელია. მკურნალობის გარეშე, ლატენტური ტუბერკულოზის მქონე 10-დან 1 ადამიანთან მომავალში ვითარდება ტუბერკულოზი. რისკი მაღალია აივ ინფექციით მცხოვრებ ადამიანებთან, დიაბეტით დაავადებულებთან, ან სხვა ისეთი მდგომარეობის მქონე პირებთან, ვისთანაც იმუნური სისტემა დაქვეითებულია. კვლევებით დასტურდება, რომ ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა 7-15 წლის განმავლობაში ამცირებს ტუბერკულოზით დაავადების ალბათობას.

| **განსხვავება ლატენტურ ტუბერკულოზსა და დაავადებას შორის** | |
| --- | --- |
| **ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მქონე პირი** | **ტუბერკულოზით დაავადებული პირი** |
| * სიმპტომები არ აქვს | * აქვს შემდეგი სიმტომები:   + ხველა, რომელიც 2 კვირაზე მეტად ხანგრძლივდება;   + ტკივილი მკერდის არეში;   + ხველა ნახველით ან სისხლი ნახველში;   + სისუსტე ან ადვილად დაღლა;   + წონაში კლება;   + მადის დაქვეითება;   + ტემპერატურული რეაქცია ან შემცივნება;   + ღამის ოფლიანობა. |
| * თავს ავად არ გრძნობს | * ჩვეულებრივ თავს ავად გრძნობს |
| * ტუბერკულოზის ბაქტერიებს სხვებზე არ ავრცელებს | * ტუბერკულოზის ბაქტერიები შეიძლება სხვებზე გაავრცელოს |
| * უმეტესად კანის ან სისხლის ტესტის შედეგი დადებითია | * უმეტესად კანის ან სისხლის ტესტის შედეგი დადებითია |
| * გულმკერდის რენტგენოგრაფია ნორმალური, ნახველის ნაცხის მიკროსკოპული კვლევა კი უარყოფითი | * გულმკერდის რენტგენოგრაფიით შეიძლება პათოლოგია გამოვლინდეს, ან ნახველის ნაცხის მიკროსკოპული კვლევა, ან კულტურა იყოს დადებითი |
| * დაავადების განვითარების პრევენციის მიზნით ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა ჭირდება | * აქტიური ტუბერკულოზის მკურნალობა ჭირდება |

*აივ ინფიცირებული ვარ, ვიტარებ აივ-ის საწინააღმდეგო მკურნალობას და CD4 უჯრედების მაღალი მაჩვენებელი მაქვს, რამდენად მჭირდება ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა?*

აივ ინფექციით მცხოვრებ ყველა მოზრდილს, მოზარდს და ბავშვს ტუბერკულოზის პრევენციული მკურნალობა CD4 უჯრედების რაოდენობის და აივ მკურნალობით მიღწეული სტაბილურობის მიუხედავად უნდა ჩაუტარდეს. მართალია აივ მკურნალობა ამცირებს ტუბერკულოზით დაავადების რისკს, აივ ნეგატიურ პირებთან შედარებით რისკი მაინც ძალიან მაღალი რჩება. აივ და ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის ერთდროული მკურნალობა ტუბერკულოზით დაავადების რისკს მნიშვნელოვნად ამცირებს.

*უნდა ჩავიტარო თუ არა ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა თუ ჩემი ოჯახის წევრი მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით არის დაავადებული?*

თქვენ უნდა გაესაუბროთ თქვენს ექიმს. თქვენი ექიმი გადაწყვეტს ჩაატაროს ლატენტური ტუბერკულოზური ინფექციის მკურნალობა მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადებული პირის შერჩეულ ოჯახურ კონტაქტებთან, ვისთანაც მულტირეზისტენტული ტუბერკულოზით დაავადების რისკი მაღალია.

*როგორ ისმება ლატენტური ტუბერკულოზის დიაგნოზი?*

თქვენი ექიმი გკითხავთ ტუბერკულოზისათვის დამახასიათებელი სიმპტომების შესახებ და შეიძლება ჩაგიტაროთ რენტგენოგრაფია, რათა დარწმუნდეს, რომ ამ ეტაპზე ტუბერკულოზით ავად არ ხართ. ლატენტური ტუბერკულოზის დიაგნოსტიკისათვის თქვენმა ექიმმა შეიძლება ჩაგიტაროთ კანის (მანტუს) ან სისხლის (კვანტიფერონის) ტესტი. თუ მანტუ ან კვანტიფერონის ტესტის შედეგი დადებითია, ეს ნიშნავს, რომ წარსულში შეხებაში იყავით ტუბერკულოზის ბაქტერიასთან და თქვენთვის საჭიროა ლატენტური ტუბერკულოზის საწინააღმდეგო მკურნალობა.

*ვისთვის არის საჭირო ლატენტური ტუბერკულოზის ტესტირება და მკურნალობა?*

აივ ინფექციით მცხოვრები ადამიანებისათვის, ტუბერკულოზით დაავადებული პირის კონტაქტებისათვის, ანტი-TNF მკურნალობაზე მყოფი პაციენტებისათვის, დიალიზზე მყოფი პაციენტებისათვის, პაციენტებისათვის, რომლებსაც ამზადებენ ორგანოს ტრანსპლანტაციისათვის, მაღაროელებისათვის, პატიმრებისათვის, მიგრანტებისათვის, უსახლკაროებისათვის, საინექციო ნარკოტიკების მომხმარებლებისათვის და ტუბერკულოზის მაღალი რისკის მქონე ჯანდაცვის მუშაკებისათვის.

*ლატენტური ტუბერკულოზის სამკურნალო რომელი რეჟიმებია ხელმისაწვდომი?*

ლატენტური ტუბერკულოზის სამკურნალოდ ექიმმა შეიძლება დაგინიშნოთ იზონიაზიდის და რიფაპენტინის ერთთვიანი ყოველდღიური ან სამთვიანი ყოველკვირეული მკურნალობა; რიფამპიცინის ოთხთვიანი ან იზონიაზიდის და რიფამპიცინის სამთვიანი ყოველდღიური მკურნალობა; ასევე იზონიაზიდით 6, 9, ან 36 თვიანი ყოველდღიური მკურნალობა, რომელსაც პირიდოქსინსაც (B6 ვიტამინსაც) დაამატებს.

*როგორ უნდა მოვიქცე თუ ლატენტური ტუბერკულოზის მკურნალობისას გვერდითი მოვლენები განმივითარდა?*

თუ ლატენტური ტუბერკულოზის მკურნალობისას განვითარდა ანორექსია, გულისრევის შეგრძნება, პირღებინება, დისკომფორტი საჭმლის მომნელებელი სისტემიდან, პერსისტირებადი სისუსტე ან ადვილად დაღლა, მუქად შეფერილი შარდი, ღია ფერის განავალი ან სიყვითლე დაუყოვნებლივ უნდა დაუკავშირდე ექიმს. თუ ექიმის კონსულტირება ვერ მოხერხდება, დაუყოვნებლივ შეწყვიტე ლატენტური ტუბერკულოზის მკურნალობა და გააგრძელე ზრუნვა, რათა მიიღო ექიმის დახმარება.

# გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLOS Med. 2016;13(10):e1002152.
2. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2019;54(3):1900655.
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J  
   Med. 2015;372(22):2127–35.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and  
   adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99(2):131–8.
5. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. BMJ. 2018;362:k2738.
6. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period  
   distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. Int J Epidemiol.  
   2011;40(4):964–70.
7. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (http://www.who.int/tb/  
   publications/global\_report/en/, accessed 15 March 2020).
8. Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Fight Against Tuberculosis.  
   UN General Assembly 73rd session; 2018 (http://digitallibrary.un.org/record/1649568, accessed 15 March  
   2020).

9. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.  
10. WHO. Guidelines for intensifed tuberculosis case-fnding and isoniazid preventive therapy for people  
living with HIV in resource-constrained settings. 2011.  
11. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and  
Middle-Income Countries. 2012.

12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva: World  
Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.  
pdf, accessed 15 March 2020).  
13. Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D’Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis  
elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015;45(4):928–52.  
14. WHO. WHO Handbook for Guideline Development – 2nd Edition. 2014.  
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging  
consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7 650):924.  
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization  
and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and metaanalysis. J Int AIDS Soc. 2016;19(1):20714.  
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected  
persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1.  
18. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventative therapy for people living with  
HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://whqlibdoc.who.int/  
publications/2011/9789241500708\_eng.pdf, accessed 15 March 2020)

19. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive  
Therapy in Africa. N Engl J Med. 2015;373(9):808–22.  
20. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Eﬀect of isoniazid preventive therapy  
on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the  
Temprano ANRS 12136 trial. Lancet Glob Health. 2017;5(11):e1080-e9.  
21. Bruins WS, van Leth F. Eﬀect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIVinfected individuals: a systematic review. Infect Dis (Lond). 2017;49(3):161–9.  
22. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum Tuberculosis Incidence and  
Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002–2005. Clinical Infectious  
Diseases. 2007;45(2):241–9.  
23. Bothamley G. Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations. Drug Safety.  
2001;24(7):553–65.  
24. WHO. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with  
HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. 2015.  
25. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Eﬀect of isoniazid prophylaxis  
on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. BMJ.  
2007;334(7585):136.  
26. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis  
against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. New England Journal of Medicine. 2011;365(1):21–31.  
27. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy  
in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(3):322–7.  
28. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive  
therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis  
incidence setting. Thorax. 2011;66(6):496–501.  
29. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection  
Recommendations for a public health approach – Second edition. 2016.  
30. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized  
screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual  
participant data meta-analysis of observational studies. PLoS Med. 2011;8(1):e1000391.  
31. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and  
guidance on programmatic approaches. 2016.  
32. Cranmer. L, Pavlinac. P, Njuguna. I, Otieno. V, Maleche-Obimbo. E, Moraa. H, et al. Performance of WHO  
TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47th World Conference on Lung Health  
of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016; Liverpool, United Kingdom.  
33. van’t Hoog AHL, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specifcity of symptom- and  
chestradiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIVnegative persons and persons with  
unknown HIV status. Report to WHO. 2013. www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf.  
2013.  
34. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical  
Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. Pediatr Infect Dis J.  
2015;34(11):1157–62.  
35. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved  
feasibility in resource-limited settings. Pediatrics. 2008;121(6):e1646–52.  
36. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening  
approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. Clin Infect Dis.  
2015;60(1):12–8.  
37. Mandalakas AM, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the costeﬀectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. Thorax.  
2013;68(3):247–55.  
38. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value  
of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. Lancet Infect Dis. 2012;12(1):45–55.  
39. Mahomed H, Hawkridge T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test  
versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in  
South Africa. PLoS One. 2011;6(3):e17984.  
40. Latent TB infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World  
Health Organization; 2018 (http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/,  
accessed 15 March 2020).  
41. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on  
programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://www.who.int/tb/publications/  
chest-radiography/en/, accessed 15 March 2020)  
42. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of  
Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. PLoS One. 2017;12(1):e0169539.  
43. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release  
assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in  
the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(1):77–87.  
44. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global  
BCG vaccination policies and practices. PLoS Med. 2011;8(3):e1001012.  
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis  
infection: An updated network meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2017;167(4):248–55.  
46. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent  
adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10):847–50.  
47. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis  
infection in people living with HIV. AIDS. 2016;30(5):797–801.  
48. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis  
Infection: A Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161(6):419–28.  
49. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in  
Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. Int  
J Mol Sci. 2016;17(6).  
50. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The eﬀectiveness of a  
9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for  
treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. Clin Infect  
Dis. 2007;45(6):715–22.  
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis  
chemoprophylaxis and treatment in children. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(1):13–8.  
52. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine  
and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365(23):2155–66.  
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine  
and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS.  
2016;30(10):1607–15.  
54. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine  
plus isoniazid to prevent hiv-related tuberculosis. N Engl J Med. 2019;380(11):1001–11.  
55. Landmark deal secures significant discount on price of medicine to prevent TB. Press realease 2019. Unitaid  
[website] (https://unitaid.org/news-blog/landmark-deal-secures-significant-discount-on-price-of-medicineto-prevent-tb/#en, accessed 16 March 2020).  
56. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection Revisiting and revising  
concepts. Tuberculosis. 2015;95(4):373–84.  
57. Catalyzing pediatric tuberculosis innovations (CaP TB): Short-course treatment regimens to prevent TB: 3HP  
and 3RH. Technical Brief. IMPAACT4TB [website] 2019 (https://www.impaact4tb.org/catalyzing-pediatrictuberculosis-innovations-cap-tb-short-course-treatment-regimens-to-prevent-tb-3hp-and-3rh/, accessed  
16 March 2020).  
58. TPT implementation tools. IMPAACT4TB [website] 2019 (https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/,  
accessed 16 March 2020).  
59. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle 1980;61(4):191–6.  
60. Biehl JP, Nimitz HJ. Studies on the use of a high dose of isoniazid. I. Toxicity studies. Am Rev Tuberc.  
1954;70(3):430–41.  
61. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid.  
Am Rev Tuberc. 1954;70(3):504–8.  
62. Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP, Penington JS, Chen C, Street AC. Adverse effects of isoniazid preventative  
therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. Drug Healthc Patient Saf. 2014;6:145–9.  
63. Money GL. Isoniazid neuropathies in malnourished tuberculous patients. J Trop Med Hyg. 1959;62(8):198–202.  
64. Toman K, Frieden TR. Toman’s tuberculosis: case detection, treatment and monitoring ; questions and  
answers. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2004.  
65. McCune R, Deuschle K, Mcdermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in  
vivo. Am Rev Tuberc Pulm Dis. 1957;76(6):1100–5.  
66. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from  
pyridoxine abuse. N Engl J Med. 1983;309(8):445–8.  
67. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and  
excess. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;16(1):25–31.  
68. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Schepisi MS, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals  
receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. Eur Respir  
J. 2015;45(4):1170–3.  
69. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid  
preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull World Health Organ.  
1982;60(4):555–64.  
70. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis.  
1970;101(5):780–2.  
71. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine  
months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. N Engl J Med. 2018;379(5):440–53.

72. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High rate of treatment completion  
in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine for latent mycobacterium tuberculosis  
infection. Clin Infect Dis. 2017;65(7):1085–93.  
73. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent  
Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir  
J. 2015;46(6):1563–76.  
74. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World  
Health Organization; 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf,  
accessed 18 March 2020).  
75. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Differentiated  
Service Delivery [Supplement]. Geneva: International AIDS Society (https://www.differentiatedcare.org/  
Portals/0/adam/Content/3qTmUzah5kWCdeEogdiJ5A/File/IAS%20TPT%20supplement%208-Pager%20  
DIGITAL.pdf, accessed 18 March 2020).  
76. Differentiated models of delivering HIV care: Perspectives from people living with HIV and health care workers  
in 7 African countries. ICAP HIV learning network\_the CQUIN project for differentaited service delivery  
[website] (https://cquin.icap.columbia.edu/resources/issue-brief-differentiated-models-of-delivering-hivcare/, accessed 18 March 2020).  
77. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence  
and mortality among HIV-Infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. Clin Infect Dis.  
2007;45(2):241–9.  
78. Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S, Mashabela F, Waja Z, Lala S, et al. Poor obstetric and infant outcomes  
in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with tuberculosis in South Africa: The Tshepiso  
Study. Clin Infect Dis. 2018;66(6):921–9.  
79. Isoniazid tablet, USP. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/  
drugsatfda\_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf, accessed 18 March 2020).  
80. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Maryland: U.S. Food and  
Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2010/050420s073,050  
627s012lbl.pdf, accessed 18 March 2020).  
81. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid preventive therapy  
in HIV-infected pregnant and postpartum women. N Engl J Med. 2019;381(14):1333–46.  
82. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, et al. Population pharmacokinetics  
of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. Antimicrob  
Agents Chemother. 2015;60(3):1234–41.  
83. Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of nursed infants to maternal treatment with  
ethambutol and rifampicin. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(2):213–20.  
84. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X, Firnhaber C, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics and  
pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in African women receiving treatment  
for HIV and TB: Potential concern for standard dosing frequency. Clin Infect Dis 2019; ciz863. doi: 10.1093/  
cid/ciz863, accessed 18 March 2020).  
85. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy,  
hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium  
tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2001;33(10):1687–91.  
86. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, et al. Hepatotoxicity in an African  
antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B: AIDS. 2007;21(10):1301–8.

t  
72. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High rate of treatment completion  
in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine for latent mycobacterium tuberculosis  
infection. Clin Infect Dis. 2017;65(7):1085–93.  
73. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent  
Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir  
J. 2015;46(6):1563–76.  
74. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World  
Health Organization; 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf,  
accessed 18 March 2020).  
75. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Differentiated  
Service Delivery [Supplement]. Geneva: International AIDS Society (https://www.differentiatedcare.org/  
Portals/0/adam/Content/3qTmUzah5kWCdeEogdiJ5A/File/IAS%20TPT%20supplement%208-Pager%20  
DIGITAL.pdf, accessed 18 March 2020).  
76. Differentiated models of delivering HIV care: Perspectives from people living with HIV and health care workers  
in 7 African countries. ICAP HIV learning network\_the CQUIN project for differentaited service delivery  
[website] (https://cquin.icap.columbia.edu/resources/issue-brief-differentiated-models-of-delivering-hivcare/, accessed 18 March 2020).  
77. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence  
and mortality among HIV-Infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. Clin Infect Dis.  
2007;45(2):241–9.  
78. Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S, Mashabela F, Waja Z, Lala S, et al. Poor obstetric and infant outcomes  
in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with tuberculosis in South Africa: The Tshepiso  
Study. Clin Infect Dis. 2018;66(6):921–9.  
79. Isoniazid tablet, USP. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/  
drugsatfda\_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf, accessed 18 March 2020).  
80. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Maryland: U.S. Food and  
Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2010/050420s073,050  
627s012lbl.pdf, accessed 18 March 2020).  
81. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid preventive therapy  
in HIV-infected pregnant and postpartum women. N Engl J Med. 2019;381(14):1333–46.  
82. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, et al. Population pharmacokinetics  
of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. Antimicrob  
Agents Chemother. 2015;60(3):1234–41.  
83. Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of nursed infants to maternal treatment with  
ethambutol and rifampicin. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;123(2):213–20.  
84. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X, Firnhaber C, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics and  
pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in African women receiving treatment  
for HIV and TB: Potential concern for standard dosing frequency. Clin Infect Dis 2019; ciz863. doi: 10.1093/  
cid/ciz863, accessed 18 March 2020).  
85. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy,  
hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium  
tuberculosis*. Clin Infect Dis. 2001;33(10):1687–91.  
86. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, et al. Hepatotoxicity in an African  
antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B: AIDS. 2007;21(10):1301–8.  
References 118  
87. McIlleron H, Denti P, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, Shembe S, et al. Prevention of TB using rifampicin  
plus isoniazid reduces nevirapine concentrations in HIV-exposed infants. J Antimicrob Chemother.  
2017;72(7):2028–34.  
88. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential  
for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. BMJ.  
2019;367:l5894.  
89. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent  
tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017;64(12):1670–7.  
90. Ahmed A, Lutchman GA, Kwo PY. Drug–drug interactions in hepatitis C virus treatment: Do they really  
matter? Clin Liver Dis. 2017;10(5):111–5.  
91. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A pharmacology perspective of simultaneous  
tuberculosis and hepatitis C treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Oct 7; AAC.01215–19. doi:  
10.1128/AAC.01215–19, accessed 18 March 2020).  
92. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and  
tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(Suppl1):S37–42.  
93. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. Rifampin, but not rifabutin, may produce  
opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. Drug Alcohol Depend. 2011;118(2–3):326–34.  
94. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis.  
2009;48(1):72–82.  
95. Mike F. An activist’s guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action  
Group; 2019 (https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-rifapentine-for-thetreatment-of-tb-infection/, accessed 18 March 2020).  
96. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, et al. Adverse reactions to daily and  
intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Br Med J. 1972;1(5803):765–71.  
97. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. Rev Infect Dis. 1983;5(Suppl 3):S440–6.  
98. Weiner M, Savic RM, Kenzie WRM, Wing D, Peloquin CA, Engle M, et al. Rifapentine Pharmacokinetics and  
tolerability in children and adults treated once weekly with rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis  
infection. J Pediatr Infect Dis Soc. 2014;3(2):132–45.  
99. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and other systemic  
drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment  
of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis Study. Clin Infect Dis. 2015;61(4):527–35.  
100. Priftin (rifapentine) tablets. Highlights of prescribing information. Maryland: U.S. Food and Drug  
Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf,  
accessed 18 March 2020).  
101. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection:  
a network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161(6):419–28.  
102. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of  
rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. Pharmacoepidemiol  
Drug Saf. 2018;27(6):557–66.  
103. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organization; 2000  
(https://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO\_NHD\_00.10/en/, accessed 18 March 2020).  
104. Nursing guide for managing side effects to drug-resistant TB treatment. Berkeley: Curry international  
tuberculosis centre; 2018 (https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/nursing-guide-managingside-effects-drug-resistant-tb-treatment, accessed 18 March 2020).

105. William JB, Keith G, Charles P. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin  
antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001;40:327–41.  
106. HIV drug interaction checker. University of Liverpool [website] (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 18 March 2020).  
107. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD).  
HIV/AIDS. World Health Organization [website]; 2018 (http://www.who.int/hiv/topics/treatment/dtg-tldbriefing-web/en/, accessed 18 March 2020).  
108. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral  
therapy for patients coinfected with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter,  
noncomparative, open-label, randomized trial. Clin Infect Dis. 2020; 70(4):549–56.  
109. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in hiv-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention.  
Clin Infect Dis. 2015;61(8):1322–7.  
110. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL, et al. Pharmacokinetic interaction of  
rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. J Antimicrob Chemother. 2014;69(4):1079–85.  
111. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/  
GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week  
results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. Lancet Infect Dis. 2012;12(2):111–8.  
112. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke M, Zhang N, et al. Safety & PK of weekly rifapentine/isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. Abstract 80. TB: From contact to cure and beyond.  
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4–7, 2019. Seattle, Washington (http://  
www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir,  
accessed 18 March 2020).

1. <http://www.moh.gov.ge/index.php?lang_id=GEO&sec_id=67&info_id=29> [↑](#footnote-ref-1)
2. აღწერილი დეფინიციები განკუთვნილია მხოლოდ მოცემული გაიდლაინისთვის და შესაძლოა სხვა შემთხვევებში რელევანტური არ იყოს. [↑](#footnote-ref-2)