

---

# **Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом**

**Второе издание**



**Всемирная  
организация  
здравоохранения**

---

# **Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом**

**Второе издание**



**Всемирная  
организация  
здравоохранения**

Библиографическая запись библиотеки ВОЗ

Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом.  
Второе издание.

1. Туберкулез – диагноз. 2. Туберкулез – терапия. 3. Туберкулез – профилактика и контроль. 4. Дети.  
5. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. 6. Национальные программы  
здоровья. 7. Руководство. I. Всемирная организация здравоохранения

ISBN 978 92 4 154874 8

(Классификация Национальной медицинской библиотеки: WF 200)

© Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ ([www.who.int](http://www.who.int)) или могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Авеню Аппиа, 1211 Женева 27, Швейцария (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)).

Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ – как для продажи, так и для некоммерческого распространения – следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт ВОЗ ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Напечатано Службой производства документов ВОЗ, Женева, Швейцария

Дизайн Жана-Клода Фаттиера



Неофициальный перевод Фонда Рината Ахметова  
«Развитие Украины» в рамках программы  
«Остановим туберкулез в Украине»



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	v
Заявления о конфликте интересов	vii
Благодарность	ix
Аббревиатуры и акронимы	xiv
Определения и различия	xvi
Краткое содержание	1
<b>1. Введение</b>	<b>11</b>
1.1 Содержание главы	11
1.2 Цель настоящего руководства по детскому туберкулезу	11
1.3 Для кого предназначено это руководство?	11
1.4 Чем диагностика и лечение ТБ у детей и подростков отличаются от лечения и диагностики ТБ у взрослых?	12
1.5 Этический аспект	12
1.6 Бремя детского туберкулеза	13
<b>2. Методология</b>	<b>15</b>
2.1 Содержание главы	15
2.2 Процесс пересмотра издания 2006 года	15
2.3 Срок действия руководства	19
<b>3. Диагностика туберкулеза у детей</b>	<b>21</b>
3.1 Содержание главы	21
3.2 Введение в диагностику туберкулеза у детей	21
3.3 Последние достижения в области диагностики	22
3.4 Рекомендованный подход к диагностике туберкулеза у детей	26
<b>4. Лечение туберкулеза у детей</b>	<b>33</b>
4.1 Содержание главы	33
4.2 Принципы лечения туберкулеза у детей	33
4.3 Рекомендованные дозы	33
4.4 Рекомендованные схемы лечения	35
4.5 Советы по внедрению новых рекомендаций	38
<b>5. Профилактика туберкулеза у детей</b>	<b>43</b>
5.1 Содержание главы	43
5.2 Вакцинация БЦЖ	43

5.3	Обследование и ведение контактных лиц .....	45
5.4	Инфекционный контроль туберкулеза.....	50
<b>6.</b>	<b>Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей .....</b>	<b>55</b>
6.1	Содержание главы.....	55
6.2	Введение .....	55
6.3	Диагностический подход .....	55
6.4	Профилактика туберкулеза.....	56
6.5	Лечение туберкулеза (у ВИЧ-инфицированных детей) .....	59
<b>7.</b>	<b>Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей.....</b>	<b>65</b>
7.1	Содержание главы.....	65
7.2	Введение .....	65
7.3	Диагностика.....	65
7.4	Профилактика туберкулеза у детей, контактирующих с больными ЛУ-ТБ.....	66
7.5	Лечение.....	67
7.6	Советы по внедрению новых рекомендаций .....	68
<b>8.</b>	<b>Внедрение и осуществление НПТ; интегрированное лечение .....</b>	<b>75</b>
8.1	Содержание главы.....	75
8.2	Действия на мировом уровне .....	75
8.3	Дальнейшие шаги на государственном уровне.....	75
8.4	Интегрированное лечение .....	78
8.5	Интегрированный и ориентированный на участие семьи подход к борьбе с туберкулезом у детей.....	80
<b>9.</b>	<b>Предложения в отношении будущих исследований .....</b>	<b>87</b>
9.1	Содержание главы.....	87
9.2	Предложения в отношении будущих исследований.....	87
<b>Приложения</b>		
1.	Краткое изложение доказательств и доводов, положенных в основу рекомендаций .....	91
2.	Определения случаев и вариантов исходов лечения ТБ .....	109
3.	Проведение туберкулиновой кожной пробы, оценка и интерпретация ее результатов .....	115
4.	Получение клинических образцов для микроскопии.....	119
5.	Промежуточное руководство по лечению ТБ у детей младшего возраста (с массой тела менее 25 кг) с использованием доступных в настоящее время комбинированных препаратов с фиксированными дозами (RHZ 60/30/150) и дозировки на массу тела.....	125

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Первое издание руководства для национальных программ борьбы с туберкулезом по лечению туберкулеза у детей было опубликовано в 2006 году, что привело к пересмотру или разработке руководства для лечения туберкулеза у детей в рамках национальных программ борьбы с ТБ во многих эндемичных по ТБ странах. Однако в настоящее время новые опубликованные данные и новые рекомендации обусловили необходимость обновления исходного руководства 2006 года.

Как и исходный документ, целью второго издания является ознакомление с новой редакцией существующих национальных руководств и стандартов лечения ТБ, многие из которых включают руководства по лечению детей. В него включены рекомендации, на основе наилучших имеющихся фактических данных, для улучшения лечения детей с туберкулезом и детей, живущих в семьях с ТБ. Национальные и региональные программы по борьбе с туберкулезом могут адаптировать эти рекомендации в соответствии с местными условиями.

С 2006 года наблюдается долгожданное увеличение внимания, которое уделяется конкретным проблемам туберкулеза у детей, и повышенное признание его важности в качестве проблемы в сфере общественного здравоохранения в мире. Хотя большинство детей с ТБ, возможно, не несут ответственности за передачу заболевания в обществе, ТБ является важным фактором материнской и детской заболеваемости и смертности.

После публикации руководства в 2006 году многие страны разработали национальную политику и стратегии для лечения туберкулеза у детей. Однако не всегда удается достичь реализации этих стратегий на практике. В настоящее время основной задачей является преодоление широко распространенного разрыва между политикой и практикой путем расширения деятельности, направленной на борьбу с туберкулезом у детей, в эндемичных странах.

Эта публикация содержит ряд важных изменений или дополнений к первому изданию; они выделены в кратком содержании. Она также содержит отдельные главы, посвященные вопросам, которые были раскрыты только в приложениях к первому изданию (лечение ТБ/ВИЧ у детей и лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей), и представляет новые темы, например, важность комплексного ухода.

Были предприняты усилия с целью включения информации о лечении туберкулеза у подростков в соответствующих случаях. Это является признанием того факта, что подростки являются уязвимой группой, которой не уделено надлежащего внимания в нынешних руководствах по лечению туберкулеза.

Публикации первого издания настоящего руководства предшествовал процесс ВОЗ по разработке руководства на основе фактических данных; однако во время подготовки второго издания придерживались этого процесса. Многие современные рекомендации ВОЗ, уже опубликованные в руководящих документах по лечению ТБ и ВИЧ, упоминаются в этом руководстве; будут выделены более ранние рекомендации, которые были изменены после рассмотрения, в отношении детальной информации, значимости рекомендации и/или качества доказательств.

Существует насущная необходимость решения проблемы нехватки эпидемиологических данных по ТБ у детей в странах с высоким бременем, и для дальнейшего изучения, как дети, больные туберкулезом, отличаются от взрослых в отношении своей иммунологической и патологической реакции, с целью разработки и оценки более совершенных инструментов для профилактики, диагностики и лечения. Тем не менее, уже многое можно сделать, чтобы уменьшить бремя туберкулеза у детей.

## ЗАЯВЛЕНИЯ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Группа по разработке руководства (далее по тексту рабочая группа) была создана для консультирования ВОЗ на протяжении всего процесса разработки этого руководства. Эксперты рабочей группы и учреждений, в которых они работают, уделили время для различных обсуждений и других мероприятий, связанных с процессом обновления. Независимая группа по обзору представила замечания по проекту документа.

Заявление об интересах были сделаны всеми членами группы и независимой группы по обзору, а также членами научных центров, которые участвовали в обзоре.

### Члены группы

Шесть членов группы заявили о своих интересах следующим образом:

Д-р Сьюзан Абдель-Рахман сообщила, что ее работодатель получает поддержку исследований от Национального института здоровья США для разработки анализа методом сухой капли крови для мониторинга противотуберкулезных препаратов (2011-2013). Кроме того, д-р Абдель-Рахман подготовила технические отчеты для ВОЗ, в которых представлен анализ существующих режимов дозирования противотуберкулезных лекарственных средств.

Доктор Лиза Адамс сообщила, что ее коллеги в исследовательском подразделении получили поддержку исследований от компании Оксфорд Иммунотек Инк., создателей теста T-SPOT ТБ. Доктор Адамс участвовала в исследовании, но сообщила, что не получила вознаграждения или поддержки от этих научных фондов. Доктор Адамс также участвовала в проекте TB CARE II, проводя обзор систематических обзоров мероприятий по улучшению доставки профилактической терапии изониазидом (ПТИ) детям, которые контактировали с источником заражения ТБ и/или являются ВИЧ-положительными с целью совместного использования этих выводов при разработке этого руководства.

Д-р Фархана Аманулла сообщила о работе в больнице Инда и получении неденежной поддержки (в виде оплаченной командировки) посредством программы Партнерство «Остановить ТБ».

Д-р Стивен Грэхем работал в качестве технического советника в ВОЗ в подготовке руководства и получил оплату от Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких для этой работы. Д-р Грэхем также сообщил, что он планирует клиническое и оперативное исследование детского туберкулеза, который включен в программу будущих приоритетных исследований, указанных в этом руководстве.

Доктор Сюзанна Хилл сообщила, что ранее работала в ВОЗ и получала поддержку от Фонда Билла и Мелинды Гейтс в целях содействия рациональному использованию лекарственных средств у детей, в том числе противотуберкулезных препаратов (2008-2011).

Профессор Клеотильд Хау сообщил об участии в обзоре и публикации новой редакции книги о детском туберкулезе, за которое он не получил никакого финансового вознаграждения.

Глобальная программа борьбы с туберкулезом (GTB) ВОЗ рассмотрела эти заявления в канун встречи и считает, что конфликт интересов отсутствует. Группа обсудила заявления до обсуждений и согласилась с этой точкой зрения.

Д-р Роберт Ги, г-жа Корнелия Джервис, доктор Дьях Эрти Мустикавати, доктор Джошуа Олусегун Обасаня, профессор Элизабет Малеч Обимбо и доктор Алена Скрахина сообщили об отсутствии конфликта интересов в этом вопросе.

## **Консультанты**

Профессор Питер Дональд и г-жа Николь Вонг, члены научных центров, которые проверяли данные, на основе которых составлены рекомендации в этом руководстве, приняли участие в заседании Группы в качестве «консультантов» и представили свои выводы. Профессор Дональд сообщили о предоставлении консультационных услуг в сфере разработки новых противотуберкулезных лекарственных средств для компании Оцука Фармасьютикалс. Г-жа Вонг сообщила об отсутствии конфликта интересов. Они не участвовали в разработке рекомендаций, касающихся соответствующих обзоров фактических данных, представленных ими.

Все заявления об отсутствии конфликта интересов хранятся в GTB и предоставляются по запросу.

## Благодарность

Этот документ является согласованным руководством, разработанным в рамках Глобальной программы борьбы с туберкулезом ВОЗ с участием подгруппы Детский туберкулез программы Партнерство «Остановить ТБ».

Глобальная программа борьбы с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения благодарит членов - перечисленных ниже - Группы по разработке руководства (далее именуемая Группа).

Стивен Грэхем (Университет Мельбурна, Мельбурн, Австралия, и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Париж, Франция) руководил группой, которая составляла, обобщала и оценивала данные, лежащие в основе последних рекомендаций, которые были рассмотрены с целью возможного обновления.

Сюзанна Хилл возглавляла и участвовала в совещании Группы.

Технические консультации, касающиеся дозировки лекарственных средств, были предоставлены профессором Питером Дональдом (Стелленбосский университет, Кейптаун, ЮАР) и д-ром Сюзан Абдель-Рахман (Детская больница и клиника Мерси, Канзас-Сити, штат Миссури, США).

Информация и отзывы по конкретным вопросам были предоставлены следующими сотрудниками ВОЗ: Annemieke Brands, Dennis Falzon, Haileyesus Getahun, Malgosia Grzemska, Lisa Hedman, Christian Lienhardt, Lisa Nelson, Martina Penazzato, Mario Raviglione, Charalampos Sismanidis, Fraser Wares, Karin Weyer и Patrick Zuber.

Полезные отзывы также были предоставлены Независимой группой по обзору (перечислены ниже).

Дополнительные отзывы и поддержка были предоставлены Комитетом по проверке Руководств ВОЗ (председатель, Чарльз Пенн, секретариат, Сюзан Норрис).

Тара Кедиа (стажер, ВОЗ, и Нью-Гемпшир, США) и Николь Вонг (Университет Монаш, Мельбурн, Австралия) оказали поддержку в подготовке этого документа.

Наташа Баррас оказывала услуги секретаря.

Финансирование пересмотра этого руководства, в том числе заседание Группы по разработке руководства, осуществляло Агентство США по международному развитию (USAID) в рамках соглашения о сотрудничестве TB CARE I № AID-OAA-A-10-00020. Содержание не обязательно отражает точку зрения USAID или Правительства США.

## Авторский коллектив

Авторский коллектив состоит из д-ра Стивена Грэхема, д-ра Малгосии Грземска, д-ра Сюзанны Хилл, Тары Кедиа и Николь Вонг.

Аннемике Брендс, д-р Стивен Грэхем и доктор Малгосия Грземска подготовили окончательную версию документа после рассмотрения Комитетом по проверке Руководств ВОЗ.

## **ГРУППА ПО РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА**

**Dr Stephen Graham/ Д-р Стефен Грэхем** (Руководитель группы, ответственный за систематический обзор)

Председатель подгруппы по вопросам туберкулеза у детей, Мельбурнский университет, Международный центр детского здоровья, Флемингтон Роуд, Парквилль, Мельбурн, штат Виктория, Австралия

**Dr Suzanne Hill/ Д-р Сюзанна Хилл** (Председатель и методолог)

Председатель Консультативного комитета по страховому покрытию лекарственных средства (РВАС), правительство Австралии, Министерство здравоохранения и социальной защиты граждан преклонного возраста Австралии, Канберра, Австралийская столичная территория, Австралия

**Dr Susan Abdel-Rahman/ Д-р Сьюзан Абдель-Рахман**

Фармаколог детского возраста, Детская больница и клиника Мерси, Канзас-Сити, штат Миссури, США

**Dr Lisa V Adams/ Д-р Лиза В. Адамс**

Заместитель декана по вопросам глобального здравоохранения; Координатор, Глобальная инициатива по здравоохранению; доцент медицины, отделение инфекционных заболеваний и международного здравоохранения, Медицинская школа Гейзеля в Дартмуте, Ганновер, штат Нью-Хэмпшир, США

**Dr Farhana Amanullah/ Д-р Фархана Амануллах**

Директор, программа ТБ у детей, факультет педиатрии, больница Инда, Карачи, Пакистан

**Professor Robert Gie/ Профессор Роберт Ги**

Департамент педиатрии и детского здоровья, Стелленбосский университет, медицинский факультет, Тайгерберг, ЮАР

**Professor Cleotilde How/ Профессор Клеотильд Хау**

Профессор кафедры фармакологии и токсикологии, Медицинский колледж Филиппинский университет, Манила, Филиппины

**Ms Cornelia Jervis/ Корнелия Джервис**

Такома Парк, Мэриленд, США

**Dr Dyah Erti Mustikawati/ Д-р Дьях Эрти Мустикавати**

Руководитель Национальной противотуберкулезной программы, Министерство здравоохранения, Джакарта, Индонезия

**Dr Joshua Olusegun Obasanya/ Д-р Джошуа Олусегун Обасаня**

Национальный координатор, программа по контролю туберкулеза и проказы, Федеральное министерство здравоохранения, Абуджа, Нигерия

**Professor Elizabeth Maleche Obimbo/ Профессор Элизабет Малеч Обимбо**

Университет Найроби, отделение педиатрии, Найроби, Кения

**Dr Alena Skrahina/ Д-р Алена Скрахина**

Заместитель директора, научный руководитель, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и туберкулеза, Белорусский научно-исследовательский институт пульмонологии и туберкулеза, Минск, Беларусь

## КОНСУЛЬТАНТЫ

### **Professor Peter Donald/ Профессор Питер Дональд**

Факультет медицины, Стелленбосский университет, Тайгерберг, ЮАР

### **Ms Nicole Wong/ Николь Вонг**

Карлтон-Норт, Мельбурн, штат Виктория, Австралия

## НЕЗАВИСИМАЯ ГРУППА ПО ОБЗОРУ

### **Dr Lucia Alvarez Hernandez/ Д-р Лусия Альварез Хернандез**

Координатор по вопросам стандартов медицинской помощи больным туберкулезом, детских инфекционных болезней Национального центра эпидемиологического надзора и контроля заболеваний (CENAVECE), федеральный округ, Мексика

### **Dr Mercedes Becarra/ Д-р Мерседес Бекарра**

Доцент, кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины Гарвардской медицинской школы в Бостоне, штат Массачусетс, США

### **Dr Andrew Brent/ Д-р Эндрю Брент**

Клинический преподаватель инфекционных болезней, отдел клинических научно-исследовательских работ Наффилда, Оксфордский университет, Оксфорд, Англия

### **Dr Andrea Cruz/ Д-р Андреа Круз**

Научный сотрудник, содиректор, детская реанимация, детская больница Техаса, Хьюстон, штат Техас, США

### **Dr Anne Detjen/ Д-р Энн Детджен**

Технический консультант, Североамериканский офис, Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (Союз), Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

### **Ms Penny Enarson/ Пенни Энарсон**

Руководитель, детский отдел по лечению болезней легких, Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких (Союз), Париж, Франция

### **Dr Anthony Enimil/ Д-р Энтони Энимил**

Руководитель, Клиника по борьбе с детским туберкулезом, клиническая больница Komfo Anokye, Кумаси, Гана

### **Dr Reuben Granich/ Д-р Ройбен Гранич**

Старший советник по проблемам помощи и лечения, UNAIDS, Женева, Швейцария

### **Ms Kate Greenaway/ Кейт Гринвей**

Католическая служба помощи, штат Балтимор, штат Мэриленд, США

### **Dr Walter Haas/ Д-р Вольтер Хаас**

Руководитель, отделение инфекции дыхательных путей, Департамент эпидемиологии инфекционных заболеваний, Институт Роберта Коха, Берлин, Германия

### **Dr Barbara Hauer/ Д-р Барбара Хауер**

Респираторные инфекции, отдел эпидемиологии инфекционных заболеваний, Институт Роберта Коха, Берлин, Германия

### **Dr Peter Helbling/ Д-р Петер Хелблинг**

Медицинский сотрудник, Федеральное ведомство внутренних дел, Федеральное ведомство здравоохранения, Отдел инфекционных болезней, Берн, Швейцария

**Dr Cornelia Hennig/ Д-р Корнелия Хенниг**

Медицинский сотрудник ТБ, Страновой офис ВОЗ, Вьетнам

**Dr Beate Kampmann/ Д-р Бит Кампманн**

Имперский колледж Лондона, Англия

**Dr Senait Kebede/ Д-р Сенайт Кебеде**

Педиатр и старший консультант, Аддис-Абеба, Эфиопия и Атланта, штат Джорджия, США

**Dr Ejaz Khan/ Д-р Эджаз Хан**

Руководитель, педиатрический факультет, Международная больница Шифа, Исламабад, Пакистан

**Dr Daniel Kibuga/ Д-р Даниель Кибуга**

Медицинский сотрудник ТБ, Региональное бюро ВОЗ для стран Африки, Браззавиль, Конго

**Dr Anna Mandalakas/ Д-р Анна Мандалакас**

Доцент педиатрии, секция ретровирусологии и глобального здравоохранения, Медицинского колледжа Бэйлора, детской больницы штата Техас, Хьюстон, штат Техас, США

**Dr Ben Marais/ Д-р Бен Мараис**

Заместитель директора, Институт новых инфекционных заболеваний и биозащиты Сиднея (SEIB) и доцент кафедры педиатрии и детского здоровья, Детская больница в Вестмеаде, Университет Сиднея, Сидней, штат Новый Южный Уэльс, Австралия

**Dr Surbhi Modi/ Д-р Сурбхи Модри**

Медицинский сотрудник, группа по вопросам ВИЧ у детей, подразделение здоровья матери и ребенка, отдел глобальной эпидемии ВИЧ/СПИДа, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, штат Джорджия, США

**Dr Lulu Mussa Muhu/ Д-р Лулу Мусса Муху**

Медицинский сотрудник, Научно-исследовательский отдел, отделение здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

**Dr Kazadi Mwayabo/ Д-р Казади Мваябо**

атолическая служба помощи, штат Балтимор, Мэриленд, США

**Dr Lisa Nelson/ Д-р Лиза Нельсон**

Медицинский сотрудник, Департамент по вопросам ВИЧ/СПИД, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

**Mr Peter Ngo'la Owiti/ Питер Нгола Овити**

Исполнительный директор, Молодежные проекты развития Wote, Макуени, Кения

**Dr Sally-Ann Ohene/ Д-р Салли-Анн Охен**

Национальный сотрудник ТБ, Страновой офис ВОЗ, Аккра, Гана

**Dr Kosuke Okada/ Д-р Косукэ Окада**

Японская ассоциация по борьбе с туберкулезом, Токио, Япония

**Dr Ikushi Onozaki/ Д-р Икуши Онозаки**

Медицинский сотрудник, мониторинг и оценка туберкулеза, Глобальная программа по борьбе с туберкулезом ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

**Dr Iveta Ozere/ Д-р Ивета Озере**

Государственное агентство по вопросам туберкулеза и легочных заболеваний, Цекуле, Рига, Латвия

**Dr Andreas Sandgren/ Д-р Андреас Сандгрэн**

Отдел научного консультирования, Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний, Стокгольм, Швеция

**Dr Kunrath Seak/ Д-р Кунрат Сик**

Японская ассоциация по борьбе с туберкулезом, Пномпень, Камбоджа

**Ms Zacharoula Srimuangboon (Nara Mihalea)/ Зачарула Шримуангбун (Хара Михалеа)**

Региональный старший технический директор, ACSM/PPM, PATH, Бангкок, Таиланд

**Dr Jeffrey Starke/ Д-р Джеффри Старк**

Медицинский колледж Бэйлора, детской больницы штата Техас, Хьюстон, штат Техас, США

**Dr Marina Tadolini/ Д-р Марина Тадолини**

Независимый консультант, Болонья, Италия.

**Dr Jamhoih (Jamie) Tonsing/ Д-р Яамхоих (Ями) Тонсинг**

FHI 360, Пномпень, Камбоджа

**Dr Dilrabo Ulmasova/ Д-р Дильрабо Улмасова**

Республиканский центр ДОТС, Ташкент, Узбекистан

**Dr Nguyen Viet Nhung/ Д-р Нгуен Виет Нхунг**

Национальная программа борьбы с туберкулезом, Ханой, Вьетнам

## **Руководящая группа**

**Ms Annemieke Brands/ Аннемике Брендс, GTB/TSC**

**Dr Malgosia Grzemska/ Д-р Малгосия Грземска, GTB/TSC**

**Ms Lisa Hedman/ Лиза Хедман, EMP/MAR**

**Dr Christian Lienhardt/ Д-р Кристиан Линхардт, GTB/PSI**

**Dr Charalampos Sismanidis/ Д-р Харалампос Сисманидис, GTB/TME**

**Dr Fraser Wares/ Д-р Фразер Варес, GTB/LDR**

## АББРЕВИАТУРЫ И АКРОНИМЫ

ABC	абакавир
ЗТС	ламивудин
AZT	зидовудин
E	этамбутол
EFV	эфавиренз
FTC	эмтрицитабин
GTB	Международная программа лечения ТБ ВОЗ
H	изониазид
IGRA	анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами
IRIS	воспалительный синдром восстановления иммунной системы
LPV	лопинавир
LPV/r	лопинавир/ритонавир
NNRTI	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
NRTI	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
NVP	невипарин
PLHIV	ВИЧ-положительные больные
PMTCT	профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку
PPD	очищенный безбелковый туберкулин
R	рифампицин
RTV	ритонавир
TDF	тенофовира дизопростил фумарат
Z	пиразинамид
АРТ	антиретровирусная терапия
БЦЖ	бацилла Кальмета-Герена
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЛТБ	внелегочной туберкулез
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИП	ингибитор протеазы
КП	комбинированный препарат
ЛТБ	легочной туберкулез
ЛУ-ТБ	лекарственно-устойчивый туберкулез
ЛЧ	определение лекарственной чувствительности
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

НПТ	Национальная программа борьбы с туберкулезом
ПАСК	p-аминосалициловая кислота
ПТИ	профилактическая терапия изониазидом
ПТК	профилактическая терапия котримоксазолом
Рентгено- графия ОГК	рентгенография органов грудной полости
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТБ/ВИЧ	ВИЧ-обусловленный туберкулез
ТЕ	туберкулиновые единицы
ТКП	туберкулиновая кожная проба
ТТГ	тиреотропный гормон
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ

*Примечание:* Определения, данные ниже, применяются к терминам, используемым в этом руководстве. Термины могут иметь разные значения в других контекстах.

### больной ТБ (пациент с ТБ)

Впервые диагностированный случай нового или рецидивирующего ТБ у лица любого возраста, в быту или других соответствующих условиях, в которых другие могли быть инфицированы. Больной ТБ – это случай, вокруг которого сконцентрировано исследование контакта (но это не обязательно источник инфекции).

### бытовой контакт

Лицо, которое находится в одном закрытом жилом помещении с больным ТБ в течение одной или более ночей, или в короткие или длительные дневные периоды в течение 3 месяцев перед началом текущего эпизода лечения.<sup>1</sup>

### инфекция

Инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* может возникнуть после контакта с пациентом, инфицированным ТБ, и оно означает, что лицо является носителем бактерии. Многие люди инфицированы ТБ и остаются здоровыми, в то время как другие заболевают. Если возникает инфицирование, но у инфицированного человека нет признаков или симптомов заболевания с позиции клинического распознавания или диагностического определения, часто используется термин «латентная» инфекция ТБ или ЛТБИ.

### исследование обратного контакта (исследование источника инфекции)

Исследование контакта, приводящееся среди членов семьи ребенка, инфицированного ТБ, с целью определения и, в случае необходимости, лечения источника инфекции и определения любых других лиц, которые могли бы быть инфицированы.

### исследование контакта

Систематический процесс, предназначенный для определения ранее недиагностированных случаев ТБ среди контактов с больными ТБ. В некоторых случаях цель также включает проверку латентной туберкулезной инфекции для определения возможных кандидатов на профилактическое лечение. Исследование контактов состоит из двух компонентов – идентификации или определения приоритетов, а также клинической оценки.

### источник инфекции

Лицо с инфекционным ТБ (обычно с позитивным препаратом мокроты или позитивной культурой), которое передает инфекцию одному или более лицам.

### клиническая оценка контакта

Систематический процесс диагностики или исключения активного ТБ среди контактов. Клиническая оценка проводится, если результаты определения контактов и расстановки приоритетов указывает на риск существующего инфицирования или развития ТБ. Для этого руководства определение клинической оценки контакта включает, как минимум,

<sup>1</sup> Определения термина «бытовой» отличаются в зависимости от контекста; это обсуждается в руководстве ВОЗ «рекомендации для исследования контактов лиц с инфекционным туберкулезом в странах с низким и средним уровнем доходов» (2012).

более расширенную оценку симптомов, соответствующих ТБ. Могут включаться дополнительные компоненты:

- более подробный сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- микробиологическая оценка образцов из участков предполагаемого поражения;
- рентгенографическое исследование; и
- инвазивные диагностические тесты.

Внедрение этих компонентов будет зависеть от клинических обстоятельств и имеющихся ресурсов. Кроме того, в зависимости от эпидемиологической обстановки и имеющихся ресурсов, частью клинической оценки может быть туберкулиновая кожная проба или анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами для латентной ТБ инфекции.

## **контакт**

Любое лицо, подвергшееся контакту с больным.

## **младенец**

Ребенок в возрасте до 1 года.

## **новорожденный**

Младенец в возрасте до 28 дней.

## **определение контакта и расстановка приоритетов (скрининг контакта)**

Систематический процесс для определения контактов, инфицированных туберкулезом или входящих в группу повышенного риска развития ТБ. Для этого руководства понятие определение контакта и расстановки приоритетов включает обзор инфицированных пациентов для получения имени и возраста контакта и оценка рисков контактирующих с больными ТБ (обычно на основании симптомов соответствующих ТБ) относительно имеющегося или развивающегося ТБ, для определения контактов, для которых показана клиническая оценка.

## **определение стандартного случая ТБ у детей**

Определение случая устанавливается с помощью: анатомической локализации заболевания, анамнеза предыдущего лечения, устойчивости к препаратам и статуса ВИЧ. Классификация, используемая для детей, с целью регистрации и сообщения, является такой же, что и для всех возрастных групп. Определения случаев перечислены в Приложении 2.

## **подросток**

Относится возрастной группе 10-18 лет.

## **профилактическая терапия**

Лечение, обеспечивающееся контактам, которые рассматриваются в группе риска развития ТБ после контакта с возможным источником для снижения такого риска. В то время как это лечение по традиции называется «профилактической терапией», фактически, это лечение латентной инфекции ТБ.

## **распространенность устойчивости к препаратам для лечения ВИЧ и ТБ**

Условия с высокой распространенностью ВИЧ определяются как условия, при которых распространенность ВИЧ составляет  $\geq 1\%$  среди взрослых беременных женщин или  $\geq 5\%$  среди пациентов с ТБ. ВОЗ не намеревается установить граничные значения для низких, средних или высоких уровней распространенности устойчивости к изониазиду: НПТ установит определения для каждой страны.

## **ребенок**

Относится к возрастной группе 0-10 лет.

## **результаты лечения**

Категории результатов лечения, используемые для детей, с целью регистрации и сообщения, являются такими же, как и для всех возрастных групп. Они перечислены и обсуждаются далее в Приложении 2.

## **туберкулез (ТБ) (активный туберкулез)**

Относится к заболеванию, которое возникает у кого-либо, инфицированного *Mycobacterium tuberculosis*, и характеризуется клиническими признаками и симптомами с лабораторным или рентгенологическим подтверждением или без.

## **тесный контакт**

Лицо, которое не подвергается бытовому контакту, но которое находится в одном закрытом пространстве, например, месте проведения общественных мероприятий, на рабочем месте или в учреждение, с больным ТБ на протяжении длительного дневного времени в течение 3 месяцев перед началом текущего эпизода лечения.

*Примечание:* Термины «активный» и «латентный» являются противоречивыми и не приняты повсеместно, поскольку они подразумевают существование четкого различия, когда, на самом деле, существует непрерывность от инфицирования до заболевания, особенно у детей. Тем не менее, распределение на категории полезно для соответствующего лечения, и обычно оно проводится на основании присутствия или отсутствия характерных клинических признаков и симптомов, лабораторных данных и рентгенологических исследований.

## КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Существенные изменения и дополнения к руководствам по лечению туберкулеза (ТБ) у детей, появившиеся за последнее время, обусловили необходимость пересмотра первого издания «Руководства по лечению туберкулеза у детей для национальных программ борьбы с туберкулезом», опубликованного ВОЗ в 2006 году.

Как и руководство 2006 года, настоящий документ предназначен для специалистов, занимающихся разработкой государственных программ по борьбе с туберкулезом, педиатров и других работников здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода. Эти рекомендации не подходят для стран с высоким уровнем дохода, где распространенность ТБ невысока. Особенно важно проводить это различие при выборе методов диагностики и обследовании контактных лиц.

Для разработки и внедрения теоретических и практических подходов, направленных на более эффективную диагностику и лечение детей, больных ТБ и/или живущих в семьях, в которых есть больные ТБ, чрезвычайно важно наличие актуального и последовательного руководства. В рамках стратегии «Остановить туберкулез», которая была запущена в 2006 году, переработана в 2012, и к 2015 году будет пересмотрена снова, все большее внимание уделяется лечению туберкулеза у детей.

В этом разделе приводится список рекомендаций, предлагаемых Руководством второй редакции, и подчеркиваются важнейшие изменения в сравнении с изданием 2006 года (первым). Такие рекомендации в списке, представленном ниже, имеют пометку «новая». В последующих главах исчерпывающе представлены рекомендации ВОЗ по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза.

Пересмотр рекомендаций осуществлялся на основании новых данных, полученных в результате проработки информационных источников. В ходе создания этого Руководства Комиссия разработала настоятельные рекомендации, основанные на данных низкой и очень низкой степени доказательности. Причиной этого стало то, что детей редко включают в клинические исследования, вследствие чего они страдают от несоразмерного ограничения доступных диагностических и лечебных методов. Хотя информации, явно подтверждающей преимущество применения новых подходов у детей, недостаточно, члены Комиссии уверены, что существующие клинические данные, касающиеся взрослых, можно без опасений использовать в диагностике и лечении детей, и что индивидуальная и общественная польза в данном случае значительно превысит любые потенциальные негативные последствия. Соображения и выводы Комиссии по каждой рекомендации изложены в Приложении 1.

## СПИСОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

### Глава 3. Диагностика туберкулеза у детей

#### ***Хpert MTB/RIF в диагностике легочной формы ТБ и устойчивости к рифампицину у детей***

■ **Рекомендация 1** (новая)

**Вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного средства диагностики, у детей с подозрением на ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или ВИЧ-ассоциированный туберкулез следует использовать метод Хpert MTB/RIF**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

■ **Рекомендация 2** (новая)

**Вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного средства диагностики, у всех детей с подозрением на ТБ можно использовать метод Хpert MTB/RIF**

(Условная рекомендация с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

#### ***Хpert MTB/RIF в диагностике внелегочных форм туберкулеза и устойчивости к рифампицину у детей***

■ **Рекомендация 3** (новая)

**Метод Хpert MTB/RIF можно использовать вместо традиционных методов диагностики в ежедневной практике (включая обычную микроскопию, бактериальный посев и/или гистологию) для исследования специфических образцов, взятых не из легких (из лимфатических узлов или других тканей) у детей с подозрением на внелегочную форму ТБ**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

■ **Рекомендация 4** (новая)

**Вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного метода диагностики при исследовании спинномозговой жидкости, у детей с подозрением на туберкулезный менингит следует использовать метод Xpert MTB/RIF**

(Настоятельная рекомендация, учитывая важность быстроты постановки диагноза; очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

■ **Рекомендация 5** (новая)

**В странах с низким и средним уровнем дохода не следует замещать туберкулиновую кожную пробу анализом высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA) в качестве метода диагностики латентного ТБ у детей или диагностического обследования детей с подозрением на заболевание ТБ (независимо от ВИЧ-статуса)**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)

■ **Рекомендация 6** (новая)

**Не следует производить серологическую диагностику ТБ с использованием коммерческих тест-систем у детей с подозрением на легочный или внелегочный туберкулез, независимо от их ВИЧ-статуса.**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности применения коммерческих серологических тест-систем)

Источник: *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5)

■ **Рекомендация 7** (Эта рекомендация не изменилась в сравнении с изданием 2006 года)

**Всем пациентам с подтвержденным диагнозом ТБ или подозрением на него, включая детей, следует пройти обследование на ВИЧ-инфекцию.**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders.* Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)

## Глава 4. Лечение туберкулеза у детей

- **Рекомендация 8** (режим дозирования изониазида изменен по сравнению с «Быстрым советом» (*Rapid advice*) 2010 года)

Для лечения туберкулеза у детей следует использовать следующие суточные дозы:

**изониазид (H) 10 мг/кг (в пределах 7-15 мг/кг); максимальная суточная доза - 300 мг**

**рифампицин (R) 15 мг/кг (в пределах 10-20 мг/кг); максимальная суточная доза - 600 мг**

**пиразинамид (Z) 35 мг/кг (в пределах 30-40 мг/кг)**

**этамбутол (E) 20 мг/кг (в пределах 15-25 мг/кг)**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источники:

1. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)
2. Источник, обосновывающий обновление дозировки изониазида: Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:5560-5567.

- **Рекомендация 9** (новая)

**Дети с подтвержденным диагнозом туберкулеза периферических лимфатических узлов, или с подозрением на него, проживающие в районах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции и/или низкой распространенностью устойчивости к изониазиду<sup>1</sup>, а также ВИЧ-отрицательные дети могут лечиться по трехкомпонентной схеме (HRZ) в течение 2 месяцев, после чего их переводят на двухкомпонентную схему (HR) на 4 месяца, в дозах, указанных в рекомендации 8**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

- **Рекомендация 10** (новая)

**Дети с подтвержденным диагнозом туберкулеза периферических лимфатических узлов или подозрением на него, и/или дети с выраженной легочной патологией, живущие в районах с высокой<sup>2</sup> распространенностью ВИЧ-инфекции и/или устойчивости к изониазиду, должны проходить лечение по четырехкомпонентной схеме (HRZE) в течение 2 месяцев, после чего их переводят на двухкомпонентную схему (HR) на 4 месяца в дозировках, указанных в рекомендации 8**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

<sup>1</sup> См. раздел «Определения и разъяснения».

<sup>2</sup> К ним относятся страны, административно-территориальные единицы внутри стран, а также отдельные медицинские учреждения, в которых распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин составляет  $\geq 1\%$  и среди больных туберкулезом  $\geq 5\%$

■ **Рекомендация 11** (новая)

**Дети от 0 до 3 месяцев с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов должны немедленно получить лечение по стандартной схеме, описанной в рекомендациях 9 и 10. Для детей грудного возраста может потребоваться коррекция дозы, чтобы снизить вероятность возможного токсического действия препаратов. Решение о коррекции дозы должно приниматься врачом, имеющим большой опыт в лечении ТБ у детей**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Рекомендация 12** (новая)

**В фазе продолжения лечения можно рассмотреть возможность перехода на режим приема препаратов три раза в неделю для ВИЧ-отрицательных детей, живущих в районах с хорошо организованной стратегией лечения под непосредственным наблюдением (DOT)**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности применения интермиттирующей терапии у детей в особых условиях)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Рекомендация 13** (новая)

**Не следует использовать стрептомицин в качестве препарата первого ряда у детей с легочной формой ТБ и туберкулезом периферических лимфатических узлов**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

■ **Рекомендация 14** (новая)

**Дети с подтвержденным диагнозом туберкулезного менингита/туберкулеза костей и суставов или подозрением на них, должны получать лечение по четырехкомпонентной схеме (HRZE) в течение 2 месяцев, после чего их переводят на двухкомпонентную схему (HR) на 10 месяцев, с общей длительностью лечения 12 месяцев. Дозы, рекомендованные для лечения туберкулезного менингита, совпадают с дозами, используемыми в лечении легочной формы ТБ**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## Глава 5. Профилактика туберкулеза у детей

### Вакцинация БЦЖ

#### ■ **Рекомендация 15** (новая)

**В высоко эндемичных по ТБ районах и районах, где высок риск заражения ТБ, всем детям грудного возраста следует однократно проводить вакцинацию БЦЖ**

(Оценка настоятельности рекомендации и степени доказательности не производилась<sup>1</sup>)

Источник: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196

#### ■ **Рекомендация 16** (новая)

**ВИЧ-инфицированным детям не следует вводить вакцину БЦЖ**

(Оценка настоятельности рекомендации и степени доказательности не производилась<sup>1</sup>)

Источник: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196

#### ■ **Рекомендация 17** (новая)

**Детей с неизвестным ВИЧ-статусом, которые родились от ВИЧ-положительных матерей и у которых нет симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции, следует вакцинировать вакциной БЦЖ после учета других условий**

(Оценка настоятельности рекомендации и степени доказательности не производилась<sup>1</sup>)

Источник: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196

### Обследование и ведение контактных лиц

#### ■ **Рекомендация 18** (новая)

**Следует производить оценку клинического состояния членов семьи и других лиц, близко контактирующих с больным ТБ, на основании их риска заболевания ТБ или возможных последствий развития этой болезни. В первую очередь следует обратить внимание на следующие категории контактных лиц:**

- дети с симптомами, характерными для туберкулеза;
- дети младше 5 лет;
- дети с заболеваниями, ослабляющими иммунитет, или подозрением на такое заболевание (особенно ВИЧ-инфицированные дети);
- дети, находящиеся в контакте с больными ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (подозреваемым или подтвержденным)

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2011.9)

<sup>1</sup> Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (GACVS) не использует систему GRADE для оценки степени доказательности рекомендаций. Таким образом, строгость рекомендаций, относящихся к вакцинации БЦЖ, не оценивалась.

■ **Рекомендация 19** (новая)

Обследование контактных лиц (членов семьи и других близко контактировавших) рекомендуется проводить в том случае, если больной относится к любой из нижеописанных категорий:

- больные с легочной формой ТБ с положительным результатом анализа мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ);
- больные ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью или подозрением на него;
- ВИЧ-положительные больные;
- дети младше 5 лет

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Рекомендация 20** (новая)

В дополнение к случаям, перечисленным в рекомендации 19, можно производить обследование контактных лиц (членов семьи и близких знакомых) во всех прочих случаях легочного туберкулеза.

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2011.9)

Профилактическая терапия изониазидом (ПТИ)

■ **Рекомендация 21** (новая)

Дети младше 5 лет, которые находятся в близком контакте с больным ТБ и которые не проявляют симптомов активного туберкулеза, должны получать ПТИ в течение 6 месяцев (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза - 300 мг)

(Настоятельная рекомендация, высокая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2011.9)

■ **Рекомендация 22** (новая)

В районах с высокой распространенностью ВИЧ всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с больным туберкулезом, следует предложить консультацию и назначить анализ на ВИЧ-инфекцию

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2011.9)

■ **Рекомендация 23** (новая)

**В районах с низкой распространенностью ВИЧ всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с больным ТБ, у которых обнаружены симптомы, характерные для ТБ, можно предложить консультацию и анализ на ВИЧ-инфекцию во время оценки их клинического состояния**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2011.9)

■ **Рекомендация 24** (новая)

**Всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с ВИЧ-инфицированным больным ТБ, следует предложить консультацию и назначить анализ на ВИЧ-инфекцию**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2011.9)

## Глава 6. Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей

■ **Рекомендация 25** (новая)

**Детям, живущие с ВИЧ, возрастом старше 12 месяцев, которые, согласно оценке симптомов, имеют низкую вероятность заболевания ТБ и не контактируют с больными туберкулезом:**

□ **следует предложить 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза - 300мг) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике ВИЧ и охране здоровья людей, живущих в районах с высокой распространенностью туберкулеза**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

□ **можно предложить 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза - 300мг) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике ВИЧ и охране здоровья людей, живущих в районах со средней или низкой распространенностью ТБ**

(Условная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2011

Эта рекомендация была пересмотрена согласно «Руководящим принципам для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов», 2011 года (*Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*), с учетом появления новых данных.

■ **Рекомендация 26** (новая)

**Детям с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов, живущим в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (или с подтвержденной ВИЧ-инфекцией), не следует назначать интермиттирующую схему терапии (прием препаратов два и три раза в неделю)**

(Настоятельная рекомендация, степень доказательности в отношении применения интермиттирующей схемы терапии у детей – от низкой до средней)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## Глава 7. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей

■ **Рекомендация 27** (новая)

**Детям с подозреваемым или подтвержденным легочным ТБ или туберкулезным менингитом, вызванным штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, можно назначать фторхинолоны в рамках эффективной программы по борьбе с МЛУ-ТБ и соответствующей схемы терапии МЛУ-ТБ. Решение о проведении терапии должно приниматься врачом, имеющим большой опыт в лечении ТБ у детей**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## Глава 8. Внедрение и осуществление НПТ, интегрированное лечение

### Регистрация и отчетность

■ **Рекомендация 28** (Эта рекомендация не изменилась в сравнении с изданием 2006 года)

**Следует вести учет всех детей, проходящих курс лечения в связи с ТБ и составлять отчеты по НПТ в одной или двух возрастных группах (0-4 лет и 5-14 лет)**

(Уровень этой рекомендации не оценивался: она основана на принципах надлежащей клинической практики)

Источники: *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371)

*Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision*. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2)

## ВАЖНЕЙШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ПЕРВЫМ ИЗДАНИЕМ (2006 год)

Таблица 1. Обзор важнейших изменений

<p>В <b>главе 3</b>, посвященной диагностике туберкулеза у детей, во втором издании добавлены данные о последних достижениях в средствах диагностики, таких как метод быстрого культивирования и генотипические (молекулярные) методы (напр., Xpert MTB/RIF), которые значительно усовершенствовали выявление <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, а также особенности использования этих методов у детей.</p>
<p>В <b>главе 4</b>, посвященной лечению ТБ у детей, содержатся пересмотренные рекомендации 2010 года по дозировке трех наиболее широко используемых противотуберкулезных препаратов первой линии в лечении детей – изониазида, рифампицина и пипразинамида. С 2006 года стали доступны новые данные, свидетельствующие о том, что для достижения необходимых уровней концентрации лекарства в крови у детей младшего возраста следует увеличить дозировки препаратов. В 2012 году режим дозирования изониазида был снова пересмотрен, вследствие обзора результатов лечения детей с использованием старых и новых доз.</p>
<p>Во втором издании больше внимания уделено профилактике ТБ среди детей. <b>Глава 5</b> посвящена вакцинации БЦЖ и обследованию контактных лиц, а также контролю над распространением инфекции.</p>
<p>Появление новых данных способствовало добавлению во второе издание главы (<b>Глава 6</b>), посвященной борьбе с туберкулезом у ВИЧ-положительных детей: ВИЧ-инфицированные имеют более высокий риск воздействия на них возбудителя ТБ, инфицирования и развития заболевания, среди них выше заболеваемость и смертность от туберкулеза.</p>
<p>Во втором издании более пристальное внимание уделено борьбе с лекарственно-устойчивым ТБ у детей (<b>глава 7</b>). ВОЗ издала руководство по диагностике и лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью у взрослых, последняя редакция выпущена в 2011 году. В главе 7 описывается лечение ТБ с устойчивостью к одному или нескольким препаратам, а также туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).</p>
<p>Принимая во внимание внедрение и реализацию НПТ, в <b>главе 8</b> детализируются меры, которые необходимо принять на мировом и государственном уровне. В ней подчеркивается важность регистрации и отчетности, необходимость специальной подготовки и существенная роль интегрированного лечения.</p>
<p>В процессе обновления руководства были приняты во внимание те области, о которых в настоящий момент недостаточно данных и которые требуют проведения дальнейших исследований. Обзор приоритетов в области научных исследований содержится в <b>главе 9</b>.</p>
<p>В <b>Приложении 2</b> содержатся пересмотренные определения форм и видов ТБ, а также вариантов исходов лечения, которые должны использоваться в процессе регистрации и отчетности.</p>
<p>В <b>Приложении 5</b> содержится промежуточное руководство по лечению ТБ у детей младшего возраста (с весом менее 25 кг) с использованием доступных в настоящее время режимов дозирования (RHZ 60/30/150) и дозах на массу тела, которых удалось достичь.</p>

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В главе описываются задачи и целевая аудитория «Руководства по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом». В ней рассматриваются различия между туберкулезом у детей и подростков и туберкулезом у взрослых и оцениваются масштабы детского ТБ.

## 1.2 ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО РУКОВОДСТВА ПО ДЕТСКОМУ ТУБЕРКУЛЕЗУ.

Национальным программам борьбы с туберкулезом (НПТ), педиатрам и работникам здравоохранения требуется руководство по лечению и профилактике туберкулеза среди детей, живущих в семьях, в которых кто-то из членов страдает ТБ. Важнейшие различия в ведении больных туберкулезом детей и взрослых указаны в разделе 1.4.

Первое издание настоящего руководства, выпущенное в 2006 году, оказало существенную поддержку НПТ в странах с низким и средним уровнем доходов при создании и пересмотре национальных руководств по борьбе с туберкулезом у детей. С 2006 года ВОЗ издала множество документов, содержащих актуальные рекомендации по борьбе с туберкулезом у детей, больных ТБ или проживающих в семьях, в которых есть члены семьи, больные туберкулезом или ВИЧ. В настоящем втором издании руководства были собраны воедино все актуальные рекомендации.

Это обновленное руководство ставит своей целью повышение выявления случаев туберкулеза и улучшение исходов лечения, а также регистрации и отчетности НПТ по случаям туберкулеза у детей.

## 1.3 ДЛЯ КОГО ПРЕДНАЗНАЧЕНО ЭТО РУКОВОДСТВО?

Задачей настоящего документа является предоставление руководства по осуществлению и усовершенствованию профилактики и контроля над распространением ТБ для работников НПТ, педиатров и других работников системы здравоохранения, включая частный сектор, а также для неправительственных и других гражданских общественных организаций. Еще одно применение содержащихся в этом руководстве рекомендаций относится к сфере стратегических направлений и работы службы охраны здоровья матери и ребенка и ВИЧ-служб. Распространение настоящего документа будет осуществляться через национальные бюро ВОЗ и подгруппу по детскому туберкулезу

Подобно изданию 2006 года, настоящий документ направлен на страны с низким и средним уровнем дохода, со средним и высоким бременем ТБ. Предоставление рекомендаций для стран с высоким уровнем дохода и низкой распространенностью ТБ не входит в его цели. Особенно важно проводить это различие при выборе методов диагностики и обследовании контактных лиц.

Руководство создано в качестве информационной базы для разработки и/или пересмотра национальных руководств, с целью обеспечения раннего выявления и эффективного лечения детей, инфицированных и больных ТБ, на основании убедительной доказательной базы. Оно должно поспособствовать осуществлению и усовершенствованию современных подходов и мероприятий, в частности тех, которые связаны с обследованием контактных лиц и профилактической терапией изониазидом (ПТИ) и уменьшением различий между теорией и практикой.

## 1.4 ЧЕМ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТБ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТБ У ВЗРОСЛЫХ?

Дети могут заболеть туберкулезом в любом возрасте, но в эндемичных по ТБ странах они чаще всего заболевают в возрасте от 1 года до 4 лет. У большинства детей развивается легочная форма туберкулеза. Внелегочные формы туберкулеза также распространены (30-40% случаев) и характеризуются разнообразием локализаций. Обычно туберкулез развивается у детей в течение 1 года после инфицирования (1). По этой причине, признаки туберкулезной инфекции у ребенка свидетельствуют о недавнем или текущем появлении *M. tuberculosis* в месте его проживания.

Грудные дети и дети младшего возраста (в особенности до 2 лет) подвергаются большему риску развития тяжелой, диссеминированной формы заболевания, характеризующейся высокой заболеваемостью и смертностью. У грудных детей промежутки времени между заражением и развитием заболевания могут быть короче, чем у старших детей, и проявления заболевания могут быть более острыми.

В подростковом возрасте риск развития туберкулеза выше. Подобно взрослым, у них обычно развивается легочная форма туберкулеза, зачастую с бактериовыделением. По этой причине больные ТБ подростки зачастую представляют опасность заражения окружающих.

После контакта с источником инфекции большинство детей с нормальным иммунитетом проявляют неспецифические симптомы хронического заболевания. У детей грудного возраста проявления могут быть более острыми, напоминающими острую, рецидивирующую или хроническую пневмонию. Следует заподозрить туберкулез при слабой ответной реакции на правильно подобранную схему антибиотикотерапии. В таких случаях обычно несложно установить источник заражения. Как правило, это мать или ответственный опекун.

Больные ТБ дети, в особенности подростки, могут быть источниками инфекции, однако это случается редко. Туберкулез у ребенка свидетельствует скорее не о серьезной эпидемиологической опасности, а о недавнем или текущем появлении *M. tuberculosis* в месте его проживания.

В общем, подростки – особая группа риска – не рассматриваются отдельно в руководствах по лечению туберкулеза и заслуживают более пристального внимания в этом контексте. Считается, что клиническая картина, дозировки противотуберкулезных препаратов и лечение заболевания при ТБ и ТБ/ВИЧ у детей и подростков в основном одинаковы. Тем не менее, подростки представляют собой особенно уязвимую группу, в которой, помимо риска развития заболевания, также следует учитывать важные психологические проблемы, стремление к независимости и признанию и трудности с переводом из педиатрического отделения во взрослое. Туберкулез у подростков часто развивается так же, как у взрослых и, вследствие этого, они часто могут выступать источниками инфекции.

## 1.5 ЭТИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Дети – особенно уязвимая часть населения и их права должны уважаться. Важнейшие этические проблемы, которые следует учитывать при внедрении стратегий контроля ТБ или исследований в данной области, актуальны и существенны в отношении детей не менее, чем для любой другой возрастной группы. Правительства обязаны предоставлять всеобщий доступ к высококачественной диагностике и лечению ТБ и воздействовать на социальные факторы, лежащие в основе его распространения. Местные сообщества должны поддерживать

диагностику и лечение туберкулеза, следить за равенством доступа к медицинским услугам и способствовать профилактике и выявлению случаев ТБ, создавая здоровое окружение, не допускающее дискриминации и клеймления больных.

## 1.6 БРЕМЯ ДЕТСКОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Большинство случаев туберкулеза у детей происходит в странах, эндемичных по ТБ, однако реальные масштабы бремени детского туберкулеза неизвестны. По оценкам ВОЗ в 2012 году во всем мире было зарегистрировано 530000 случаев ТБ среди детей (до 15 лет) и 74000 случаев смерти от ТБ (среди ВИЧ-отрицательных детей), соответственно 6% и 8% от общемировых значений.

### Ссылки

1. Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8:392-402.
2. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva, World Health Organization, 2013.



## 2. МЕТОДОЛОГИЯ

### 2.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

Второе издание «Руководства для национальных программ борьбы с туберкулезом у детей» было подготовлено с учетом методологии ВОЗ по разработке руководств, основанных на доказательной базе. С 2008 года ВОЗ использует шкалу GRADE (Классификация оценки, разработки и определения эффективности рекомендаций) для оценки доказательной базы, развития и отчета по рекомендациям. ВОЗ использует шкалу GRADE, поскольку она отражает международно-признанные стандарты разработки рекомендаций (1) В этой главе описывается процесс пересмотра руководства, а также приводится информация о сроке его действия.

### 2.2 ПРОЦЕСС ПЕРЕСМОТРА ИЗДАНИЯ 2006 ГОДА

По требованию государств-членов и других заинтересованных сторон, на основе Руководства 2006 года издания, координационная группа ВОЗ по подготовке руководства (см. раздел «Выражение признательности») осуществила пересмотр всех рекомендаций по детскому туберкулезу, содержащихся в многочисленных программных документах и руководствах ВОЗ, которые были выпущены за последние несколько лет.

Координационная группа также определила и рассмотрела следующие приоритетные вопросы для второго издания:

- использование новейших методов диагностики (Xpert MTB/RIF) у детей;
- использование анализа высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA) в диагностике ТБ у детей;
- пересмотренные дозы лекарственных препаратов и промежуточные руководства по использованию существующих лекарственных форм противотуберкулезных препаратов у детей;
- вакцинация БЦЖ в районах, эндемичных по ВИЧ;
- обследование контактных лиц и рекомендации по ПТИ у детей, живущих с ВИЧ;
- лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) у детей.

В процессе создания руководства использовались рекомендации из следующих источников, одобренных Комитетом ВОЗ по пересмотру руководств, (в хронологическом порядке по дате публикации):

- *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up.* Geneva, World Health Organization, 2009.
- *Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months - 14 years).* Geneva, World Health Organization, 2009.
- *Policy statement on HIV testing and counselling in health facilities for refugees, internally displaced persons and other persons of concern to UNHCR.* Geneva, Office of the United Nations High Commissioner for Refugees, 2009.
- *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households.* Geneva, World Health Organization, 2009.

- *Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.16).
- *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
- *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 4th ed.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
- *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5)
- *Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings.* Geneva, World Health Organization, 2011.
- *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011.(WHO/HTM/TB/2011.18).
- *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries.* Geneva, World Health Organization, 2012.(WHO/HTM/TB/2012.9).
- *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders.* Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)
- *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach.* Geneva, World Health Organization, 2013.
- *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision.* Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2013.2).
- *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

Следует отметить, что многие из этих руководств опираются на данные по контролю ТБ и ТБ/ВИЧ в рамках программ по борьбе с ТБ у взрослых. Часть руководств не имеет прямого отношения к детям, но, принимая во внимание важнейшие задачи контроля ТБ и ТБ/ВИЧ, рекомендации косвенным образом распространили и на детей. Более того, недостаточное количество данных о лечении ТБ у детей означает, что некоторые рекомендации для взрослых и подростков распространили на детей, признавая в то же время недостаточный уровень доказательности.

Руководством координационной группы было привлечено два научных консультанта, которые провели систематический обзор литературных источников, опубликованных с января 2010 года, и основанных на них руководств и программных документов ВОЗ. С помощью баз данных PubMed и MEDLINE они нашли информацию о соответствующих исследованиях в странах с низким и средним уровнем дохода во всех районах, где работает ВОЗ, а также изучили более

стандартные источники по теме. Для отбора актуальных исследований, опубликованных до июля 2012 года, была использована комбинация поисковых слов (туберкулез; ребенок; педиатрия; диагноз; IGRA; Xpert; методика молекулярной диагностики; профилактика; терапия; рифампин или рифампицин; изониазид; пиперазинид; этамбутол; стрептомицин; вакцина; БЦЖ; профилактика; ВИЧ; антиретровирусный; скрининг; множественная лекарственная устойчивость). Эти поисковые слова комбинировались в строгих специфических сочетаниях. Кроме того, консультанты изучили списки источников, использованных в этих исследованиях, чтобы выявить новые исследования, связанные с тематикой рекомендаций.

Для каждой рекомендации был подготовлен сводный анализ всех последних данных, а также описание положительных и отрицательных эффектов и других существенных параметров, которые следует учесть при пересмотре и оценке каждой рекомендации.

Для оценки уровня доказательной базы новых данных была использована система оценки QUADAS. Степень доказательности данных, полученных в ходе исследований, в которых оценивалось качество диагностики, была определена с помощью шкалы STARD, а для исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований использовалась модифицированная шкала Ньюкасл-Оттава.

Группа по разработке рекомендаций (Комиссия), в составе председателя подгруппы по детскому туберкулезу программы Партнерства «Остановить туберкулез», педиатров, менеджеров НПТ и фармакологов, была создана с целью сбора и оценки данных, лежащих в основе рекомендаций, которые в дальнейшем, возможно, будут пересмотрены. Перед своим назначением, члены Комиссии составили и подали на рассмотрение декларации об интересах. Также было заявлено, что о любых изменениях во время разработки руководства, которые могут стать источником конфликта интересов, следует сообщить в секретариат Комиссии.

17-19 июля 2012 года состоялось собрание членов Комиссии, возглавленное методистом. Все члены Комиссии предоставили декларации об интересах; значительных конфликтов интересов зафиксировано не было (см. раздел «Финансирование и декларации об интересах»).

Время собрания были представлены результаты обзора статей на основе стандартизированного анализа. Члены Комиссии оценивали все данные, появившиеся с момента публикации каждой рекомендации. Оценка основывалась на уровне доказательности новых данных, а также с учетом интересов пациентов, стоимости лечения и соотношения между ожидаемой пользой и потенциальными рисками. Каждая рекомендация была либо пересмотрена, либо оставлена без изменений.

В процессе работы членам комиссии помогали научные консультанты, которые, однако, не имели права голоса в Комиссии. Комиссия сошлась во мнении, что нет необходимости расширять список вопросов, которые должны быть пересмотрены в процессе создания новых рекомендаций.

Для оценки степени доказательности и строгости рекомендаций использовалась шкала GRADE.

Сведения о доказательной базе и доводах, положенных в основу каждой рекомендации, пересмотренной комиссией, кратко изложены в Приложении 1. Рекомендации были классифицированы следующим образом:

- Настоятельная рекомендация – желаемый положительный эффект со всей очевидностью перевешивает нежелательные последствия. Таким рекомендациям в настоящем издании соответствует категория долженствования («должны»/«не должны» или «следует»/«не следует»). При этом альтернативные подходы не предлагаются.
- Условная рекомендация – желаемый положительный эффект может перевешивать нежелательные последствия, но соотношение между ожидаемой пользой и потенциальными рисками остается не столь очевидным. К причинам неочевидности соотношения между желаемым положительным эффектом и нежелательными последствиями могут относиться следующие факторы:
  - отсутствие качественных доказательств, подтверждающих рекомендацию;
  - недостаточность положительного эффекта при применении рекомендации;
  - несоразмерность стоимости лечения и положительного эффекта;
  - неточная оценка положительного эффекта.

Комиссия должна была определить, соответствует ли строгость рекомендаций, некоторые из которых основывались на данных, полученных в исследованиях на взрослых пациентах, строгости аналогичных рекомендаций для детей. В некоторых случаях Комиссия с уверенностью проводила такую экстраполяцию, в частности, когда были доступны данные, напрямую применимые в отношении детей. В других случаях Комиссия рассудила, что для подтверждения настоятельности рекомендации требуется провести больше исследований. В случае малой достоверности или недостаточности данных были предложены направления дальнейших исследований (см. Главу 9).

На основании новых полученных данных Комиссия изменила рекомендации первого издания в следующих двух областях:

- ПТИ у детей, живущих с ВИЧ;
- снижение дозировки изониазида.

Последние данные по использованию быстрой молекулярной диагностики в распознавании детского ТБ были пересмотрены отдельной экспертной группой в мае 2013 года.

Прочие рекомендации были либо одобрены, либо переработаны таким образом, чтобы их можно было применять к детям.

Была проведена всесторонняя экспертная оценка проекта второго издания. Эксперты со всего мира (представленные равномерно с географической и гендерной точки зрения), заинтересованные в предмете исследования, просмотрели проект руководства и предоставили полезные отзывы (см. раздел «Выражение признательности»). Рецензенты отметили, какие места следует сделать более понятными. Тем не менее, они не могли вносить изменения в рекомендации, в случае если у них не было существенной доказательной базы, которую Комиссия еще не приняла во внимание и которая противоречила бы существующим рекомендациям. Однако такой ситуации не возникло. Комментарии и предложения от рецензентов включены в пересмотренное руководство в максимально возможном объеме.

Координационная группа предусмотрела выход второго издания руководства и ответственна за его окончательное оформление.

## 2.3 Срок действия руководства

ВОЗ пересмотрит и обновит настоящее руководство через 3-5 лет или по необходимости, в случае поступления новых данных, разработки новых схем терапии, диагностических методов и появления новых вакцин.

### Ссылки

1. *WHO Handbook for Guideline Development*. Geneva, World Health Organization, 2012.



## 3. ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

### 3.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В этой главе речь идет о новейших методах диагностики ТБ и их применении у детей. В ней также описываются рекомендуемые подходы к диагностике ТБ у детей.

Диагностика ТБ подразумевает выявление случаев активного ТБ, то есть, пациента, страдающего заболеванием, развившимся вследствие инфицирования *M. tuberculosis*.

### 3.2 ВВЕДЕНИЕ В ДИАГНОСТИКУ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Успешная диагностика туберкулеза у детей зависит от тщательного и внимательного рассмотрения всех данных, включая анамнез заболевания, результаты клинического осмотра и соответствующих исследований. Предложенный подход к диагностике ТБ у детей (детально описанный далее и кратко изложенный во вставке 1) основывается на ограниченной доказательной базе (1-4) и в значительной мере основан на мнении экспертов.

#### Вставка 1. Руководство по диагностике туберкулеза у детей

- Тщательно собранный анамнез (включая историю контактов с больными ТБ и симптомы, характерные для ТБ)
- Клиническое обследование (включая оценку роста)
- Кожная туберкулиновая проба
- Рентгенография органов грудной клетки (в случае доступности этого вида исследований)
- Бактериологическое подтверждение при наличии возможности
- Исследования, проводимые при подозрении на легочную и внелегочную формы ТБ
- Анализ на ВИЧ-инфекцию

У большинства больных туберкулезом детей развивается легочная форма ТБ. Хотя метод бактериологического подтверждения заболевания не всегда доступен, но, по возможности, следует осуществлять бактериологическое исследование путем микроскопии, бактериологического посева или рекомендованного ВОЗ генотипического (молекулярного) исследования (т.е. Xpert MTB/RIF) образцов мокроты и других субстанций, в зависимости от клинической картины. Не следует прибегать к пробному лечению противотуберкулезными препаратами с диагностической целью.

Основные факторы риска заболевания туберкулезом у детей перечислены во вставке 2 (5).

#### Вставка 2. Основные факторы риска заболевания туберкулезом у детей

- Легочный ТБ у кого-либо из членов семьи или другого близко контактирующего с ребенком человека (в особенности с положительными результатами микроскопии мокроты или бактериологического посева)
- Возраст менее 5 лет
- ВИЧ-инфекция
- Сильное истощение

Существующие методы диагностики туберкулеза у детей имеют недостатки, а в регионах, абсолютно лидирующих по распространенности ТБ, зачастую недоступен полный набор диагностических мероприятий, включая бактериологический посев и туберкулиновую кожную пробу. Приоритетным направлением исследований и методических разработок следует считать изобретение доступных диагностических тестов на туберкулез для детей в условиях ограниченности ресурсов.

### 3.3 Последние достижения в области диагностики

С момента выхода первого издания руководства в 2006 году, появились новые подходы к подтверждению ТБ, а также была определена их диагностическая ценность. В том числе речь идет о методиках бактериологических исследований и генотипического (молекулярного) анализа, которые позволяют быстрее обнаружить *M. tuberculosis*. К примеру, ВОЗ рекомендует недорогие суспензионные культуры и метод линейных зондов для быстрого обнаружения МЛУ-ТБ, хотя их стоимость и сложность затрудняют их применение в условиях ограниченности ресурсов.

#### ***Xpert MTB/RIF***

За последнее время наибольшее внимание привлекло появление методики Xpert MTB/RIF. Это полностью автоматическое исследование, основанное на анализе ДНК, с помощью которого можно менее чем за 2 часа определить как инфицированность ТБ, так и устойчивость к рифампицину.

После успешных клинических испытаний на больных ТБ взрослых в различных условиях, ВОЗ в 2010 году одобрила метод Xpert MTB/RIF, а в 2011 году издала рекомендации по его применению. Однако в 2011 году не хватало данных по применению Xpert MTB/RIF у детей, и поэтому программный документ 2011 года не содержит рекомендаций по применению этого метода у детей.

Были получены обнадеживающие результаты, в частности, при исследовании образцов мокроты, показывающие, что, по сравнению с микроскопией мазков, метод Xpert MTB/RIF у детей дает более точные результаты (8, 9, 10, 11). В двух из этих исследований также изучались образцы мазков с носоглотки и промывных вод желудка. Тем не менее, Xpert MTB/RIF все еще проигрывает в чувствительности бактериальному посеву и клиническому исследованию. Требуется большее количество данных по использованию Xpert MTB/RIF при диагностике ТБ у детей, в особенности, касающихся исследования других образцов, кроме мокроты, а также оперативная оценка роли Xpert MTB/RIF в диагностике ТБ у детей (см. Главу 9)

С учетом появления с 2010 года дополнительных данных по использованию метода Xpert MTB/RIF, пересмотр текущего программного руководства ВОЗ был неизбежен. Вследствие этого, ВОЗ поручила осуществить три системных пересмотра текущего программного руководства, включая возможность использования Xpert MTB/RIF в диагностике заболевания туберкулезом и устойчивости к рифампицину при легочной и внелегочной форме, а также туберкулезу у детей. Также был произведен обзор опубликованных исследований, касающихся экономичности и соотношения затрат и эффективности методики Xpert MTB/RIF. В мае 2013 года ВОЗ созвала экспертную группу, задачей которой являлись оценка данных и создание рекомендаций (12). Рекомендации по использованию метода Xpert MTB/RIF у детей были одобрены Комитетом ВОЗ по обзору рекомендаций в октябре 2013 года. С этого момента никаких дополнительных исследований по данному вопросу не предпринималось.

Рекомендации сгруппированы в 2 категории: (i) Xpert MTB/RIF в диагностике легочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину у детей; и (ii) Xpert MTB/RIF в диагностике внелегочного туберкулеза у детей. ВОЗ рекомендует этот метод диагностики, особенно в случаях тяжелого течения болезни, когда чрезвычайно важной является быстрая постановка диагноза. Важно отметить, что отрицательный результат исследования Xpert MTB/RIF не исключает заболевание ТБ у ребенка и требует дальнейшей клинической оценки.

### **Xpert MTB/RIF в диагностике легочного туберкулеза и устойчивости к рифампицину у детей.**

#### ■ **Рекомендация 1**

**Вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного средства диагностики, у детей с подозрением на туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или ВИЧ-ассоциированный туберкулез следует использовать метод Xpert MTB/RIF**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

#### ■ **Рекомендация 2**

**Вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного средства диагностики, у всех детей с подозрением на туберкулез следует использовать метод Xpert MTB/RIF**

(Условная рекомендация, с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

Примечания к рекомендациям 1 и 2

- а. Эта рекомендация относится к использованию Xpert MTB/RIF для анализа обработанных и необработанных образцов мокроты.
- б. Эта рекомендация также касается промывных вод желудка и аспириатов.
- в. Дети с подозрением на легочную форму ТБ, с единичным отрицательным результатом Xpert MTB/RIF должны пройти дальнейшее обследование, а в случае выраженной клинической картины, характерной для ТБ, следует начинать лечение ребенка независимо от результата Xpert MTB/RIF.

## **Хpert MTB/RIF в диагностике внелегочного туберкулеза у детей**

### **■ Рекомендация 3**

**Метод Хpert MTB/RIF можно использовать вместо традиционных методов диагностики в ежедневной практике (включая обычную микроскопию, бактериальный посев и/или гистологию) для исследования специфических образцов, взятых не из легких (из лимфатических узлов или других тканей) у детей с подозрением на внелегочную форму туберкулеза**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

### **■ Рекомендация 4**

**Вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного метода диагностики при исследовании спинномозговой жидкости у детей с подозрением на туберкулезный менингит следует использовать метод Хpert MTB/RIF**

(Настоятельная рекомендация, учитывая важность быстроты постановки диагноза, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

Примечания к рекомендациям 3 и 4:

- а. Дети с подозрением на внелегочную форму туберкулеза, но с единичным отрицательным результатом исследования Хpert MTB/RIF, должны проходить дальнейшее обследование, а в случае выраженной клинической картины, характерной для ТБ, лечение ребенка следует начинать независимо от результата Хpert MTB/RIF.
- б. Хpert MTB/RIF предпочтительнее бактериологического посева при исследовании спинномозговой жидкости при малом объеме исследуемого материала и невозможности взять новые образцы. Это позволит существенно ускорить диагностику. Если объем исследуемого образца достаточен, следует использовать концентрационные методы для увеличения эффективности метода.
- в. При любом методе исследования плевральный выпот является не самой оптимальной субстанцией для диагностики туберкулезного плеврита. Предпочтение отдается биопсии плевры. Чувствительность метода Хpert MTB/RIF при исследовании плеврального выпота очень низка. Однако любой положительный результат исследования плевральной жидкости с помощью Хpert MTB/RIF является основанием для начала лечения по поводу туберкулезного плеврита. В то же время, при отрицательном результате Хpert MTB/RIF следует продолжать диагностику с помощью других методов исследования.
- г. Эта рекомендация не касается образцов кала, мочи и крови ввиду отсутствия данных по применению Хpert MTB/RIF для исследования этих субстанций.

## Анализ крови

Было разработано множество тестов для оценки иммунного ответа на инфицирование *M. tuberculosis*.

IGRA определяет иммунный ответ на специфические антигены *M. tuberculosis* в условиях *in vitro*. Хотя эта методика специфичнее ТКП (не дает ложноположительных результатов у вакцинированных БЦЖ), ее более высокая эффективность в сравнении с ТКП не доказана. В процессе создания этих рекомендаций был сделан обзор данных по использованию IGRA у детей, живущих в районах, эндемичных по туберкулезу (Приложение 1): эти данные ограничены, низкой степени доказательности, к тому же практически отсутствует информация по применению данной методики у грудных детей и детей младшего возраста. Однако, новые данные, опубликованные с 2011 года, убедили Комиссию повысить степень доказательности этой рекомендации с очень низкой до низкой).

IGRA не используется для диагностики заболевания туберкулезом. Положительный результат IGRA, как и положительный результат ТКП, указывает только на инфицирование и, таким образом, не подтверждает заболевания туберкулезом. Следует отметить, что отрицательный результат IGRA, как и отрицательный результат ТКП, не исключает возможность заболевания туберкулезом. Более того, стоимость проведения исследования IGRA высока, и его трудно осуществить в странах с ограниченными ресурсами. Часто встречаются сомнительные результаты, особенно у детей младшего возраста.

### ■ Рекомендация 5

**В странах с низким и средним уровнем дохода не следует замещать туберкулиновую кожную пробу анализом высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA) в качестве метода диагностики латентного туберкулеза у детей или диагностического обследования детей с подозрением на заболевание туберкулезом (независимо от ВИЧ-статуса)**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)

В некоторых районах для диагностики ТБ предлагают серологическую диагностику с использованием коммерческих тест-систем. Не следует использовать этот метод диагностики ТБ у детей, равно как и у взрослых.

В 2011 году ВОЗ издала рекомендации, направленные против использования серологической диагностики на основе коммерческих тест-систем и дала отдельную установку против использования IGRA в странах с низким и средним уровнем дохода. В том числе это касается диагностики ТБ у детей (см. Приложение 1) (13, 14).

### ■ Рекомендация 6

**Не следует производить серологическую диагностику туберкулеза с использованием коммерческих тест-систем у детей с подозрением на легочный или внелегочный туберкулез, независимо от их ВИЧ-статуса.**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности применения коммерческих серологических тест-систем)

Источник: *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5)

## Анализ на ВИЧ-инфекцию

Анализ на ВИЧ-инфекцию – очень важный диагностический тест, который в настоящее время стал широкодоступным. Диагностика ВИЧ-инфекции очевидным образом влияет на лечение туберкулеза, равно как и ВИЧ (см. главу 6). Исключение ассоциации ВИЧ с туберкулезом также влияет на дальнейший лечебный процесс, поскольку упрощает клиническую диагностику ТБ.

### ■ Рекомендация 7

**Всем пациентам с подтвержденным диагнозом туберкулеза или подозрением на него, включая детей, следует пройти обследование на ВИЧ-инфекцию.**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)

Анализ на ВИЧ-инфекцию рекомендуется всем детям в рамках рутинного обследования на ТБ, а также детям с ТБ, живущим в районах, эндемичных по ВИЧ (см. Приложение 1) (15,16).

## 3.4 Рекомендованный подход к диагностике туберкулеза у детей

**Тщательное изучение анамнеза (наличие контакта ребенка с больными туберкулезом, симптомы заболевания туберкулезом)**

*Контактные лица*

Близкий контакт с источником заражения ТБ подразумевает общее с ним рабочее или жилое пространство. Больной-бактериовыделитель с гораздо большей вероятностью может заразить людей, с которыми контактирует, нежели больной, в чьей мокроте не содержатся КУМ. Дети младше 5 лет чаще всего заражаются от членов своей семьи. Грудные дети и дети младшего возраста особенно часто заражаются возбудителем туберкулеза дома. Как правило, контакт с источником заражения не сильно разнесен во времени с моментом диагностики, поскольку ТБ развивается у детей в течение 1 года после заражения.

Более детально подход к выявлению и лечению детей, контактировавших с источником заражения возбудителем туберкулеза, описан в главе 5. Для диагностики ТБ у детей имеют значение следующие моменты, связанные с контактами (5).

- Все дети от 0 до 4 лет (независимо от симптомов) и дети от 5 лет и старше, имеющие симптомы, указывающие на туберкулез, находившиеся в близком контакте с больным ТБ, должны быть обследованы на ТБ.
- ВИЧ-инфицированные дети всех возрастных категорий, находившиеся в близком контакте с больным ТБ, должны быть обследованы на ТБ.
- При каждом выявлении ребенка, больного туберкулезом, следует приложить все усилия для выявления источника заражения (если он еще неизвестен) и любых других недиагностированных случаев туберкулеза в семье.
- При выявлении ребенка с эпидемиологически опасным ТБ нужно выявить и обследовать всех детей, контактировавших с ним, как и в любом другом случае обнаружения бактериовыделителя. Детей с легочным ТБ следует считать заразными, если в их мокроте

содержатся КУМ или при рентгенографии органов грудной полости обнаружены каверны (такое иногда случается у детей старшего возраста и подростков).

### *Симптомы*

У детей с клинической картиной ТБ в большинстве случаев развиваются хронические стойкие симптомы, т.е. симптомы, которые сохраняются более 2 недель без существенного улучшения или разрешения при соответствующем лечении по поводу другой потенциальной патологии (напр., антибиотики при пневмонии, противомаларийные препараты при лихорадке, нутритивная поддержка при невозможности набрать вес). Наиболее распространенными симптомами туберкулеза являются:

- кашель
- лихорадка
- плохой аппетит/анорексия
- потеря веса или трудности с его набором
- утомляемость, нежелание играть, уменьшение подвижности.

Спрашивая родителей о похудании или замедлении роста ребенка, следует также свериться с таблицами возрастной нормы соотношения массы тела и роста и определить их у обследуемого ребенка. При внелегочном ТБ у больного наблюдаются другие симптомы, в зависимости от локализации патологического очага (напр., увеличение лимфатических узлов, появление припухлости в области спины, судороги).

В диагностике ТБ очень важно точно установить симптоматику заболевания. Однако все еще нет доказанных признаков, позволяющих исключить туберкулез (напр., стойкость симптомов), и точность диагностических мероприятий в каждом случае будет отличаться. Строгие диагностические критерии менее специфичны для пациентов, у которых риск развития тяжелого заболевания и неблагоприятного исхода особенно высок (у грудных детей и детей младшего (до 3 лет) возраста, детей, живущих с ВИЧ или детей с тяжелым истощением) (1). Клиническая диагностика заболевания в этих контингентах составляет наибольшую трудность.

### **Клиническое обследование (включая оценку роста)**

При легочном ТБ нет клинических симптомов, характерных исключительно для этого заболевания. У ребенка могут быть проявления, указывающие на ТБ внелегочной локализации. Другие клинические проявления при туберкулезе носят более общий характер, но все равно требуют дальнейшего обследования ребенка на туберкулез. К числу наиболее часто встречающихся при физикальном обследовании признаков относятся:

- *Признаки, свидетельствующие о высокой вероятности заболевания внелегочным туберкулезом:*
  - кифоз (особенно, недавно образовавшийся, может быть результатом туберкулезной деструкции позвонков);
  - безболезненные образования в области шеи, могут быть результатом поражения лимфатических узлов с образованием свищей.
- *Признаки, требующие дообследования с целью исключения заболевания внелегочным туберкулезом:*
  - менингит, не поддающийся лечению антибиотиками, с подострой начальной фазой или повышенным внутричерепным давлением;

- наличие жидкости в плевральной полости;
- наличие жидкости в полости перикарда;
- увеличение живота с наличием асцита;
- безболезненные увеличенные лимфатические узлы без наличия свищей;
- безболезненное увеличение суставов;

Если ребенок, получающий лечебное питание, не набирает вес или продолжает его терять, следует заподозрить у него развитие хронического заболевания, в частности, туберкулеза.

### **Туберкулиновая кожная проба**

Положительный результат туберкулиновой кожной пробы (ТКП) указывает на наличие у пациента туберкулезной инфекции, но не обязательно свидетельствует о заболевании туберкулезом. Это исследование определяет наличие иммунного ответа, а не самих микобактерий. ТКП полезна в диагностике ТБ, особенно у детей с характерными для туберкулеза симптомами, у которых не выявлено контактов с больным туберкулезом, поскольку положительная ТКП свидетельствует о том, что в какой-то момент произошло инфицирование.<sup>1</sup> Таким образом, она может использоваться в качестве дополнительного метода диагностики ТБ у детей с признаками и симптомами ТБ в сочетании с другими диагностическими методиками. ТКП может применяться при обследовании детей, заразившихся туберкулезом (напр., в результате семейного контакта с больным), хотя, в случае недоступности ТКП, можно провести выявление и обследование контактных лиц (см. Главу 5).

Существует несколько методик проведения ТКП, но преимущество отдается пробе Манту. Порядок проведения ТКП должен быть стандартизирован в каждой стране. Рекомендуется использовать 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) очищенного деривата протеина туберкулина (PPD)-S или 2 ТЕ туберкулина PPD RT23, поскольку эти два препарата вызывают одинаковую реакцию у детей с туберкулезной инфекцией. Медицинские работники должны пройти специальную подготовку по проведению и оценке результатов ТКП (см. Приложение 3).

Результат ТКП считается положительным в следующих случаях:

- у детей с ослабленным иммунитетом (включая детей с ВИЧ-инфекцией и сильным истощением, т.е. у детей с клиническими признаками кахексии или квашиоркора): кожное уплотнение (индурация) диаметром > 5 мм;
- у всех других детей (вне зависимости от того, были они вакцинированы БЦЖ или нет) – диаметр индукции должен составлять > 10 мм.

Возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты ТКП. Вероятные причины таких результатов представлены в Приложении 3. Следует отметить, что отрицательный результат ТКП не исключает инфицированность или заболевание туберкулезом.

### **Бактериологическое подтверждение диагноза (при возможности проведения бактериоскопии)**

Для исключения диагноза туберкулеза следует использовать все имеющиеся в распоряжении средства, любые доступные образцы и лаборатории. Следует провести микроскопию и бактериологический посев (при внелегочном туберкулезе также, по возможности, гистологическое исследование) образцов из предполагаемых очагов инфекционного процесса, хотя это зависит от доступности медицинских учреждений и ресурсов. К числу

<sup>1</sup> Тем не менее, если ребенок был вакцинирован БЦЖ, это может свидетельствовать о ложноположительном результате ТКП. Среди прочего, ТКП также может давать ложноотрицательный результат у ВИЧ-положительных детей и детей с тяжелой формой туберкулеза. Подробнее это рассматривается в Приложении 3

подходящих материалов относятся мокрота (отхаркиваемая или индуцированная), смывы из желудка и некоторые другие пробы, в зависимости от локализации патологического процесса (напр., биоптаты лимфатических узлов). Для проведения бактериоскопии с окрашиванием на кислотоустойчивые микобактерии и гистологических исследований хорошо зарекомендовали себя материалы, полученные при тонкоигольной биопсии лимфатических узлов (16).

У детей младшего возраста ТБ обычно характеризуется малым количеством микобактерий, вследствие чего бактериологический посев предпочтительнее метода микроскопии в постановке диагноза. К тому же, посев позволяет отличить *M. tuberculosis* от других микобактерий и провести тест на чувствительность к лекарственным препаратам. Бактериологическое подтверждение имеет особую важность для следующих групп детей:

- дети с подозрением на внелегочный ТБ
- ВИЧ-инфицированные дети
- дети с тяжелыми или осложненными случаями ТБ
- дети с неустановленным диагнозом после адекватного лечения.

Следует обратить внимание на то, что у детей старшего возраста и подростков ТБ часто протекает так же, как и у взрослых (а именно с большим количеством микобактерий). В этой возрастной группе часто встречается кашель с мокротой, зачастую КУМ-положительной.

### **Анализ на ВИЧ-инфекцию**

Всем пациентам с предполагаемым или подтвержденным туберкулезом, включая детей, следует пройти обследование на наличие ВИЧ-инфекции (17). В главе 6 приведена более детальная информация о лечении туберкулеза у детей, инфицированных ВИЧ.

### **Исследования, проводимые при подозрении на легочный и внелегочный туберкулез**

#### *Подозрение на легочный туберкулез*

В диагностике ТБ у детей большую роль играет рентгенография органов грудной клетки. В большинстве случаев, на рентгенограммах органов грудной клетки детей с легочной формой ТБ присутствуют изменения, свидетельствующие в пользу туберкулеза. Чаще всего наблюдается интенсивное затенение легочной ткани и увеличение прикорневых лимфатических узлов. Наличие диссеминированного процесса в легких у детей с отрицательным ВИЧ-статусом с большой долей вероятности свидетельствует о заболевании ТБ.

Чаще всего наблюдается массивный плевральный выпот и инфильтрация легочной ткани на верхушках с образованием каверн. У подростков может также развиваться первичный туберкулезный комплекс, что можно определить по рентгенограмме.

Хорошее качество рентгенограмм (включая, по возможности, боковую проекцию) – необходимое условие для успешной диагностики ТБ. Оценка результатов рентгенографии должна проводиться специалистом-рентгенологом или медицинским работником, прошедшим специальную подготовку. Разработано практическое руководство по оценке результатов рентгенографического обследования детей с подозрением на ТБ (18).

### Подозрение на внелегочный туберкулез

В таблице 2 приведены исследования, которые широко используются в диагностике распространенных форм внелегочного ТБ. В большинстве таких случаев ТБ можно заподозрить исходя из клинической картины и подтвердить диагноз гистологическим исследованием или другими специализированными методами диагностики.

### Другие исследования

Специализированные методы исследования, такие как компьютерная томография органов грудной клетки и бронхоскопия не рекомендуется использовать в рутинной диагностике ТБ у детей.

В некоторых странах для диагностики туберкулеза применяются системы балльной оценки, которые, однако, до настоящего времени не были в необходимой степени верифицированы и соотнесены с «золотым стандартом» диагностики. В случаях же, когда такая оценка была произведена, они демонстрировали низкую достоверность и большой разброс. Они еще в меньшей степени применимы для диагностики легочного (наиболее часто встречающегося) ТБ у детей, а также при обследовании на ТБ детей с ВИЧ-инфекцией. Таким образом, ВОЗ пока не может рекомендовать использование балльных систем для диагностики ТБ (4).

### Таблица 2. Распространенные формы внелегочного туберкулеза у детей

*Примечание:* При возможности должен быть произведен биохимический анализ (уровень белка и глюкозы), подсчет клеточных элементов крови, микроскопия с окрашиванием на КУМ и бактериологический посев всех биологических жидкостей (спинномозговая жидкость, плевральный и внутрибрюшной выпот, синовиальная и перикардальная жидкость).

Локализация	Методы диагностики
Туберкулез периферических лимфоузлов (в особенности шейных)	Биопсия лимфатических узлов или аспирация тонкой иглой
Милиарный туберкулез (диссеминированный)	Рентгенография органов грудной клетки и люмбальная пункция (для исключения менингита)
Туберкулезный менингит	Люмбальная пункция (и, по возможности, СКТ головного мозга)
Экссудативный плеврит (у детей старшего возраста и подростков)	Рентгенография органов грудной клетки, плевральная пункция с биохимическим анализом полученной жидкости (уровень белка и глюкозы), подсчет клеточных элементов крови и бактериологический посев.
Туберкулез органов брюшной полости (напр., брюшины)	УЗИ органов брюшной полости (3) и пункция брюшной полости
Туберкулез костей и суставов	Рентгенография пораженных суставов/костей, пункция синовиальной жидкости или биопсия синовиальной оболочки
Туберкулез перикарда	ЭХО-КГ и пункция перикарда

### Ссылки

1. Marais BJ et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006, 118:e1350-1359.
2. Schaaf HS, Zumla A, eds. *Tuberculosis: a comprehensive clinical reference*. London, UK: Saunders Elsevier, 2009.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *New England Journal of Medicine*, 2012; 367(4):348-361.
4. Graham SM. The use of diagnostic systems for tuberculosis in children. *Indian Journal of Pediatrics*, 2011, 78(3):334-339.

5. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
6. *Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary report of the Expert Group Meeting on the use of liquid culture media, Geneva, 26 March 2007*. Geneva, World Health Organization, 2007.
7. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2008.
8. Zar HJ et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 55(8):1088-1095.
9. Bates M et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infectious Diseases*, 2013, 13(1):36-42.
10. Nicol MP et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11(11):819-824.
11. Rachow A et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54:1388-1396.
12. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.
13. *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18).
14. *Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5).
15. *Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities*. Geneva, World Health Organization, 2007.
16. Wright CA, Warren RM, Marais BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(12):1467-1475.
17. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities : guidelines for national programmes and other stakeholders*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1).
18. Gie R. *Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low-income countries*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.



## 4. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

### 4.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В этой главе описываются схемы лечения препаратами первого ряда и препараты, применяемые в терапии лекарственно-чувствительного ТБ. Лечение МЛУ-ТБ у детей посвящена глава 7.

### 4.2 ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

Принципы лечения ТБ у детей и взрослых совпадают. Основные цели противотуберкулезной терапии:

- вылечить больного туберкулезом;
- предотвратить смертельный исход в результате ТБ или его отдаленных последствий;
- предотвратить рецидив ТБ;
- предотвратить возникновение и распространение лекарственно-устойчивых форм ТБ;
- снизить вероятность распространения туберкулезной инфекции;
- достичь всех этих целей с минимальным токсическим эффектом на организм больного.

Все дети, проходящие лечение в связи с ТБ, должны быть зарегистрированы в национальных программах борьбы с туберкулезом (НПТ).

### 4.3 РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗЫ

#### ■ Рекомендация 8

**Для лечения туберкулеза у детей следует использовать следующие суточные дозы:**

**изониазид (H) 10 мг/кг (в пределах 7-15 мг/кг); максимальная суточная доза – 300 мг**

**рифампицин (R) 15 мг/кг (в пределах 10-20 мг/кг); максимальная суточная доза – 600 мг**

**пиразинамид (Z) 35 мг/кг (в пределах 30-40 мг/кг)**

**этамбутол (E) 20 мг/кг (в пределах 15-25 мг/кг)**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

Возраст пациента влияет на метаболизм препарата в организме: концентрация лекарственного вещества в крови ребенка младшего возраста (до 5 лет) после приема той же дозы на килограмм массы тела, которую принимает ребенок старшего возраста или взрослый, может оказаться ниже. Поэтому детям младшего возраста требуются более высокие дозировки на килограмм массы тела (мг/кг) для достижения эффективной бактерицидной концентрации препарата в крови (1).

Исследования фармакокинетики показали, что новые, пересмотренные дозы позволяют достичь более высокой концентрации лекарственного вещества в крови детей младшего возраста, в том числе детей до 2 лет (1-3). Обзор имеющихся данных на основе стандартизированного

анализа также показывает, что новые дозировки имеют очень хороший профиль безопасности и не повышают риск токсического эффекта (включая риск токсического поражения печени изониазидом и пиразинамидом, а также риск развития неврита зрительного нерва под воздействием этамбутола (4, 5)).

Комиссия приняла во внимание новейшие результаты исследований фармакокинетики противотуберкулезных препаратов<sup>1</sup>, согласно которым вышеуказанные дозы создают более высокую концентрацию лекарственных веществ в крови детей до 2 лет, чем ранее рекомендованные дозы. Это последние результаты исследований фармакокинетики, свидетельствующие в пользу пересмотра рекомендованных доз (1).

Комиссия предложила диапазон доз изониазида, в котором нижний предел (б) равен рекомендованной в настоящее время дозе изониазида (10 мг/кг). Из-за того, что внедрение новых режимов дозирования сопровождалось сложностями, Комиссия решила принять во внимание новые данные по фармакокинетике изониазида у детей младшего возраста и последние результаты анализа существующих данных.

Комиссия отметила, что внедрение рекомендованных в 2010 году дозировок сопровождается трудностями, как при использовании существующих комбинированных препаратов с установленной дозой, так и комбинированных препаратов, которые предполагается использовать в педиатрической практике в будущем. Принципиальная сложность заключалась в том, что рекомендованная в 2010 году доза изониазида (10 мг/кг) совпадала с нижним пределом диапазона доз для этого препарата (10-15 мг/кг). При использовании комбинированных препаратов, содержащих три основных противотуберкулезных лекарственных вещества (рифампицин, изониазид, пиразинамид) для множества детей будет невозможно достичь дозы изониазида 10-15 мг/кг, не превысив при этом рекомендуемую дозировку пиразинамида (и, как следствие, повысив риск токсического воздействия на печень) или не назначив дополнительно изониазид (увеличив таким образом количество принимаемых пациентом препаратов и повысив риск неправильного дозирования).

Было признано (и подтверждено данными исследований (1, 3)), что минимальная доза изониазида, равная 7 мг/кг создает достаточную концентрацию препарата в крови практически у всех детей. Даже дети младше 2 лет и/или являющиеся быстрыми ацетиляторами изониазида<sup>2</sup> (две подгруппы, в которых труднее всего достичь оптимальной концентрации препарата) хорошо реагируют на эту дозировку.

Вследствие этого, Комиссия рекомендует расширить диапазон доз изониазида с 10-15 мг/кг до 7-15 мг/кг со средним значением 10 мг/кг.

В табл. 3 представлены рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов первого ряда. Эти рекомендации действуют независимо от ВИЧ-статуса пациента.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Опубликованы после выхода «Rapid advice: treatment of tuberculosis in children» в 2010 году.

<sup>2</sup> Быстрые ацетиляторы изониазида – это люди, в организме которых метаболизм противотуберкулезных препаратов происходит быстрее, вследствие чего им требуется большая доза препарата на килограмм массы тела для достижения адекватной противотуберкулезной концентрации.

<sup>3</sup> Тем не менее, противотуберкулезные и антиретровирусные препараты вступают в ряд лекарственных взаимодействий. Особенности коррекции режима приема препаратов для детей с ТБ/ВИЧ см. в разделе «Антиретровирусная терапия» главы 6.

Таблица 3. Суточные дозы противотуберкулезных препаратов первого ряда, рекомендованные для использования у детей

Противотуберкулезный препарат	Доза и диапазон (мг/кг м.т.)	Максимальная доза (мг)
Изониазид	10 (7-15) <sup>a</sup>	300
Рифампицин	15 (10-20)	600
Пиразинамид	35 (30-40)	–
Этамбутол	20 (15–25)	–

<sup>a</sup> Верхний предел диапазона доз изониазида применяется в лечении детей младшего возраста. По мере взросления ребенка оптимальным становится нижний предел диапазона.

*Примечание:* По достижении ребенком массы тела 25 кг можно переводить его на режим дозирования, рекомендованный для взрослых пациентов. Детальнее этот вопрос рассматривается в Приложении 5.

#### 4.4 РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

##### ■ Рекомендация 9

**Дети с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов, проживающие в районах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции и/или низкой распространенностью устойчивости к изониазиду<sup>1</sup>, а также ВИЧ-отрицательные дети могут лечиться по трехкомпонентной схеме (HRZ) в течение 2 месяцев, после чего их переводят на двухкомпонентную схему (HR) на 4 месяца, в дозах, указанных в рекомендации 8**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health

Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Примечание a:* Схема лечения для впервые выявленных больных ТБ должна включать прием рифампицина в течение 6 месяцев.

*Примечание b:* Следует постепенно отказаться от схемы, включающей этамбутол (6HE), которая указана в качестве альтернативной схемы для фазы продолжения лечения в руководстве 2006 года (7).

*Примечание c:* Впервые выявленным больным ТБ, при наличии такой возможности, желательно принимать препараты ежедневно в течение всего курса терапии.

##### ■ Рекомендация 10

**Дети с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов, и/или дети с диссеминированной легочной формой ТБ, живущие в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и/или устойчивости к изониазиду, должны проходить лечение по четырехкомпонентной схеме (HRZE) в течение 2 месяцев, после чего их переводят на двухкомпонентную схему (HR) на 4 месяца в дозировках, указанных в рекомендации 8**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

<sup>1</sup> См. раздел «Определения и разъяснения».

*Примечание:* Схемы приема препаратов, рекомендованные для взрослых пациентов, в особенности, для проживающих в районах с высокой распространенностью ВИЧ или устойчивости к изониазиду, содержат четыре компонента в интенсивной фазе лечения (8). Основная причина этого заключается в том, что такой подход снижает риск возникновения и распространения МЛУ-ТБ. Соответственно, потребовалось рассмотреть возможность внесения аналогичных изменений в рекомендации по лечению детей (6).

#### ■ **Рекомендация 11**

**Дети от 0 до 3 месяцев с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов должны немедленно получить лечение по стандартной схеме, описанной в рекомендациях 9 и 10. Для детей грудного возраста может потребоваться коррекция дозы, чтобы снизить вероятность возможного токсического действия препаратов. Решение о коррекции дозы должно приниматься врачом, имеющим большой опыт в лечении туберкулеза у детей**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Примечание:* Имеется очень мало данных по дозировкам для новорожденных, которые, в частности, на первой неделе жизни, отличаются особенностями, способными повлиять на метаболизм препарата. Для новорожденных может потребоваться коррекция дозы, чтобы уменьшить влияние возрастных особенностей и вероятность возможного токсического действия препаратов. Поэтому лечение новорожденных должно осуществляться врачом, имеющим большой опыт в лечении туберкулеза у детей. В случае невозможности оценки состояния ребенка квалифицированным специалистом и при условии подтвержденного диагноза ТБ или сильного подозрения на него, можно назначить ребенку лечение по стандартной схеме.

#### ■ **Рекомендация 12**

**В фазе продолжения лечения можно рассмотреть возможность перехода на режим приема препаратов три раза в неделю для ВИЧ-отрицательных детей, живущих в районах с хорошо организованной стратегией лечения под непосредственным наблюдением (DOT)**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности применения интермиттирующей терапии у детей в специфических условиях)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

*Примечание:* В районах, неэндемичных по ВИЧ, в качестве альтернативы может рассматриваться интермиттирующая схема лечения с приемом препарата трижды в неделю, при условии, что прием каждой дозы происходит под непосредственным наблюдением. Однако, такую схему не следует применять в лечении ВИЧ-инфицированных детей и детей, живущих в районах с высокой распространенностью ВИЧ, а также детей с распространенной легочной или диссеминированной (милиарной) формой ТБ (6, 8).

#### ■ **Рекомендация 13**

**Не следует использовать стрептомицин в качестве препарата первого ряда у детей с легочной формой ТБ и туберкулезом периферических лимфатических узлов**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

## ■ Рекомендация 14

**Дети с подтвержденным диагнозом туберкулезного менингита/туберкулезом костей и суставов или подозрением на них должны получать четырехкомпонентную схему (HRZE) в течение 2 месяцев, после чего переходить на двухкомпонентную схему (HR) на 10 месяцев, с общей длительностью терапии 12 месяцев. Дозы, рекомендованные для лечения туберкулезного менингита, совпадают с дозами, используемыми в лечении легочной формы ТБ**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

Для простоты понимания в таблице 4 перечислены все рекомендованные в настоящее время схемы лечения впервые выявленного туберкулеза у детей.

**Таблица 4. Рекомендованные схемы лечения впервые выявленного ТБ у детей**

Диагностическая категория ТБ	Схемы лечения противотуберкулезными препаратами <sup>a</sup>	
	Интенсивная фаза	Фаза продолжения лечения
<i>Дети с ВИЧ-отрицательным статусом и дети, живущие в районах с низкой распространенностью ВИЧ и устойчивости к изониазиду<sup>b</sup></i>		
Легочная форма ТБ без бактериовыделения		
ТБ внутригрудных лимфатических узлов	2HRZ	4HR
ТБ периферических лимфатических узлов		
Диссеминированная легочная форма		
Легочный ТБ с бактериовыделением	2HRZE	4HR
Тяжелые формы внелегочного ТБ (кроме туберкулезного менингита/туберкулеза костей и суставов)		
<i>Дети, живущие в районах с высокой распространенностью ВИЧ и/или устойчивости к изониазиду<sup>b</sup></i>		
Легочный ТБ с бактериовыделением		
Легочная форма ТБ без бактериовыделения, с диссеминацией или без	2HRZE	4HR
Все внелегочные формы ТБ, кроме туберкулезного менингита и туберкулеза костей и суставов		
<i>Все дети, независимо от района проживания</i>		
Туберкулезный менингит и туберкулез костей и суставов	2HRZE <sup>c</sup>	10HR
МЛУ-ТБ	Индивидуальные схемы Глава 7	

<sup>a</sup> Стандартные шифры для обозначения схем лечения больных ТБ состоят из традиционных буквенных обозначений названий препаратов: изониазид (H), рифампицин (R), пирразинамид (Z) и этамбутол (E). Схемы лечения представлены двумя фазами: фазой начала лечения и фазой продолжения лечения. Число в начале шифра каждой фазы обозначает ее длительность в месяцах. К примеру, 2HRZ: Длительность этой фазы составляет 2 месяца, с ежедневным приемом (в конце шифра не указана нижним индексом кратность приема) изониазида, рифампицина и пирразинамида.

<sup>b</sup> Определения высокой и низкой распространенности ВИЧ, а также устойчивости к изониазиду по версии ВОЗ см. в разделе «Определения и разъяснения».

<sup>c</sup> Схему лечения ребенка, больного туберкулезным менингитом, должен подбирать опытный клиницист. Таких пациентов рекомендуется лечить в условиях стационара.

## 4.5 СОВЕТЫ ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### **Пересмотренные дозы и схемы приема препаратов**

Хотя последний пересмотр (6) рекомендованных доз и схем лечения больных туберкулезом детей основан на доказательной базе, его внедрение сопровождалось значительными трудностями. Основная проблема заключалась в том, что фиксированные дозы, содержащиеся в существующих комбинированных препаратах, не соответствовали новым увеличенным рекомендованным дозам. Согласно новым рекомендациям, соотношение H:R должно равняться 2:3, то есть, дозе изониазида 10 мг/кг соответствует доза рифампицина, равная 15 мг/кг. В предыдущих рекомендациях соотношение H:R составляло 1:2, то есть дозе изониазида 5 мг/кг соответствовала доза рифампицина 10 мг/кг. Комбинированные препараты, доступные в настоящее время и рекомендованные для лечения детей, содержат изониазид и рифампицин в пропорции 1:2 (напр. 30 мг H и 60 мг R) или 1:1 (напр. 60 мг H и 60 мг R). Вследствие этого, трудно достичь дозировки изониазида 10-15 мг/кг, не превысив при этом верхний предел дозировок рифампицина и пиразинамида. Это важно, поскольку в случае превышения повышается риск развития токсического поражения печени.

В настоящее время предпринимаются попытки разрешить эту задачу. Были достигнуты соглашения по созданию новых комбинированных препаратов, содержащих RHZ, с соотношением H:R, равным 2:3, но такие препараты, вероятно, станут доступны только через несколько лет. К тому же, рекомендованный диапазон доз для изониазида был расширен до 7-15 мг/кг (см. рекомендацию 8 и таблицу 3). Расширение диапазона доз облегчает как использование существующих комбинированных препаратов, позволяя не дополнять лечение монопрепаратами изониазида (Приложение 5), так и потенциальное использование новых комбинированных препаратов, которые будут созданы в будущем. В то же время, такое изменение позволяет обеспечить необходимую концентрацию препарата в крови, в том числе, у самых маленьких детей и быстрых ацетилаторов изониазида, у которых чаще всего возникает проблема недостаточной концентрации лекарственного вещества в крови (3).

### **Эффективность лечения и контроль состояния больного**

При условии своевременного начала и соблюдения режима приема препаратов до самого конца курса, исход лечения у детей, как правило, благоприятен. При использовании рекомендованных схем лечения (5, 9), риск развития серьезных нежелательных явлений у детей очень низок. Тяжелые диссеминированные формы ТБ, такие как туберкулезный менингит, сопровождаются высокой смертностью и большим количеством осложнений среди выживших.

Оценка клинического состояния каждого ребенка, получающего лечение по поводу ТБ, должна производиться со следующей периодичностью: через 2 недели после начала лечения, в конце интенсивной фазы и каждые 2 месяца после завершения курса терапии. Оценка клинического состояния должна, как минимум, включать оценку симптомов, оценку приверженности лечению, взвешивание, а также расспрос о возможном возникновении каких-либо нежелательных явлений во время лечения. При малейшем увеличении массы тела следует откорректировать дозу препарата. Приверженность лечению оценивают с помощью карточки учета приема противотуберкулезных препаратов. Каждому ребенку, у которого в мокроте были выявлены микобактерии туберкулеза, следует провести контрольное исследование мокроты на КУМ через 2 месяца после начала лечения. Детям, состояние которых улучшается под воздействием терапии, как правило, не назначают рентгенографию ОГК, в частности потому, что у многих детей рентгенографическая картина меняется очень медленно.

Ребенка, состояние которого не улучшается в результате лечения противотуберкулезными препаратами, следует направить на дообследование. К возможным причинам отсутствия

эффективности лечения относятся лекарственная устойчивость туберкулеза, необычное осложнение легочного ТБ, заболевание легких, вызванное другой причиной, а также нарушение режима лечения.

### **Приверженность лечению**

Детям, их родителям и другим членам семьи следует подробно рассказать о туберкулезе и разъяснить важность прохождения полного курса лечения. Очень трудно добиться благополучного исхода лечения без поддержки со стороны родителей и близких родственников ребенка. Давать ребенку лекарство или следить за тем, чтобы он принял его самостоятельно, может медицинский работник. Однако, если для семьи такой вариант неудобен, эту ответственность можно возложить на любого подходящего человека, прошедшего специальное обучение (предпочтительно, чтобы это не был кто-то из родителей или близких родственников). Для всех детей лечение должно быть бесплатным. По возможности следует применять комбинированные препараты с установленными дозами, это облегчает прием лекарств и способствует соблюдению ребенком режима приема препаратов. Для оценки приверженности пациента лечению следует вести карточку учета приема противотуберкулезных препаратов.

Добиться прохождения ребенком полного курса лечения часто довольно сложно, так как клиническое улучшение наступает довольно быстро. Состояние большинства детей, больных ТБ, начинает улучшаться через 2-4 недели от начала противотуберкулезной терапии.

При оценке состояния ребенка через 2 месяца после начала противотуберкулезной терапии следует предположить, что лечение неэффективно, в случае, если у ребенка:

- не происходит разрешение симптомов или происходит их нарастание;
- продолжается потеря веса;
- в мокроте обнаруживаются КУМ.

Частой причиной «неудачи лечения» является несоблюдение режима приема препаратов (низкая приверженность лечению). Также неэффективность лечения может свидетельствовать о МЛУ-ТБ, поэтому в такой ситуации требуется тщательное дообследование ребенка (глава 7). Кроме того, лечение часто бывает неэффективным у ВИЧ-инфицированных детей (глава 6).

### **Особенности лечения подростков**

При лечении подростков, больных ТБ, следуют тем же руководствам, что и при лечении взрослых (8). В отношении требований к дозам, чувствительности к препаратам и степени риска развития МЛУ-ТБ подростки гораздо ближе к взрослым, чем к детям младшего возраста. Таким образом, подросткам и детям старшего возраста (с момента достижения массы тела 25 кг) рекомендуется назначать «взрослые» дозы (см. Приложение 5).

Для подростков характерна особенно низкая приверженность лечению. Проблему обостряет тот факт, что подростков часто относят одновременно и к детской, и к взрослой возрастной группе, что затрудняет их доступ в медицинские учреждения. При лечении подростков, больных ТБ, следует уделять особое внимание соблюдению режима приема препаратов. Если удастся вовлечь подростков в процесс лечения, это, вероятно, поможет заинтересовать их как активных участников составления своего собственного лечебного плана. К примеру, индивидуальная и семейная консультация и «мозговой штурм» по разработке стратегий повышения приверженности лечению может воодушевить подростка и мотивировать его соблюдать режим приема препаратов.

### **Другие вопросы, связанные с лечением ТБ**

*Кортикостероиды*

Кортикостероидные препараты применяются в лечении некоторых тяжелых форм туберкулеза, например, туберкулезного менингита, обструкции дыхательных путей увеличенными лимфоузлами и туберкулезного перикардита. Согласно результатам клинических исследований, на поздней стадии туберкулезного менингита кортикостероиды увеличивают выживаемость и уменьшают частоту развития осложнений, поэтому они показаны при лечении всех больных туберкулезным менингитом (10). Чаще всего используется преднизон в дозировке 2 мг/кг в день, в наиболее тяжелых случаях эта доза повышается до 4 мг/кг в день, с максимальной суточной дозой 60 мг, продолжительность курса лечения при этом составляет 4 недели. Затем дозу постепенно снижают в течение 1-2 недель до полного прекращения приема препарата.

#### *Заместительная терапия пиридоксином*

Изониазид может вызвать симптоматическую недостаточность пиридоксина (витамина В6), проявляющуюся нейропатией, в особенности у сильно истощенных и ВИЧ-положительных детей, получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Сильно истощенным и ВИЧ-положительным детям, получающим лечение по поводу ТБ, следует назначить витамин В6 в дозировке 5-10 мг/день (7).

#### *Лечебное питание*

Тяжелое истощение пациентов с ТБ любого возраста сопровождается увеличением смертности среди них. Следует регулярно оценивать степень недостаточности питания ребенка, получающего противотуберкулезное лечение. Все дети, больные ТБ и не требующие лечения в связи с тяжелой острой недостаточностью питания, должны получать лечебное питание. Это значит, что следует продлить кормление грудью (по возможности, как минимум до 2 лет) и убедиться, что ребенок получает все необходимые питательные вещества из доступных ему продуктов. Во время интенсивной фазы лечения детям особенно нужны дополнительные калории. Лучшим их источником являются привычные ребенку продукты, из которых составляется сбалансированная и разнообразная диета. Детям до 6 месяцев, проявляющим признаки недостаточного питания или задержки роста, требуется специальная программа лечебного кормления. В случае, если это невозможно, следует дополнить рацион кормящей матери питательными веществами. Детям до 6 месяцев нельзя давать лечебное питание напрямую, но его назначают кормящей матери (11-17).

#### **Нежелательные явления (НЯ) во время приема противотуберкулезных препаратов**

Нежелательные явления во время приема противотуберкулезных препаратов у детей встречаются намного реже, чем у взрослых (9). Самым распространенным НЯ является токсическое поражение печени, которое может возникать в результате приема изониазида, рифампицина или пиперазинамида. Нет необходимости постоянно проверять уровень печеночных ферментов в крови, так как незначительное их повышение (менее, чем в 5 раз), не сопровождающееся развитием каких-либо симптомов, не является показанием к прекращению лечения. Однако при появлении желтухи, болезненности в области печени и ее увеличения, следует немедленно сделать биохимический анализ крови для определения уровня печеночных ферментов и прекратить прием потенциально гепатотоксичных препаратов. Следует также обследовать пациента на предмет исключения других причин гепатита. Не следует возобновлять прием противотуберкулезных препаратов до нормализации функций печени. Для дальнейшего ведения такого пациента следует привлечь специалиста по лечению лекарственно-обусловленного поражения печени. Ранним признаком, позволяющим выявить интоксикацию этамбутолом у детей старшего возраста, является невозможность различить красный и зеленый цвет. При необходимости можно регулярно обследовать ребенка на предмет развития неврита зрительного нерва.

## Ссылки

1. Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:5560-5567.
2. Donald PR et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children. *Tuberculosis*, 2011, 91:196-207.
3. McIlleron H et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(11):1547-1553.
4. *Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.365).
5. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric Reports*, 2011, 3(2):e16.
6. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
7. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
8. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
9. Frydenberg AR, Graham SM. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review. *Tropical Medicine & International Health*, 2009, 14:1329-1337.
10. Schoeman JF et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*, 1997, 99:226-231.
11. *Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months - 14 years): handbook. Preliminary version for country introduction*. Geneva, World Health Organization, 2009.
12. *WHO, UNICEF, WFP and UNHCR Consultation on the programmatic aspects of the management of moderate acute malnutrition in children under five years of age, 24-26 February 2010, WHO, Geneva*. Geneva, World Health Organization, 2010.
13. *Technical note. Supplementary foods for the management of moderate acute malnutrition in infants and children 6-59 months of age*. Geneva, World Health Organization, 2012.
14. *WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund*. Geneva, World Health Organization and United Nations Children's Fund, 2009.
15. *The WHO Child Growth Standards*. Geneva, World Health Organization, 2012; available at: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
16. *Growth reference 5-19 years*. Geneva, World Health Organization, 2012; available at: <http://www.who.int/growthref/en/>.
17. *Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, World Health Organization, 1999.



## 5. ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

### 5.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В этой главе излагаются подходы к профилактике ТБ у детей, а также принципы работы с детьми, живущими в семьях, где есть больные туберкулезом. Внимание уделяется вакцинации БЦЖ, обследованию контактных лиц и эпидемиологическому надзору.

### 5.2 ВАКЦИНАЦИЯ БЦЖ

Вакцина БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена) (*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) представляет собой живую ослабленную вакцину, изготовленную из *Mycobacterium bovis*. По ряду причин эффективность вакцинации БЦЖ в разных районах сильно отличается (1).

#### **Вакцинация БЦЖ в районах, высоко эндемичных по туберкулезу**

##### ■ **Рекомендация 15**

**В высоко эндемичных по туберкулезу районах и районах, где наблюдается высокий риск заражения ТБ, всем детям грудного возраста следует однократно проводить вакцинацию БЦЖ**

(Оценка настоятельности рекомендации и степени доказательности не производилась<sup>1</sup>)

Источник: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196 (2)

Вакцинация новорожденных вакциной БЦЖ обеспечивает им хорошую защиту от тяжелых диссеминированных форм ТБ, таких как милиарный ТБ и туберкулезный менингит, перед которыми грудные дети и дети младшего возраста особенно уязвимы (3).

Ревакцинация БЦЖ не рекомендуется, так как данных, подтверждающих, что она создает какую-либо дополнительную защиту, нет (4).

#### **БЦЖ и ВИЧ**

##### ■ **Рекомендация 16**

**ВИЧ-инфицированным детям не следует вводить вакцину БЦЖ**

(Оценка настоятельности рекомендации и степени доказательности не производилась<sup>1</sup>)

Источник: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196 (2)

<sup>1</sup> Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (GACVS) не использует систему GRADE для оценки степени доказательности рекомендаций. Таким образом, оценка настоятельности рекомендаций, относящихся к вакцинации БЦЖ, не проводилась.

## ■ Рекомендация 17

**Детей с неизвестным ВИЧ-статусом, которые родились от ВИЧ-положительных матерей и у которых нет симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции, следует вакцинировать вакциной БЦЖ после учета других условий**

(Оценка настоятельности рекомендации и степени доказательности не производилась<sup>1</sup>)

Источник: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196 (2)

Не следует вводить вакцину БЦЖ ВИЧ-инфицированным детям (5, 6), поскольку, согласно некоторым источникам, это повышает риск развития тяжелой и зачастую летальной диссеминированной БЦЖ-инфекции (7, 8).

Диагностика БЦЖ-инфекции представляет трудность, а лечение имеет свои особенности: *M. bovis* имеет врожденную устойчивость к пиразинамиду, поэтому лечение всех форм БЦЖ-инфекции осуществляется с помощью более высоких доз других противотуберкулезных препаратов первого ряда. К примеру, некоторые эксперты рекомендуют ежедневный прием изониазида в дозировке до 20 мг/кг (максимальная суточная доза 300 мг) и рифампицина в дозировке до 20 мг/кг (максимальная суточная доза 600 мг), как минимум, в течение 9 месяцев. Также рекомендуется постоянно контролировать состояние ребенка на предмет возможного развития токсического действия препаратов и проводить оценку эффективности проводимого лечения (9). ВИЧ-инфицированные дети, у которых заподозрили развитие БЦЖ-инфекции, должны быть направлены к соответствующему специалисту для назначения дальнейшего лечения.

Все больше информации поступает о развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета, связанного с БЦЖ (БЦЖ-ВСВИ) у ВИЧ-инфицированных грудных детей, рано начавших получать АРТ (антиретровирусную терапию). БЦЖ-ВСВИ может вызвать серьезные осложнения, но, в отличие от диссеминированной БЦЖ-инфекции, редко приводит к летальному исходу.

Однако в районах, эндемичных по ТБ, всем новорожденным в плановом порядке вводят вакцину БЦЖ, и определить ВИЧ-статус ребенка до введения вакцины довольно затруднительно. Эксперты признают, что практическое воплощение настоящей рекомендации вызывает сложности и его возможность зависит от местных особенностей, в частности, от наличия доступа к службам профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИД (10).

Достоверно определить ВИЧ-статус ребенка при рождении нельзя. Дети, которые подверглись воздействию ВИЧ, но не ВИЧ-инфицированы, имеют повышенный риск развития диссеминированной формы ТБ, если не будут иммунизированы вакциной БЦЖ. Таким образом, в районах, эндемичных по ТБ/ВИЧ, следует продолжать вводить вакцину БЦЖ новорожденным, чьи матери имеют положительный ВИЧ-статус, если у них не обнаружено никаких симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции.

При определении соотношения возможных положительных эффектов и риска развития негативных последствий такого подхода к лечению нужно учесть следующие факторы (10, 11):

- успешность и полнота охвата населения программой профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ПП МР);
- возможность отсрочки введения вакцины БЦЖ детям, подвергшимся воздействию ВИЧ, до момента установления их ВИЧ-статуса;
- возможность ранней диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденного;
- проведение ранней АРТ ВИЧ-инфицированным младенцам.

<sup>1</sup> Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (GACVS) не использует систему GRADE для оценки степени доказательности рекомендаций. Таким образом, оценка настоятельности рекомендаций, относящихся к вакцинации БЦЖ, не проводилась.

*Руководство по внедрению рекомендаций по вакцинированию*

Настоящее руководство призвано облегчить принятие решения (на государственном и местном уровне) о введении вакцины БЦЖ новорожденным, находящимся в группе риска по ВИЧ-инфекции.

- Как правило, высокая распространенность ВИЧ среди населения какого-либо района сопровождается и высокой распространенностью ТБ. Введение вакцины БЦЖ детям, живущим в таких условиях, имеет особое значение.
- У детей, рожденных от женщин с неизвестным ВИЧ-статусом, положительный эффект от введения вакцины БЦЖ превышает потенциальный риск развития осложнений. *Этих детей следует иммунизировать.*
- У детей с неизвестным ВИЧ-статусом, которые не проявляют симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции, но родились от ВИЧ-инфицированных матерей, положительный эффект от введения вакцины БЦЖ, как правило, превышает потенциальный риск развития осложнений. *Этих детей следует иммунизировать после принятия во внимание упомянутых выше факторов.*
- У ВИЧ-инфицированных детей с симптомами, характерными для ВИЧ-инфекции или без таковых, риск развития осложнений вследствие БЦЖ-вакцинации превышает потенциальный положительный эффект. *Этих детей не следует иммунизировать.*
- У детей с неизвестным ВИЧ-статусом, не проявляющих симптомы, характерные для ВИЧ-инфекции и родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, риск развития осложнений вследствие БЦЖ-вакцинации превышает потенциальный положительный эффект. *Этих детей не следует иммунизировать.* Однако, эта рекомендация применима только в отношении детей, которые не были вакцинированы вакциной БЦЖ в первые несколько недель жизни, так как клиническая манифестация ВИЧ-инфекции обычно возникает не ранее 3-го месяца жизни. Если при вирусологическом исследовании будет установлен отрицательный ВИЧ-статус новорожденного ребенка, ему можно проводить БЦЖ-вакцинацию (8).

### 5.3 ОБСЛЕДОВАНИЕ И ВЕДЕНИЕ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ

#### ***Для чего проводится скрининг контактных лиц и как осуществляется их ведение***

Скрининг контактных лиц ставит перед собой две задачи: во-первых, выявить среди людей всех возрастов, контактировавших с больным ТБ, тех, у кого развилось это заболевание; во-вторых – обеспечить профилактическое лечение контактных лиц, у которых особенно вероятно развитие ТБ после инфицирования. Среди детей, находящихся в близком контакте с больным ТБ, к этой категории относятся следующие группы:

- все дети младше 5 лет
- ВИЧ-инфицированные дети любого возраста.

#### ■ **Рекомендация 18**

**Следует производить оценку клинического состояния членов семьи и других лиц, близко контактирующих с больным туберкулезом, на основании их риска заболевания ТБ или возможных последствий развития этой болезни. В первую очередь, нужно обратить внимание на следующие категории контактных лиц:**

- **дети с симптомами, характерными для туберкулеза;**
- **дети младше 5 лет;**

- **дети с заболеваниями, ослабляющими иммунитет, или подозрением на такое заболевание (особенно ВИЧ-инфицированные дети);**
- **дети, находящиеся в контакте с больными ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (подозреваемым или подтвержденным)**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Скрининг контактных лиц подразумевает активное выявление случаев заболевания туберкулезом. Эту процедуру рекомендуют многие организации, в том числе ВОЗ (12-14). Раннее обнаружение заболевших среди контактных лиц позволяет уменьшить степень тяжести заболевания, а значит, и улучшить исход лечения. К тому же оно позволяет ограничить дальнейшее распространение возбудителя. Если исследуются контакты больного ребенка, рекомендуется попытаться выявить вероятный источник его заражения.

Маленькие дети, живущие в тесном контакте с больным легочной формой ТБ, выделяющим мокроту, положительную на КУМ, подвергаются особенно высокому риску заражения и заболевания ТБ. Риск инфицирования тем выше, чем ближе и продолжительнее этот контакт (как, например, контакт маленького ребенка с матерью или другим опекуном, проживающим с ним в одном доме). Для детей возрастом до 5 лет риск заболеть ТБ после заражения особенно высок (15). Заболевание обычно развивается в течение года после инфицирования, но у грудных детей этот промежуток может сократиться до нескольких недель. Дети любого возраста, контактирующие с больным МЛУ-ТБ, подвергаются очень высокому риску заражения и заболевания МЛУ-ТБ, поэтому очень важно быстро оценить их клиническое состояние и, в случае необходимости, начать лечение (9). См. также главу 7, посвященную лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей.

### ■ **Рекомендация 19**

**Обследование контактных лиц (членов семьи и других близких контактов) рекомендуется проводить в том случае, если больной относится к любой из нижеописанных категорий:**

- **больные с легочной формой ТБ с положительным результатом анализа мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ);**
- **дети, находящиеся в контакте с больными ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью или подозрением на него;**
- **ВИЧ-положительные больные;**
- **дети младше 5 лет**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

### ■ **Рекомендация 20**

**В дополнение к случаям, перечисленным в рекомендации 19, можно производить обследование контактных лиц (членов семьи и близких знакомых) во всех прочих случаях легочного туберкулеза.**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

В условиях ограниченности ресурсов приоритет следует отдавать скринингу контактных лиц больных-бактериовыделителей. Такие больные представляют особую опасность распространения туберкулезной инфекции. В зависимости от имеющихся средств, руководители НПТ могут принять решение о проведении скрининга контактных лиц всех больных ТБ.

В некоторых районах, обследование детей, находящихся в контакте с больным ТБ, включает ТКП (выявление инфицированности) и рентгенографию ОГК (выявление заболевания). Однако эти исследования не включены в плановую оценку состояния контактных лиц. Применение ТКП и рентгенографии ОГК имеет некоторые ограничения, а в странах с низким и средним уровнем дохода они зачастую недоступны. При невозможности проведения ТКП или рентгенографии ОГК, клинической оценки состояния вполне достаточно, чтобы определить, есть ли у контактного лица симптомы заболевания.

На рис. 1 представлен простой алгоритм клинической оценки, который можно использовать в любых условиях и который строится на информации о возрасте, ВИЧ-статусе и наличии/отсутствии симптомов (16). Подход, основанный на оценке симптомов, подразумевает, что скрининг контактных лиц может проводиться медицинскими работниками на первом уровне оказания помощи, доступ к ЛПУ районного уровня не требуется. Перевод на второй уровень для дальнейшего обследования может понадобиться только контактным лицам, проявляющим симптомы заболевания. Скрининг контактных лиц детского возраста, основанный на оценке симптомов, согласно последним данным, более безопасен и прост в осуществлении в условиях ограниченности ресурсов, чем скрининг, основанный на диагностических тестах (17).

**Рисунок 1. Диагностический подход к оценке состояния детей, находящихся в контакте с больным ТБ, основанный на оценке симптомов<sup>а</sup>**



<sup>а</sup> Как уже было сказано в главе 3, все дети, которым поставили диагноз ТБ, должны быть немедленно зарегистрированы в НПТ.  
<sup>б</sup> Если заподозрено заболевание ТБ, см. главу 3.  
<sup>в</sup> Изониазид в дозировке 10 мг/кг (7-15 мг/кг) ежедневно в течение 6 месяцев.  
<sup>г</sup> Если ВИЧ-инфицирован, независимо от возраста назначается прием изониазида, ежедневно в течение 6 месяцев.  
<sup>д</sup> Ребенку, которому ставят диагноз ТБ, назначают лечение противотуберкулезными препаратами и регистрируют его в НПТ. Если диагноз ТБ исключен, следует оценить, нужно ли назначить ребенку ПТИ.

## Профилактическая терапия изониазидом (ПТИ)

### ■ Рекомендация 21

**Дети младше 5 лет, которые находятся в близком контакте с больным ТБ, и которые не проявляют симптомов активного туберкулеза, должны получать ПТИ в течение 6 месяцев (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза – 300 мг)**

(Настоятельная рекомендация, высокая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Профилактическая терапия назначается контактными лицам, не проявляющим симптомов заболевания или с исключенным диагнозом ТБ, если они младше 5 лет или ВИЧ-инфицированы (в этом случае – независимо от возраста). Курс профилактической терапии, проведенный маленькому ребенку, инфицированному возбудителем туберкулеза, но не заболевшему ТБ, значительно снижает вероятность развития у него этого заболевания в период детства (18).

Хотя этот курс и называется «профилактическая терапия», фактически, это лечение латентного туберкулеза. Рекомендуемая схема профилактической терапии обычно включает изониазид в дозировке 10 мг/кг (7-15 мг/кг) ежедневно в течение 6 месяцев, откуда и название – профилактическая терапия изониазидом (ПТИ). Глобальная служба обеспечения противотуберкулезными препаратами (Global Drug Facility) предоставляет монопрепараты изониазида в диспергируемых таблетках по 100 мг (19).

Контроль следует проводить как минимум раз в 2 месяца, до окончания курса терапии. Дети, получающие ПТИ, не подвергаются риску развития устойчивости к изониазиду, даже если у них пропустили активную форму ТБ (20, 21, 22).

### Подозрение на ВИЧ-инфекцию у больного ТБ и контактировавших с ним лиц

В районах с высокой распространенностью ВИЧ, обследование контактных лиц позволяет одновременно провести скрининг на ТБ и ВИЧ. Следует в обязательном порядке определять ВИЧ-статус больного ТБ и рассматривать необходимость проведения консультации и диагностики на предмет ВИЧ-инфекции всем контактным лицам. В таких районах дети больного ТБ имеют высокий риск оказаться ВИЧ-положительными, равно как и инфицированными *M. tuberculosis*. Более детальная информация по этому вопросу содержится в главе 6.

### ■ Рекомендация 22

**В районах с высокой распространенностью ВИЧ всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с больным ТБ, следует предложить консультацию и назначить анализ на ВИЧ-инфекцию**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Рекомендация 23**

**В районах с низкой распространенностью ВИЧ всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с больным ТБ, у которых обнаружены симптомы, характерные для ТБ, можно предложить консультацию и анализ на ВИЧ-инфекцию во время оценки их клинического состояния**

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

■ **Рекомендация 24**

**Всем членам семьи и лицам, находящимся в тесном контакте с ВИЧ-инфицированным больным ТБ, следует предложить консультацию и назначить анализ на ВИЧ-инфекцию**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

**Внедрение рекомендаций, касающихся работы с детьми, контактировавшими с больным ТБ, в рамках НПТ**

Большинство НПТ рекомендуют обследование лиц, находившихся в тесном контакте с больным ТБ, но в странах с низким и средним уровнем дохода, где регистрируется наибольшее количество случаев ТБ у детей, эта рекомендация выполняется редко (23). Организация выявления и обследования контактных лиц не требует создания отдельной структуры и может осуществляться имеющимися в наличии специалистами в рамках НПТ. Скрининг, основанный на оценке симптомов, позволяет работать с контактными лицами на местном уровне, без привлечения дополнительных ресурсов.

Все НПТ должны иметь собственные письменные руководства по подходам к процедуре обследования контактных лиц и ее реализации (12). Следует разработать стандартные протоколы и процедуры и неукоснительно следовать им. Такие протоколы повышают эффективность и единообразие методики обследования контактных лиц и позволяют производить ее оценку на постоянной основе. Протоколы должны включать, по меньшей мере, роли и обязанности медицинских работников, приоритетные в отношении обследования группы контактных лиц, а также предоставлять руководство по сбору и регистрации данных.

На рис. 2 показан образец регистрационной карты для скрининга контактных лиц. Образцы регистрационных форм для обследования контактных лиц, скрининга и реестра домашних контактов можно найти в других руководствах ВОЗ (12).

**Рисунок 2. Образец регистрационной карты для скрининга контактных лиц**

Имя	Возраст (лет)	Симптомы (+/-)	ВИЧ (+/-)	ПТИ (+/-)	Противотуберкулезная терапия (+/-)	Регистрационный номер	Исход лечения

## 5.4 ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ ТУБЕРКУЛЕЗА

Люди имеют право на безопасную медицинскую помощь и на возможность посещать больницы, не боясь заразиться ТБ, а медицинские работники имеют право на безопасную рабочую среду. Появление ассоциации ВИЧ и туберкулеза, а также туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ) делает инфекционный контроль ТБ все более важной задачей.

Меры инфекционного контроля должны внедряться в рамках подхода, ориентированного на нужды пациента. Повышение информированности местного населения способствует росту поддержки обществом мероприятий, направленных на ограничение распространения ТБ. Высокая информированность провоцирует общественные изменения, способствует соблюдению правил инфекционной безопасности и устранению предрассудков, связанных с выявлением потенциально заразных больных и помещением их в безопасную изолированную среду. Местные сообщества играют важную роль в предотвращении распространения ТБ внутри семьи и в местах скопления людей и несут за него ответственность.

Внедрение этих мер способствует созданию благоприятных условий для выявления новых случаев заболевания ТБ и предоставления помощи больным. Необходимо принятие долгосрочных политических, институциональных и финансовых обязательств, с привлечением мер регулирования, которые будут способствовать внедрению соответствующих мероприятий инфекционного контроля ТБ в рамках программ профилактики и контроля инфекционных заболеваний.

### **Руководство по инфекционному контролю туберкулеза**

ВОЗ опубликовала руководство по инфекционному контролю, посвященное предотвращению распространения ТБ в различных условиях (24, 25). Это руководство включает рекомендации по снижению риска распространения туберкулезной инфекции в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), местах скопления людей и внутри семьи. Также в его задачи входит установление приоритета внедрения мер инфекционного контроля ТБ на государственном уровне, в зависимости от распространенности ТБ, ВИЧ и МЛУ-ТБ.

В табл. 5 перечислены мероприятия эффективного инфекционного контроля ТБ, разработанные подгруппой по инфекционному контролю ТБ в составе рабочей группы по ТБ/ВИЧ совместно с ВОЗ. К сожалению, активное внедрение мер профилактики заболевания может привести к росту числа предрассудков, поэтому может потребоваться одновременный запуск разъяснительно-информационных кампаний, призванных снизить уровень предубежденности и дискриминации больных ТБ в обществе.

**Таблица 5. Мероприятия эффективного инфекционного контроля ТБ: безопасность без предрассудков (24)**

- Информационно-разъяснительная работа среди больных ТБ и остальных членов общества
- Разработка, внедрение и регулярный пересмотр плана инфекционного контроля
- Обеспечение безопасности при заборе мокроты
- Повышение уровня этикета и гигиены кашля
- Выделение среди лиц, подозрительных на заболевание ТБ, тех, кому нужна срочная медицинская помощь и тех, кто требует изоляции
- Обеспечение быстрой диагностики заболевания и начала лечения
- Усовершенствование систем вентиляции комнат
- Защита здоровья медицинских работников
- Повышение уровня компетентности сотрудников
- Надзор за соблюдением мер инфекционного контроля

Внутрибольничное распространение ТБ в районах с высокой распространенностью этого заболевания обусловлено множеством факторов. Наиболее легко устраняемые из них:

- недостаточное количество простых административных мероприятий;
- плохая вентилируемость помещений вследствие неправильной планировки зданий ЛПУ;
- большая нагрузка на одного врача, приводящая к длинным очередям, переполненным палатам и поликлиникам.

Факторы, которые также могут играть роль во внутрибольничном распространении ТБ, но которые значительно сложнее исключить:

- слабая приверженность лечению ТБ;
- плохая работа системы здравоохранения;
- недостаточный масштаб внедрения АРТ и ПТИ;
- недостаток человеческих ресурсов;
- недостаточный уровень знакомства работников здравоохранения с НПТ;
- недостаточная информированность пациентов;
- бедность и предрассудки.

В районах, эндемичных по ТБ, помимо риска проживания в одной семье с эпидемиологически опасным больным ТБ, дети также подвергаются риску заражения возбудителем ТБ при посещении медицинских учреждений. Грудные дети, дети младшего возраста и все ВИЧ-инфицированные дети подвергаются особенно высокой опасности заражения *M. tuberculosis* и последующего заболевания ТБ при посещении ЛПУ вместе со своими родителями или опекунами. Люди, у которых заподозрили ТБ, не должны находиться в той же зоне ожидания, что и дети с ослабленным иммунитетом, к примеру, грудные дети, ожидающие вакцинации или осмотра, а также дети в центрах ВИЧ/СПИДа. Все дети, у которых обнаружены каверны на рентгенограммах ОГК или КУМ в мокроте, должны быть изолированы. Особенно высок риск заражения возбудителем ТБ при посещении ЛПУ, в которых оказывается помощь взрослым больным с ТБ и/или ВИЧ. Туберкулез является самой распространенной оппортунистической инфекцией у ВИЧ-инфицированных людей репродуктивного возраста.

Зачастую считается, что дети, больные ТБ, не представляют эпидемиологической опасности. Тем не менее, иногда дети становятся источниками инфекции, поэтому мероприятия инфекционного контроля должны внедряться и в ЛПУ, предназначенных исключительно для лечения детей. Более того, существует большой риск того, что среди взрослых, сопровождающих детей в медицинских учреждениях, окажутся невыявленные больные ТБ (26, 27). Клиническая картина ТБ у детей разнится и зачастую сочетается с проявлениями пневмонии, ВИЧ и недостаточного питания. Поэтому, меры инфекционного контроля актуальны для всех поликлиник и стационаров, которые посещают больные дети.

Особенного внимания требуют:

- Отделения новорожденных и неонатологические центры. Среди новорожденных было зарегистрировано множество вспышек ТБ. Источником заражения детей в неонатологических отделениях, как правило, становится мать или кто-то из медицинского персонала. Новорожденные подвержены повышенной опасности острого начала болезни и развития тяжелых диссеминированных форм туберкулеза.
- ЛПУ, оказывающие помощь взрослым, детям старшего возраста и подросткам с ТБ, которые зачастую являются распространителями инфекции.

- Женские консультации, роддома и учреждения, в которых осуществляется профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.
- Центры ВИЧ/СПИДа.
- ЛПУ, которые обеспечивают лечение детей с тяжелой недостаточностью питания.
- Другие места скопления людей, включая детские сады, сиротские приюты, тюрьмы и школы, а также школы-интернаты для детей старшего возраста. Дети школьного возраста, у которых в мокроте обнаружены КУМ, не должны посещать учебные заведения до тех пор, пока риск передачи инфекции от них не снизится до приемлемого (очень низкого) уровня.
- Дети, относящиеся к вынужденно перемещенным и мобильным группам населения, включая трудовые лагеря мигрантов, неофициальные и переполненные лагеря для беженцев, временные убежища и т. д.

Рекомендации по инфекционному контролю, содержащиеся в «Политике ВОЗ в области инфекционного контроля ТБ в учреждениях здравоохранения, других местах массового нахождения и проживания людей» (*WHO policy on TB infection control in health care facilities, congregate settings and households*) (25) актуальны для детей, хотя дети и не упоминаются в них отдельно.

## Ссылки

1. Colditz GA et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995, 96:29–35.
2. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193–196.
3. Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, 367:1173-1180.
4. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiological Record*, 1995, 32:229-231.
5. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29–30 November 2006. Safety of BCG vaccine in HIV-infected children. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:22.
6. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3-4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.
7. Hesseling AC et al. Disseminated bacilli Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009, 87:505–511.
8. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196.
9. Becerra MC et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:115-119.
10. Azzopardi P et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13:1331-1344.
11. Hesseling AC et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12:1376-1379.
12. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9) .
13. Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2002.

14. *International standards for tuberculosis care*, 2nd ed. The Hague, Netherlands: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2009.
15. Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8: 392-402.
16. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/ TB/2006.371).
17. Kruk A et al. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*, 2008, 121:1646-1652.
18. Smieja MJ et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, 2:CD001363.
19. Stop TB Partnership. *Product information*. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56>, accessed 7 October 2013).
20. *Product information*. Geneva, Stop TB Partnership, Global Drug Facility, Procurement and Supply; available at: <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=56>.
21. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744-751.
22. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051-1055.
23. Hill PC et al. Closing the policy-practice gap in the management of child contacts of tuberculosis cases in developing countries. *PLoS Medicine*, 2011, 8:e1001105.
24. *Essential actions for effective TB infection control: safety without stigma*. Geneva, World Health Organization, 2008 ([http://www.stoptb.org/wg/tb\\_hiv/assets/documents/TBHIV%20Infection%20Control%20Fact%20Sheet.pdf](http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/TBHIV%20Infection%20Control%20Fact%20Sheet.pdf), accessed 14 October 2013).
25. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Geneva, World Health Organization, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.419).
26. Muñoz FM et al. Tuberculosis among adult visitors of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2002, 23(10):568-572.
27. Cruz AT et al. Tuberculosis among families of children with suspected tuberculosis and employees at a children's hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2011, 32(2):188-190.



## 6. ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

### 6.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В этой главе рассказывается о профилактике и лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей.

### 6.2 ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфицированные дети подвергаются более высокому риску заражения и развития заболевания ТБ, а также связанных с ним осложнений и смерти. Уровень риска зависит от степени подавления иммунитета. ВИЧ-инфицированные дети, живущие в районах, эндемичных по ТБ, требуют особого внимания. Следует регулярно, при каждом визите в ЛПУ или любом контакте такого ребенка с медработником, проводить оценку его клинического состояния на предмет ТБ. Клиническая оценка должна быть направлена на выявление тех пациентов, у которых вероятно развитие заболевания ТБ, которым требуется лечение противотуберкулезными препаратами и тех, кому следует начать ПТИ. Наличие соответствующей клинической симптоматики является основным поводом заподозрить развитие ТБ у ВИЧ-инфицированного ребенка. При необходимости оценку клинического состояния ребенка дополняют другими методами исследования (напр., рентгенографией ОГК). Как и в случае с любым ребенком, у которого заподозрили ТБ, следует, по возможности, постараться подтвердить диагноз (напр., с помощью бактериологического посева или Xpert MTB/RIF) (1).

ВИЧ-инфекция у детей особенно часто встречается в районах с высокой распространенностью внутриутробного заражения ВИЧ, где широко не внедрена практика профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ПП МР). Таким образом, распространенность ВИЧ-инфекции среди грудных детей и детей младшего возраста, которые также подвержены повышенному риску заражения и заболевания ТБ, особенно высока. В районах, эндемичных по ТБ/ВИЧ, у ВИЧ-инфицированных детей часто встречается ТБ, и, равным образом, у детей, больных ТБ, часто встречается ВИЧ.

Всем детям с предполагаемым диагнозом ТБ рекомендуется в плановом порядке проводить анализ на ВИЧ-инфекцию (1) – см. также рекомендацию 7, глава 3.

### 6.3 ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Подход к диагностике ТБ у ВИЧ-инфицированных детей в основном аналогичен таковому у ВИЧ-отрицательных детей, описанному в главе 3. При диагностике ТБ у ВИЧ-инфицированных детей такой подход может вызвать затруднения по следующим причинам (2):

- У ВИЧ-инфицированных детей часто встречаются клинические проявления, характерные для легочного ТБ, однако они могут быть вызваны другими заболеваниями и поэтому недостаточно специфичны для диагностики ТБ.
- Большинство детей с ВИЧ заражаются от матери вертикальным путем. Таким образом, пик распространенности ВИЧ-инфекции среди детей приходится на возрастную группу до 5 лет. В этой же возрастной группе тяжелее всего подтвердить причину острой или хронической легочной патологии, включая ТБ.
- Чувствительность ТКП у ВИЧ-положительных детей ниже, чем у ВИЧ-отрицательных. У ВИЧ-инфицированных детей положительным результатом пробы считается диаметр уплотнения > 5 мм.

- Среди ВИЧ-инфицированных детей очень высока распространенность других острых и хронических заболеваний легких.
- ВИЧ-инфицированные дети могут страдать сразу несколькими заболеваниями легких (коинфекция), что мешает оценить эффект лечения.
- Рентгенологические проявления ТБ и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний легких могут маскировать друг друга.

В таблице 6 собраны факторы, связанные с ВИЧ-инфекцией, которые влияют на подход к диагностике ТБ у детей (2).

**Таблица 6. Влияние ВИЧ-инфекции на рекомендованный подход к диагностике туберкулеза у детей**

Рекомендованный подход к диагностике ТБ у детей	Влияние ВИЧ-статуса
Тщательное изучение анамнеза, включая наличие контакта ребенка с больным ТБ	Особенно важно, поскольку ТКП у ВИЧ-инфицированных детей имеет низкую чувствительность
Внимательное изучение анамнеза на предмет наличия симптомов, характерных для ТБ	Меньшая специфичность: симптомы ТБ и ВИЧ пересекаются
Клиническое обследование, включая оценку роста	Меньшая специфичность: недостаточность питания встречается как при ТБ, так и при ВИЧ-инфекции
Туберкулиновая кожная проба	Меньшая чувствительность: чем выше уровень иммуносупрессии, тем слабее выражена индурация при ТКП
Бактериологическое подтверждение при наличии возможности	Важно независимо от ВИЧ-статуса
Исследования, проводимые при подозрении на легочный и внелегочный ТБ	Необходимо исключить большее количество патологий из-за возможности развития у ребенка других ВИЧ-ассоциированных заболеваний
Рентгенография ОГК	Меньшая специфичность: симптомы ТБ и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний легких маскируют друг друга

## 6.4 ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

Глобальные усилия по контролю сочетанной эпидемии ТБ и ВИЧ принесут пользу детям во всем мире. К ним относится распространение программ ПП МР, которые способствуют уменьшению количества новых случаев ВИЧ-инфекции у детей младшего возраста. Однако, требуются и другие специфические стратегии. Следует обследовать всех ВИЧ-инфицированных детей на предмет ТБ, а всем детям, больным ТБ (и их семьям), проживающим в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции следует предложить консультацию и анализ на ВИЧ-инфекцию.

Всех ВИЧ-инфицированных детей, живущих в семьях, в которых есть источник инфекции ТБ, следует обследовать на предмет развития заболевания ТБ и, в зависимости от результатов, назначить схему лечения или профилактики ТБ (см. главу 5).

Для того, чтобы обеспечить выявление детей с коинфекцией и профилактику развития этого состояния, нужны инновационные подходы. Они должны включать объединение соответствующих служб национальных программ по борьбе с ТБ и ВИЧ и других заинтересованных лиц и проведение ими совместных мероприятий в области ТБ/ВИЧ (1).

## **БЦЖ-вакцинация**

ВИЧ-инфицированным детям любого возраста не следует вводить вакцину БЦЖ из-за риска развития диссеминированной БЦЖ-инфекции (3). Этот вопрос более детально рассматривается в главе 5.

## **Скрининг контактных лиц и выявление больных ТБ**

Более детально подход к выявлению и лечению ВИЧ-инфицированных детей, контактировавших с источником заражения возбудителем ТБ, описан в главе 5. ВИЧ-инфицированный ребенок, контактирующий с источником заражения возбудителем ТБ, подвергается особенно высокому риску развития ТБ (1, 4).

Согласно текущим рекомендациям ВОЗ (4), все члены семьи, в которой есть источник инфекции ТБ, должны быть обследованы на предмет наличия симптомов ТБ. В случае исключения диагноза, следует назначить профилактическую терапию следующим группам контактных лиц:

- ВИЧ-отрицательные дети возрастом до 5 лет;
- ВИЧ-инфицированные дети любого возраста.

Рекомендации по профилактике ТБ у ВИЧ-инфицированных детей не изменились в сравнении с изданием руководства 2006 года (5) и не противоречат настоящему руководству (6). В качестве метода первичной диагностики рекомендуется скрининг, основанный на симптомах, поскольку у ВИЧ-инфицированных детей без характерных симптомов (недобор веса, лихорадка или кашель), диагноз ТБ маловероятен (1, 6-8). ВИЧ-инфицированные дети, находящиеся в тесном контакте с больным ТБ и не проявляющие признаков этой болезни, должны получать ПТИ независимо от возраста. Рекомендуемая доза изониазида для профилактической терапии составляет 10 мг/кг (диапазон доз – 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза – 300 мг), ежедневно, в течение 6 месяцев. Проведение ПТИ ВИЧ-инфицированным пациентам не увеличивает риск развития туберкулеза, устойчивого к изониазиду: опасения, связанные с развитием устойчивости к изониазиду не должны препятствовать назначению ПТИ (2, 8, 9).

## **Первичная профилактика**

Также были разработаны рекомендации по проведению ПТИ ВИЧ-инфицированным детям любого возраста с низкой вероятностью заражения и заболевания ТБ (первичная профилактика) (6, 7, 10, 11).

### **■ Рекомендация 25**

**ВИЧ-инфицированным детям старше 12 месяцев, которые, согласно оценке симптомов, имеют низкую вероятность заболевания ТБ и не контактируют с больными туберкулезом:**

- **следует предложить 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза – 300 мг) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике ВИЧ и охране здоровья людей, живущих в районах с высокой распространенностью ТБ**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

- **можно предложить 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза – 300 мг) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике ВИЧ и охране здоровья людей, живущих в районах со средней или низкой распространенностью ТБ**

(Условная рекомендация, с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2011 (6)

Примечание а: Комиссия приняла во внимание последние данные (7, 10), которые были опубликованы после выхода «Руководящих принципов для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов» (*Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*) 2011 года (6). Комиссия отмечает, что это масштабное проспективное рандомизированное контролируемое исследование не выявило никакого положительного эффекта проведения первичной профилактики.

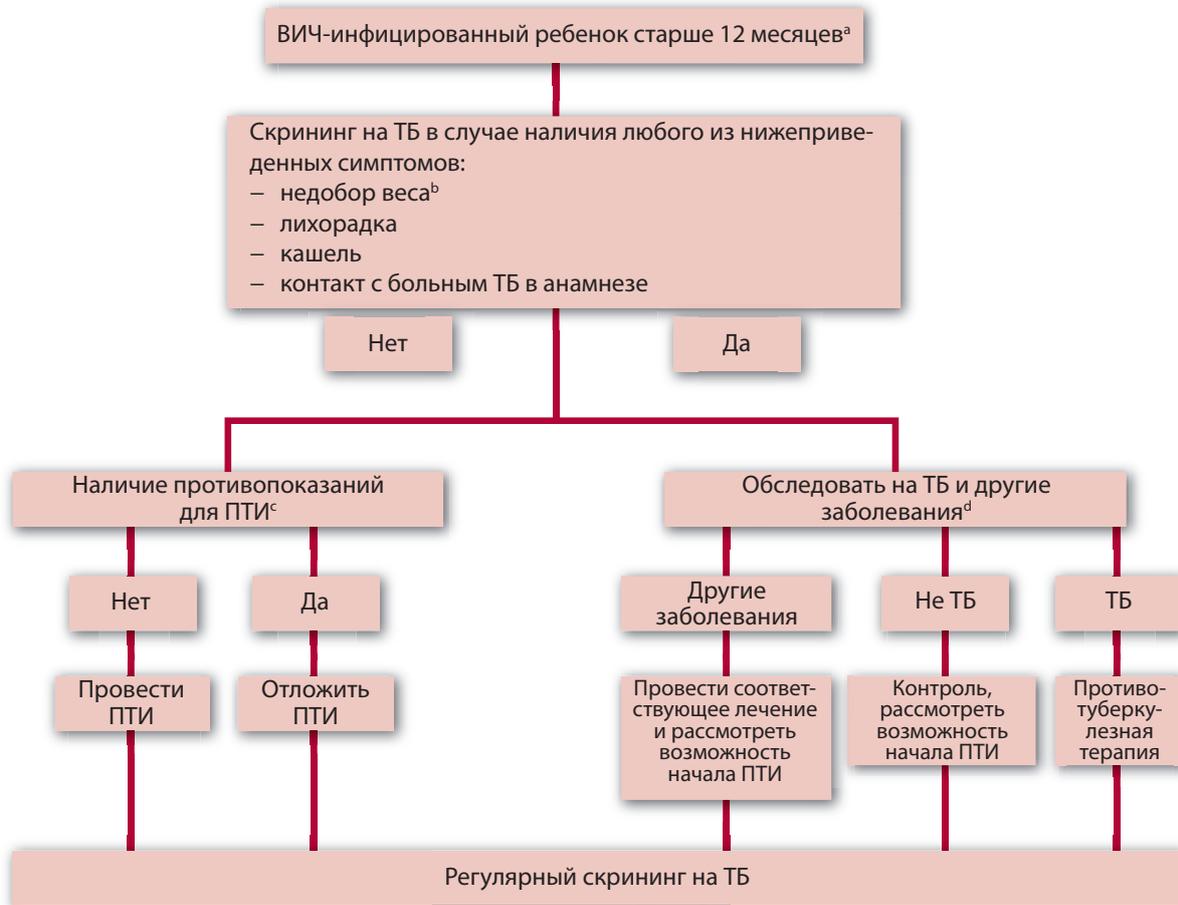
Примечание b: При пересмотре оригинального исследования, которое легло в основу рекомендаций 2011 года (6) и которое показало положительный эффект проведения первичной профилактики, Комиссия обнаружила, что оно, вероятно, проводилось в условиях недостаточно репрезентативного эпидемиологического окружения (один из наиболее эндемичных по ТБ районов). В дополнение, Комиссия отмечает, что эпидемиологическое окружение, в котором проводилось это исследование, нерепрезентативно относительно ситуации 2013 года еще и потому, что практика проведения АРТ ВИЧ-инфицированным детям была введена после окончания этого исследования. Кроме того, исследование прекратили раньше срока, после промежуточного анализа результатов. Также были трудности в интерпретации данных исследования: снижение смертности произошло в основном не за счет смертей, связанных с ТБ.

Эти результаты в дальнейшем обсуждались на телеконференции между Комиссией этого руководства и Комиссией руководства 2011 года. Обе Комиссии предположили, что следует разделить оригинальную рекомендацию из документа 2011 года на 2 отдельные рекомендации, как указано выше.

В районах с высокой распространенностью ТБ, 6-месячная ПТИ может стать дополнением к АРТ в профилактике ТБ у детей. Тем не менее, в районах со средней и низкой распространенностью ТБ, ПТИ можно назначать только с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов. Комиссия рекомендует продолжать исследования в этом направлении.

На рисунке 3 представлен алгоритм предлагаемого ВОЗ скрининга, основанного на симптомах.

**Рисунок 3. Алгоритм скрининга на ТБ и необходимость ПТИ для ВИЧ-инфицированных детей старше 12 месяцев (6)**



<sup>a</sup> Все дети младше 1 года, имеющие в анамнезе контакт с источником туберкулезной инфекции, должны получать ПТИ.

<sup>b</sup> Недобором веса считается заявленная потеря веса, очень маленький вес (показатель отношения веса к возрасту  $-3$  и менее по шкале z-score), недостаточный вес (показатель отношения веса к возрасту  $-2$  и менее по шкале z-score), подтвержденная потеря веса ( $> 5\%$ ) по сравнению с прошлым визитом или сглаживание кривой набора веса.

<sup>c</sup> Противопоказания: активный гепатит (острый или хронический) и симптомы периферической нейропатии. ТБ в анамнезе не является противопоказанием для начала ПТИ. Можно использовать ТКП в качестве элемента скрининга на потребность в ПТИ, хотя ее проведение и не является обязательным условием для начала профилактической терапии.

<sup>d</sup> Обследование ребенка на ТБ должно производиться в соответствии с существующими национальными руководствами.

## 6.5 ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА (у ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ)

### ■ Рекомендация 26

**Детям с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов, живущим в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (или с подтвержденной ВИЧ-инфекцией), не следует назначать интермиттирующую схему терапии (прием препаратов два или три раза в неделю)**

(Настоятельная рекомендация, степень доказательности в отношении применения интермиттирующей схемы терапии у детей – от низкой до средней)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13) (12)

Дети, проживающие в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, должны проходить лечение по четырехкомпонентной схеме (HRZE) в течение 2 месяцев, после

чего их переводят на двухкомпонентную схему (HR) на 4 месяца в дозировках, указанных в рекомендации 8 (см. рекомендацию 8). ВИЧ-положительным или проживающим в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции детям, с подозреваемым или подтвержденным диагнозом легочного туберкулеза или туберкулеза периферических лимфатических узлов, не следует назначать интермиттирующую схему терапии (прием препаратов два или три раза в неделю) (см. рекомендацию 2б).

Следует оценить клиническое состояние каждого ребенка спустя 2 месяца от начала противотуберкулезного лечения. В дальнейшем клиническое обследование проводится каждый месяц. Оно должно включать оценку симптомов, взвешивание, оценку приверженности терапии и расспрос о возможном присутствии каких-либо нежелательных явлений. При любом увеличении массы тела следует корректировать дозу препарата. У большинства ВИЧ-инфицированных детей, страдающих лекарственно-чувствительной формой ТБ и соблюдающих режим лечения, наблюдается хороший эффект от 6-месячной схемы терапии. К возможным причинам неэффективности лечения относятся нарушение режима лечения, лекарственная устойчивость ТБ и ошибка диагностики (другое заболевание).

Все ВИЧ-инфицированные дети, которые успешно завершили противотуберкулезное лечение, должны дополнительно в течение 6 месяцев принимать изониазид (б).

ВИЧ-инфицированные дети не так хорошо отвечают на лечение противотуберкулезными препаратами и исходы лечения у них хуже, чем у ВИЧ-отрицательных детей. До появления АРТ многие дети с ассоциацией ТБ/ВИЧ погибали в течение 2 месяцев от начала противотуберкулезного лечения. Тяжелая недостаточность питания (истощение), коинфекции, высокий уровень иммуносупрессии и большая вирусная нагрузка относятся к медицинским факторам риска слабой реакции на терапию и смертельного исхода.

В дополнение к противотуберкулезным препаратам у ВИЧ-инфицированных детей используют следующие виды терапии, способствующие благоприятному исходу лечения: профилактическая терапия ко-тримоксазолом, заместительная терапия пиридоксином и лечебное питание (подробности см. в главе 4).

### ***Профилактическая терапия ко-тримоксазолом***

Ко-тримоксазол представляет собой противомикробный препарат широкого спектра действия, который предотвращает развитие ряда вторичных бактериальных и паразитических инфекций у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых. Ежедневная профилактическая терапия ко-тримоксазолом (ПТК) продлевает срок жизни ВИЧ-инфицированным детям и снижает среди них заболеваемость оппортунистическими инфекциями. Также она снижает риск развития коинфекций, таких как пневмоцистная пневмония, у грудных детей, организм которых попал под воздействие ВИЧ. Таким образом, ПТК рекомендуется проводить всем ВИЧ-инфицированным детям, включая больных ТБ (1), в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике и лечению ВИЧ (13).

Показания для начала, прекращения и мониторинга ПТК содержатся в «Руководстве ВОЗ по профилактике ко-тримоксазолом ВИЧ-ассоциированных инфекций среди детей, подростков и взрослых: рекомендованный подход» 2006 года издания (WHO guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach) (14).

### ***Антиретровирусная терапия***

Антиретровирусная терапия (АРТ) у ВИЧ-инфицированных детей ставит своей целью увеличить продолжительность и улучшить качество жизни, снизить заболеваемость и смертность, связанные

с ВИЧ, путем уменьшения распространенности оппортунистических инфекций (включая ТБ), уменьшить вирусную нагрузку, восстановить и сохранить иммунитет, а также поспособствовать нормальному росту и развитию ребенка. АРТ улучшает исход противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированных детей.

ВОЗ (13) рекомендует проводить АРТ всем людям с подтвержденным диагнозом ВИЧ и количеством CD4-лимфоцитов равным 500 клеток/мкл и менее, отдавая приоритет больным с тяжелой/ прогрессирующей клинической формой ВИЧ-инфекции или количеством CD4-лимфоцитов 350 клеток/мкл и менее. ВОЗ также рекомендует начинать АРТ людям, с сочетанной инфекцией ТБ и гепатита В с тяжелым поражением печени, всем беременным и кормящим женщинам с ВИЧ-инфекцией, всем ВИЧ-инфицированным детям младше 5 лет и ВИЧ-инфицированным партнерам в ВИЧ-дискордантных парах, независимо от количества CD4-лимфоцитов.

Вначале следует начинать противотуберкулезное лечение, а затем, как можно скорее, АРТ (в течение 8 недель после начала лечения противотуберкулезными препаратами). Больным с количеством CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл следует начинать АРТ в течение 2 недель от начала противотуберкулезной терапии (13). В таблице 7 сведены рекомендации по началу АРТ у детей.

Для препаратов АРТ первого ряда рекомендуется использование упрощенных и менее токсичных схем. По возможности следует использовать комбинированные препараты с фиксированными дозами, поскольку это наиболее эффективный и удобный вариант. Для лечения подростков и детей старше 3 лет рекомендуется использовать схемы, содержащие в качестве основного компонента нетимидиновый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ/NRTI) (тенофовира дизопроксил фумарат (ТДФ) или абакавир (АВС) + ламивудин (ЗТС)) и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ/NNRTI) эфавиренз (ЕФV). Для лечения детей младше 3 лет рекомендуется использовать схему, основанную на препарате класса ингибиторов протеазы (ИП) в комбинации с АВС или зидовудином (АЗТ) (13).

**Таблица 7. Свод рекомендаций по началу АРТ у детей (13)**

Возраст	Когда начинать терапию
Грудные дети (до 1 года)	Лечить всех, независимо от количества CD4-лимфоцитов
Дети от 1 года до 5 лет	Лечить всех (в порядке приоритета лечить детей 2 лет и младше или с 3-4 клинической стадией ВИЧ согласно классификации ВОЗ, а также с количеством CD4-лимфоцитов $\leq 750$ клеток/мкл (25%))
Дети от 5 лет и старше	3-4 стадия ВИЧ согласно классификации ВОЗ или количество CD4-лимфоцитов $\leq 500$ клеток/мкл (в порядке приоритета – количество CD4-лимфоцитов $\leq 350$ клеток/мкл)

Очень важно подбирать режимы АРТ, сочетающиеся с противотуберкулезной терапией. Лекарственное взаимодействие между рифампицином и лопинавиром/ритонавиром (LPV/r) или невирапином (NVP) осложняет совместный прием этих препаратов у детей до 3 лет. Однако по предварительным результатам недавнего масштабного рандомизированного контролируемого исследования применения АРТ у детей, тройная нуклеозидная терапия, несмотря на ограниченность данных по ее применению совместно с противотуберкулезными препаратами, подходит для использования у детей, которые уже получают АРТ и требуют также лечения по поводу ТБ (13, 15).

В таблице 8 сведены рекомендованные схемы АРТ для детей, требующих лечения по поводу туберкулеза (13).

ВОЗ также рекомендует как можно раньше (в первые 8 недель после начала противотуберкулезной терапии) начинать АРТ всем ВИЧ-инфицированным пациентам, больным лекарственно-

устойчивым ТБ, которые требуют лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда, независимо от количества CD4-лимфоцитов (13).

**Таблица 8. Схемы АРТ, рекомендованные<sup>a</sup> для детей, требующих лечения по поводу туберкулеза**

<b>Схемы, рекомендованные для детей, начинающих АРТ во время курса противотуберкулезной<sup>b</sup> терапии<sup>c</sup></b>		
Дети возрастом менее 3 лет		2 NRTI + NVP в дозе 200 мг/м <sup>2</sup> или Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup>
Дети от 3 лет и старше		2 NRTI + EFV или Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup>
<b>Схемы, рекомендованные для детей, начинающих противотуберкулезную терапию во время курса АРТ</b>		
Дети на стандартной схеме, основанной на NNRTI (2 NRTI + EFV или NVP)	Дети возрастом менее 3 лет	Продолжать NVP в дозе 200 мг/м <sup>2</sup> или Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup>
	Дети от 3 лет и старше	Если на EFV, продолжать ту же схему Если на NVP, сменить на EFV или Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup>
Дети на стандартной схеме, основанной на ИП (2 NRTI + LPV/r)	Дети возрастом менее 3 лет	Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup> или Сменить на NVP в дозе 200 мг/м <sup>2</sup> или Продолжать LPV/r и рассмотреть возможность добавления RTV для достижения полной терапевтической дозы <sup>e</sup>
	Дети от 3 лет и старше	<i>Если в анамнезе не было лечения препаратами NNRTI, закончившегося неудачей:</i> Сменить на EFV <sup>f</sup> или Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup> или Продолжать LPV/r и рассмотреть возможность добавления RTV для достижения полной терапевтической дозы <sup>e</sup> <i>Если в анамнезе было лечение препаратами NNRTI, закончившееся неудачей:</i> Трехкомпонентная схема NRTI (AZT + 3TC + ABC) <sup>d</sup> или Продолжать LPV/r и рассмотреть возможность добавления RTV для достижения полной терапевтической дозы <sup>e</sup> Проконсультироваться с экспертами о возможности разработки схемы лечения препаратами второго ряда

<sup>a</sup> Использованные аббревиатуры: ABC – абакавир; AZT – зидовудин; EFV – эфавиренз; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NNRTI – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; NRTI – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; RTV – ритонавир; 3TC – ламивудин

<sup>b</sup> Убедиться, что назначена оптимальная доза рифампицина, основанная на новых рекомендациях по дозированию (глава 4).

<sup>c</sup> После окончания противотуберкулезной терапии перейти на рекомендованную схему АРТ, соответствующую возрасту и основанную на препаратах первого ряда, используемых в стране.

<sup>d</sup> Тройную схему NRTI рекомендуется использовать только на протяжении проведения противотуберкулезной терапии. После окончания терапии рифампицином следует перейти на соответствующую возрасту схему, основанную на NNRTI или ингибиторах протеазы. Согласно результатам исследования ARROW (15), эта схема терапии является предпочтительным вариантом для детей до 3 лет, получающих схему на основе LPV/r на момент начала противотуберкулезного лечения. Также следует рассмотреть вариант выбора этой схемы для лечения детей старше 2 лет, у которых в анамнезе было лечение препаратами NNRTI, закончившееся неудачей.

<sup>e</sup> Повышать дозу RTV до уровня дозы LPV в мг, до достижения пропорции 1:1.

<sup>f</sup> Следует рассмотреть вариант перехода на EFV (16). Продолжать лечение препаратами этой группы можно до окончания противотуберкулезной терапии. Это позволяет упростить и согласовать лечение противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами у детей старшего возраста.

## Внедрение рекомендаций

### Приверженность АРТ

Добиться от детей соблюдения режима приема препаратов особенно сложно. На приверженность лечению влияет множество факторов: ограниченный выбор лекарственных форм для детей, неприятный вкус жидких лекарственных форм, большое количество препаратов, которые необходимо принимать, большие размеры таблеток, необходимость часто принимать препараты, ограничения в диете, отсутствие основного опекуна, проблемы с проглатыванием таблеток и нежелательные побочные явления. Для успешного лечения ребенка необходимо вовлечение и содействие ответственного опекуна. Родители и другие члены семьи ВИЧ-инфицированного ребенка могут сами иметь положительный ВИЧ-статус, а нарушение режима лечения членами семьи может влиять на нарушение режима лечения ребенком (13).

### Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (синдром иммунной реконституции)

Воспалительный синдром восстановления иммунной системы (IRIS или ВСВИС), также иногда называемый парадоксальной реакцией – это временный срыв компенсаторных реакций, который может возникнуть в течение 3 месяцев от начала АРТ (чаще всего, на первом месяце). Он возникает в результате восстановления клеточного иммунного ответа на антигены микобактерий и может затруднить диагностику и лечение больного. Также развитие синдрома восстановления иммунитета может быть связано с улучшением алиментарного статуса в ходе противотуберкулезного лечения. При этом синдроме возможны повышение температуры тела и увеличение лимфатических узлов, симулирующие обострение туберкулеза. К факторам риска развития ВСВИС относятся снижение количества CD4-лимфоцитов, диссеминированная форма ТБ, раннее начало АРТ, а также быстрое восстановление иммунитета и снижение вирусной нагрузки в ответ на АРТ. ВСВИС при ТБ и БЦЖ-ВСВИ, хотя и вызывает серьезные осложнения, тем не менее, не повышает риск смертельного исхода.

ВСВИС при туберкулезе имеет два основных варианта клинической картины:

- обострение имеющегося заболевания ТБ у ВИЧ-инфицированного ребенка, который начал принимать противотуберкулезные препараты и АРТ;
- развитие заболевания ТБ у ребенка, начавшего АРТ.

Противотуберкулезное лечение следует продолжать в любом случае. Иногда следует назначить дополнительно кортикостероиды. В случае, если возникнут какие-либо сомнения, ребенка следует отправить на следующий уровень оказания медицинской помощи.

## Ссылки

1. *WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1).
2. Graham SM et al. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001; 5: 12-23.
3. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196.
4. *Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries*. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9).
5. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).

6. *Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings*. Geneva, World Health Organization, 2011.
7. Frigati LJ et al. 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.
8. Balcells ME et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*, 2006, 12:744-751.
9. Van Halsema CL et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24:1051-1055.
10. Madhi SA et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(1):21-31.
11. Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 2006, 334:136.
12. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
13. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2013.
14. *Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.
15. ARROW Trial Team. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomized factorial trial. *Lancet*, 2013, 381:1391-1403.
16. Van Dijk JH et al. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PloS One*, 2013, 8:e55111.

## 7. ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ

### 7.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В этой главе описывается возвратный или лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ), а также трудности, с которыми сопряжены его диагностика и лечение у детей.

### 7.2 ВВЕДЕНИЕ

В 2011 году вышла последняя редакция руководства ВОЗ по диагностике и лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью. В основу его легли данные, полученные в исследованиях на взрослых пациентах (1, 2). Степень доказательности всех рекомендаций была очень низкой. Информации для обоснования подходов к диагностике и лечению детей было еще меньше, тем не менее, было опубликовано руководство, основанное на данных клинической практики (3-6). В отношении необходимости профилактической терапии для больных, имевших высокий риск контакта с больным МЛУ-ТБ, соглашение достигнуто не было.

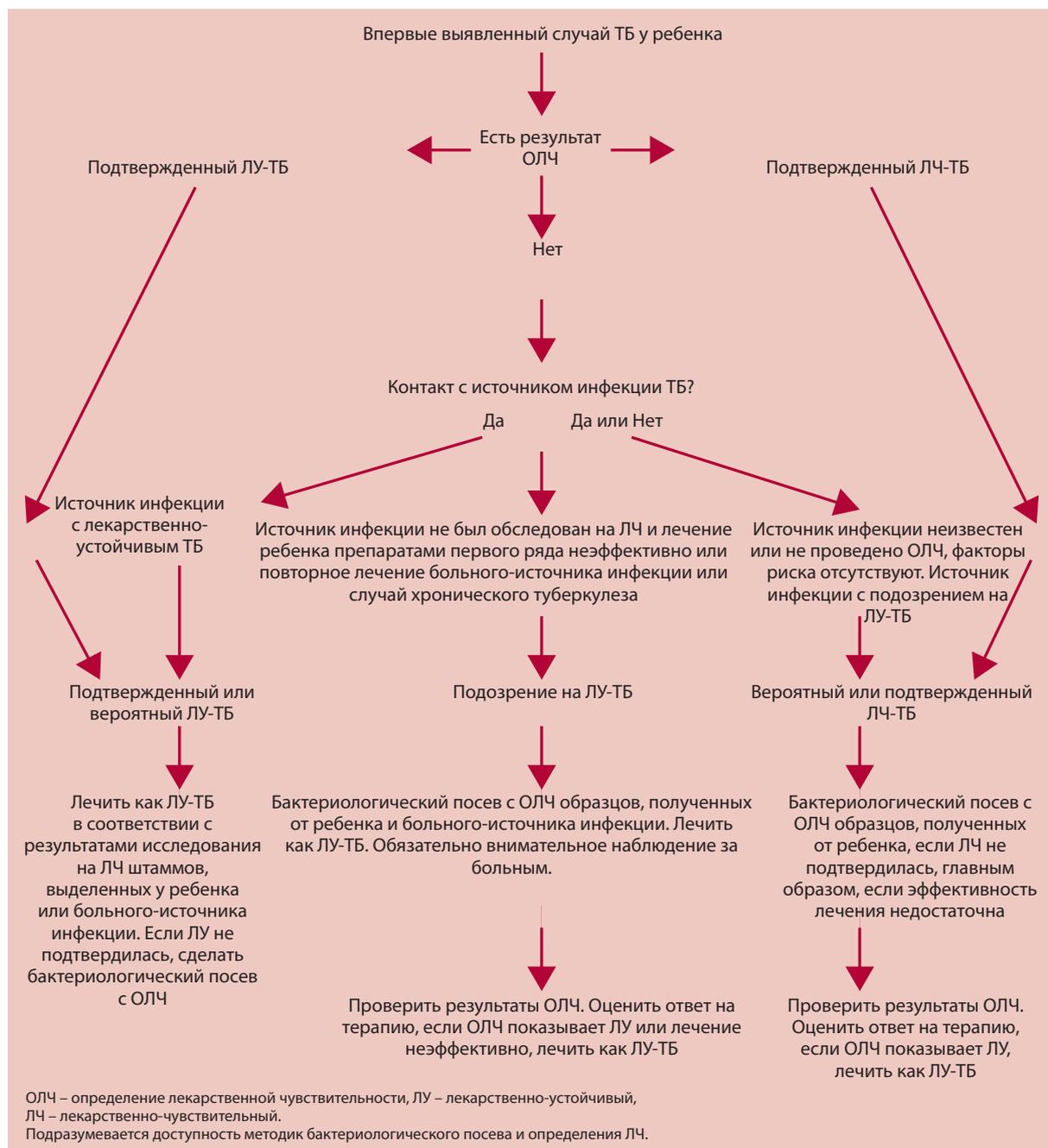
### 7.3 ДИАГНОСТИКА

Лекарственно-устойчивый ТБ следует заподозрить, если:

- был контакт с больным с подтвержденным диагнозом ЛУ-ТБ;
- был контакт с больным, у которого есть основания заподозрить ЛУ-ТБ (противотуберкулезная терапия оказалась неэффективной, больному назначено повторное лечение или больной недавно умер от ТБ);
- ребенок с ТБ не отвечает на терапию противотуберкулезными препаратами первого ряда, несмотря на соблюдение режима лечения;
- состоялся рецидив болезни у ребенка, которого прежде уже лечили по поводу ТБ.

В случае подозрения на ЛУ-ТБ следует приложить все усилия, чтобы подтвердить или исключить диагноз, сделав бактериологический посев с определением лекарственной чувствительности (ЛЧ). Определение ЛЧ рекомендуется включать в процесс диагностики ТБ, при этом, ускоренное определение чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину (или только рифампицину) предпочтительнее традиционных методов. Молекулярные тесты, рекомендованные ВОЗ (см. главу 3) – метод линейных зондов и Xpert MTB/RIF – позволяют выявить устойчивость к препарату очень быстро (от нескольких часов до нескольких дней), в отличие от традиционных методов определения лекарственной чувствительности, при использовании которых для получения результатов может потребоваться 1-3 месяца. Таким образом, быстрая диагностика чувствительности к противотуберкулезным препаратам является экономически эффективным способом раньше начать лечение, повысить процент излеченных больных, снизить уровень смертности, воспрепятствовать развитию дополнительной лекарственной чувствительности и уменьшить вероятность неэффективности лечения и развития рецидива болезни. Во всех случаях подтвержденного МЛУ-ТБ следует провести дополнительную диагностику чувствительности для исключения ШЛУ-ТБ и назначения эффективной схемы терапии.

На рис. 4 показан алгоритм диагностики ЛУ-ТБ у детей (4).

Рисунок 4. Алгоритм диагностики ЛУ-ТБ у детей<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Воспроизводится с любезного разрешения издателя (источник 4).

## 7.4 ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С БОЛЬНЫМИ ЛУ-ТБ

Настоящее руководство не рекомендует проводить профилактическую терапию лицам, контактировавшим с больным ЛУ-ТБ. Клинические исследования в этой области не проводились, однако есть данные неэкспериментальных исследований, подтверждающие эту рекомендацию. Подход к ведению взрослых и детей, контактировавших с больными ЛУ-ТБ, представляет собой важную тему для дальнейших исследований.

Если лица, находящиеся в тесном контакте с больным ЛУ-ТБ, заболевают туберкулезом, у них, как правило, тоже обнаруживается лекарственно-устойчивая форма ТБ.

Все дети, контактировавшие с инфекционно опасным больным ТБ, в особенности, ВИЧ-инфицированные и проживающие в одной семье с больным ЛУ-ТБ, должны пройти скрининг

на туберкулез (7). Рекомендуется контролировать клиническое состояние ребенка, не проявляющего симптомов ТБ, каждые 2-3 месяца первые полгода, затем раз в полгода, как минимум, в течение 2 лет. В случае развития заболевания следует начать терапию по схеме лечения ЛУ-ТБ, основанной на результатах оценки лекарственной чувствительности ТБ, обнаруженного у больного-источника инфекции.

Следует иметь в виду, что дети младшего возраста находятся в группе риска по развитию активного туберкулеза.

## 7.5 ЛЕЧЕНИЕ

При лечении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ у детей используют те же препараты второго ряда и руководствуются теми же принципами, что и при лечении взрослых, однако оптимальная длительность курса лечения неизвестна. Исход лечения МЛУ-ТБ у детей, как правило, хуже, а уровень смертности выше, чем при лечении лекарственно-чувствительного ТБ (8, 9).

### **Лечение туберкулеза, устойчивого к одному препарату**

Если в процессе лечения была обнаружена или заподозрена устойчивость к изониазиду (а также в районах с высокой распространенностью устойчивости к изониазиду<sup>1</sup>), рекомендуется добавить этамбутол к схеме HRZ в интенсивной фазе лечения (см. главу 4). При лечении пациентов с распространенными формами ТБ следует рассмотреть возможность добавления препарата из группы фторхинолонов с продлением курса лечения минимум до 9 месяцев. При лечении туберкулеза с устойчивостью к рифампицину используют изониазид, этамбутол и препарат из группы фторхинолонов на протяжении 12-18 месяцев, с добавлением пипразинамида, как минимум, в первые 2 месяца (10).

### **Лечение полирезистентного ТБ**

Термином «полирезистентность» обозначают устойчивость к двуми более противотуберкулезным препаратам первого ряда (но не к изониазиду и рифампицину одновременно). Предложены схемы лечения полирезистентного ТБ (10).

### **Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)**

Детей с МЛУ-ТБ лечат по тем же принципам, что и взрослых с МЛУ-ТБ (2). Практическое различие заключается в том, что подтверждение диагноза и ОЛЧ могут быть невозможны, поэтому детей с подозрением на МЛУ-ТБ зачастую приходится лечить эмпирически. Хотя данных по исходам лечения у детей недостаточно, есть свидетельства того, что можно достичь результатов лечения, сопоставимых с исходами лечения у взрослых с МЛУ-ТБ (10, 11).

Следует придерживаться следующих принципов:

- Ни в коем случае не следует добавлять один препарат к неэффективной схеме лечения. Это может привести к амплификации лекарственной устойчивости.
- Препараты должны приниматься ежедневно и под непосредственным наблюдением.
- В случае недоступности результатов бактериологического посева на *M. tuberculosis* и ОЛЧ мазков мокроты ребенка, схему лечения составляют на основании результатов ОЛЧ штамма микобактерии больного, от которого, вероятнее всего, заразился ребенок.

<sup>1</sup> См раздел «Определения и разъяснения».

- Во всех случаях МЛУ-ТБ следует определить ЛЧ к препаратам второго ряда, чтобы исключить устойчивость к фторхинолонам и/или инъекционным препаратам второго ряда, так как в этом случае потребуется раннее назначение дополнительных препаратов.
- Пациенту назначают как минимум три (только на ранних стадиях первичного заболевания) или, предпочтительно, четыре препарата, которыми больного лечат впервые или к которым определена лекарственная чувствительность изолятов.
- При каждом контрольном посещении следует оказывать поддержку лицу, осуществляющему уход за больным ребенком и консультировать его по поводу нежелательных явлений, продолжительности лечения и важности соблюдения режима приема препаратов. Диагностический минимум при контрольном посещении ребенка с МЛУ-ТБ включает:
  - оценку симптомов;
  - оценку приверженности лечению;
  - расспрос о присутствии каких-либо нежелательных явлений во время лечения;
  - взвешивание.
 При малейшем увеличении массы тела следует откорректировать дозу препарата.
- Также следует контролировать изменения в бактериологическом посеве, а также клинической и рентгенологической картине пациента. Микроскопия и бактериологический посев мокроты должны выполняться каждый месяц, до появления трех последовательных отрицательных результатов. После этого контрольное бактериологическое исследование проводят каждые 2-3 месяца.
- При каждом визите следует проводить мониторинг нежелательных явлений (НЯ). Следует назначить дополнительное обследование на основании профилей НЯ препаратов, используемых в лечении ребенка.

Из всех препаратов, используемых в лечении МЛУ-ТБ у детей и перечисленных в табл. 9, профили безопасности определены только для фторхинолонов, поэтому рекомендации ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ у детей касаются только использования фторхинолонов. Есть насущная потребность в определении данных о профилях безопасности других препаратов, используемых в лечении МЛУ-ТБ у детей.

### ■ Рекомендация 27

**Детям с подозреваемым или подтвержденным легочным ТБ или туберкулезным менингитом, вызванным штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, можно назначать фторхинолоны в рамках эффективной программы по борьбе с МЛУ-ТБ и соответствующей схемы терапии МЛУ-ТБ. Решение о проведении терапии должно приниматься врачом, имеющим большой опыт в лечении туберкулеза у детей**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13) (12).

## 7.6 СОВЕТЫ ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### **Разработка схемы лечения МЛУ-ТБ**

Схемы лечения МЛУ-ТБ у детей строятся по тем же принципам, что и схемы лечения МЛУ-ТБ у взрослых (2, 4). Дети с диссеминированной легочной или внелегочной формой ТБ должны

получать лечение по схеме, состоящей из 4-6 компонентов, чувствительность штамма к которым определяют в соответствии со следующим алгоритмом (10):

- 1) Использовать любые **пероральные препараты первого ряда из группы 1** (см. табл. 9) с доказанной или почти доказанной эффективностью, к примеру, препарат, чувствительность к которому была определена с помощью ОЛЧ. Этот препарат должен приниматься в течение всего курса терапии.
- 2) Добавить один **инъекционный препарат из группы 2**, в зависимости от результатов ОЛЧ и данных истории болезни. Этот препарат должен приниматься как минимум в течение 6 месяцев (и не менее 4 месяцев после нормализации результатов бактериологического посева). Предпочтение следует отдавать аминогликозидам (напр., амикацин). Не следует использовать стрептомицин в случае, если доступны другие препараты из группы 2, поскольку многие штаммы *M. tuberculosis* устойчивы к нему. Кроме того, его использование сопряжено с повышенным риском развития ототоксического эффекта.
- 3) Добавить один **фторхинолон из группы 3**, в зависимости от результатов ОЛЧ и данных истории болезни. Этот препарат должен приниматься в течение всего курса терапии. Левофлоксацин и моксифлоксацин предпочтительнее офлоксацина. Следует отметить, что использование ципрофлоксацина не рекомендуется.
- 4) **Пероральные препараты второго ряда из группы 4** используются в течение всего курса терапии. Следует использовать столько препаратов, сколько нужно, чтобы создать схему, состоящую хотя бы из 4-х препаратов, к которым возбудитель чувствителен. Выбор препаратов из группы 4 следует осуществлять с учетом их стоимости, профиля нежелательных явлений и того, какие препараты больной принимал ранее. Стандарты определения ЛЧ для препаратов группы 4 не разработаны.
- 5) При невозможности создания эффективной схемы лечения с использованием препаратов первых четырех групп, следует проконсультироваться со специалистом по МЛУ-ТБ о возможности добавления хотя бы двух препаратов **третьего ряда из группы 5**. Стандарты определения ЛЧ для препаратов группы 5 не разработаны.

Группы препаратов, используемые в терапии лекарственно-устойчивого ТБ, перечислены в табл. 9.

**Таблица 9. Группы препаратов, используемые в терапии лекарственно-устойчивого ТБ (4, 10)**

Группа препаратов	Название препарата	Суточная доза для взрослых в мг/кг	Макс. суточная доза для взрослых, мг	Суточная доза для детей в мг/кг (макс. доза в мг) <sup>a</sup>
Группа 1: пероральные препараты первого ряда <sup>b</sup>	Этамбутол	20-25	2000	15
	Пиразинамид	30-40	2000	
Группа 2: инъекционные препараты <sup>c</sup>				
Аминогликозиды	Амикацин	15-20	1000	15-22,5 (1000)
	Канамицин	15-20	1000	15-30 (1000)
Циклические полипептиды	Капреомицин	15-20	1000	15-30 (1000)
Группа 3: фторхинолоны	Офлоксацин	15-20	800	15-20 (800) 2 р./день
	Левифлоксацин	7,5-10	750	7,5-10 (750)
	Моксифлоксацин	7,5-10	400	7,5-10 (400)
Группа 4: пероральные препараты второго ряда <sup>d</sup>	Этионамид (или протионамид)	15-20	1000	15-20 (1000) 2 р./день
	Циклосерин (или теризидон)	10-20	1000	10-20 (1000)
	Пара-аминосалициловая кислота <sup>e</sup> (ПАСК, саше по 4 г)	150	12000	150 (12000) 2-3 р./день
Группа 5: препараты третьего ряда с недоказанной эффективностью (не рекомендуются ВОЗ для рутинного применения у пациентов с МЛУ-ТБ) <sup>f</sup>	Изониазид в высоких дозах <sup>g</sup>	15-20	400	
	Линезолид <sup>h</sup>	10-12, 2 р./день	300, 1-2 р./день	
	Амоксициллин/клавуланат	15 (амокс.) 3 р./день		
	Кларитромицин	7,5-15, 2 р./день	500, 2 р./день	
	Теоацетазон <sup>i</sup>	3-4	150	
	Имипинем/циластатин Клофазимин	только в/в 3-5		

<sup>a</sup> По возможности, при лечении детей следует использовать верхние пределы рекомендуемых диапазонов доз для всех препаратов, включая фторхинолоны, но кроме этамбутола. Дозировка этамбутола должна равняться 15 мг/кг, а не 25 мг/кг (такая дозировка иногда применяется у взрослых с ЛУ-ТБ), так как у детей сложнее контролировать развитие неврита зрительного нерва.

<sup>b</sup> Результаты ОЛЧ могут быть недостоверными. Если ОЛЧ не было проведено или полученный результат сомнителен, следует добавить еще один препарат.

<sup>c</sup> Следует выбирать по одному препарату из каждой группы. У детей предпочтительнее использовать амикацин, а не канамицин. Поскольку внутримышечные инъекции амикацина очень болезненны, следует отдавать предпочтение внутривенному введению препарата.

<sup>d</sup> Следует выбрать один или более препаратов, чтобы получить суммарно 4 препарата, ранее не использованных в лечении этого больного.

<sup>e</sup> ПАСК (включая натриевую соль ПАСК) растворяют в кислой среде (напр., йогурте или апельсиновом соке) чтобы улучшить абсорбцию препарата.

<sup>f</sup> Назначение этих препаратов следует рассматривать в случае невозможности создания эффективной схемы с использованием препаратов других групп. В этой группе один препарат идет за половину, таким образом, требуется два препарата из этой группы, чтобы дополнить схему лечения одним условным препаратом.

<sup>g</sup> Высокая доза изониазида для взрослых равняется 16-20 мг/кг в день.

<sup>h</sup> Рекомендуемая доза линезолида для лечения ТБ не определена, однако малые дозы (300 мг два раза в день или даже 300 мг один раз в день для взрослых) вызывают меньше побочных эффектов при сохраненной эффективности.

<sup>i</sup> Теоацетазон не следует применять у ВИЧ-инфицированных из-за высокого риска развития нежелательных реакций, угрожающих жизни.

Количество препаратов второго ряда, выпускаемых в лекарственных формах для детей, ограничено, а их фармакокинетика у детей недостаточно изучена. Это означает, что оптимальный режим дозирования препаратов второго ряда у детей неизвестен, и что таблетки приходится делить на части, что может приводить к неправильному дозированию и созданию субтерапевтических или токсических концентраций лекарственных веществ в крови. Многие лекарственные препараты имеют неприятный вкус и могут вызывать рвоту или диарею, что может повлиять на абсорбцию препарата. Как правило, инъекционные препараты принимаются на протяжении первых нескольких месяцев лечения. Количество принимаемых таблеток также может быть очень большим. Согласно опыту группы многопрофильных специалистов здравоохранения и эпидемиологов, работающих в рамках проекта Sentinel по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей (5, 6), распределение суточной дозы препаратов на протяжении дня улучшает переносимость лекарств, но усложняет непосредственное наблюдение за лечением (DOT). Препараты можно смешивать с едой и напитками, а в некоторых ситуациях оптимальным является прием лекарств через назогастральный зонд или путем чрескожной эндоскопической гастростомии.

Перспективная оценка количества препаратов, необходимых для лечения МЛУ-ТБ у детей, не проводилась. Некоторые специалисты считают, что при начальных (олигобациллярных) формах заболевания, напр., при туберкулезе медиастинальных или прикорневых лимфатических узлов с ограниченными участками инфильтрации легочной ткани или без них, продолжительность лечения может быть короче и можно использовать меньшее количество препаратов (13, 14). Однако при лечении диссеминированных форм легочного ТБ с образованием каверн или без них, а также распространенных форм внелегочного ТБ, требуется терапия четырьмя и более лекарственными средствами (4).

### **Продолжительность лечения**

Данные по лечению МЛУ-ТБ у детей ограничены, поэтому, как правило, при лечении МЛУ-ТБ у детей опираются на руководства ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ у взрослых (2, 10). Продолжительность лечения зависит от степени распространенности заболевания. В большинстве случаев интенсивная фаза лечения должна длиться не менее 8 месяцев, с общей продолжительностью лечения не менее 10 месяцев (2). Препараты должны приниматься ежедневно и под непосредственным наблюдением.

Оптимальная продолжительность лечения МЛУ-ТБ у детей неизвестна. Вероятно, продолжительность лечения детей с начальными нераспространенными формами ТБ может быть короче, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования (4, 11, 13, 14).

### **Нежелательные эффекты**

У детей нежелательные эффекты в процессе лечения возникают реже, чем у взрослых (4, 15). При создании схемы лечения следует учитывать положительные и отрицательные эффекты всех препаратов (табл. 10). Лица, осуществляющие уход за больными детьми, должны быть проинформированы о возможных нежелательных явлениях и немедленно сообщать об их возникновении. Среди противотуберкулезных препаратов второго ряда нет абсолютно противопоказанных для использования в лечении детей. Не следует отменять препараты второго ряда, кроме случаев развития повышенной чувствительности или неустраняемых нежелательных явлений. Как правило, дети, получающие лечение против ЛУ-ТБ, хорошо переносят терапию препаратами второго ряда. Очень важно регулярно взвешивать ребенка, так как любая прибавка массы тела требует коррекции дозы препаратов. Всем детям, получающим терапию инъекционными препаратами из группы 2 (особенно в случае длительного приема аминогликозидов) в обязательном порядке нужно проверить исходный уровень слуха и повторять аудиометрию ежемесячно, в связи с ототоксичностью вышеуказанных препаратов. В особенности это важно в случае с пациентами из группы высокого риска (страдающие диабетом, почечной недостаточностью и ВИЧ-инфицированные) (10).

## Дополнительные задачи, возникающие при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)

При лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) возникают следующие дополнительные задачи:

- ВИЧ-инфицированные дети с ЛУ-ТБ должны дополнительно получать:
  - пиридоксин (5-10 мг/кг в день);
  - ПТК (профилактическую терапию ко-тримоксазолом);
  - АРТ. Она существенно улучшает исход лечения, и ее следует начать как можно раньше.
- Использование кортикостероидов, как и при лечении лекарственно-чувствительного ТБ, так и ВСВИС.
- Лечебное питание в особенности важно для детей с ЛУ-ТБ.
- Соблюдение мер инфекционного контроля для предотвращения распространения ЛУ-ТБ имеет важнейшее значение.
- Соблюдение режима приема препаратов крайне важно для предотвращения развития дальнейшей лекарственной устойчивости.

**Таблица 10. Нежелательные эффекты, возникающие при использовании препаратов первого и второго ряда в терапии МЛУ- и ШЛУ-ТБ у детей<sup>a</sup>**

Препарат	Нежелательные эффекты	Контроль нежелательных эффектов
<i>Группа 1: пероральные препараты первого ряда</i>		
Изониазид	Гепатотоксичность	Желтуха, уровень печеночных ферментов
	Высыпания	Клиническое наблюдение на предмет развития других нежелательных эффектов
	Периферическая нейропатия (редко)	
Пиразинамид	Психоз	Желтуха, уровень печеночных ферментов
	Гепатотоксичность	
	Артралгия	
Этамбутол	Высыпания	Клиническое наблюдение на предмет развития других нежелательных эффектов
	Неврит зрительного нерва (редко)	
<i>Группа 2: инъекционные препараты</i>		
Амикацин	Ототоксичность (возникает часто, эффект может продолжаться после прекращения приема препарата)	Проверка остроты слуха (аудиометрия)
	Нефротоксичность (почечная недостаточность и тяжелая гипокалиемия)	
Канамицин		Уровни креатинина и калия в сыворотке крови
Капреомицин		
<i>Группа 3: фторхинолоны</i>		
Офлоксацин	Расстройства желудочно-кишечного тракта	Клиническое наблюдение и доклад лица, осуществляющего уход, о состоянии ребенка
Левифлоксацин	Нарушения сна	
Моксифлоксацин	Артралгия	Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, если используется одновременно с пиразинамидом

Группа 4: пероральные препараты второго ряда		
Тиоамиды	Расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в области живота и анорексия)	Клиническое наблюдение
Этионамид	Гепатотоксичность	Желтуха - уровни АЛТ и билирубина
Протионамид	Гипотиреоз	Уровни ТТГ и свободного Т4
Циклосерин	Психоз, судороги, парестезии, депрессия	Клиническое наблюдение
Теризидон		
Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)	Расстройства желудочно-кишечного тракта (в основном диарея)	Клиническое наблюдение
	Гипотиреоз	Уровни ТТГ и свободного Т4
Группа 5: препараты третьего ряда с недоказанной эффективностью		
Линезолид	Угнетение кроветворения	Общий клинический анализ крови
	Молочнокислый ацидоз	Уровень молочной кислоты в крови
	Периферическая нейропатия	Клиническое наблюдение
	Панкреатит	Клиническое наблюдение

<sup>a</sup> Взято из источника 4 с любезного разрешения издателя.

### Приверженность к лечению

Приверженность лечению очень важна в отношении, как противотуберкулезной терапии, так и АРТ. И тот, и другой вид терапии включает препараты, имеющие очень неприятный вкус, многие из них могут к тому же вызывать тошноту и рвоту. Еще одним фактором, затрудняющим соблюдение режима приема препаратов, является большое количество лекарств. Если лечение на дому невозможно, инъекционные препараты должны вводиться ежедневно в местной поликлинике. При терапии ЛУ-ТБ очень важно соблюдать принципы лечения под непосредственным наблюдением. В некоторых случаях необходима госпитализация до окончания приема инъекционных препаратов. Рвоту, вызываемую тиоамидами и ПАСК, можно преодолеть, разделив суточную дозу препарата на несколько приемов или начав с меньшей дозы, постепенно, в течение 1-2 недели, увеличивая ее до рекомендуемой. Однако, после прекращения рвоты, следует восстановить однократный суточный прием полной дозы препарата (4).

Контроль состояния детей, получающих противотуберкулезную терапию, имеет три основные задачи: определить эффективность лечения, вовремя выявить нежелательные явления вследствие приема препаратов и увеличить приверженность лечению. Седдон (Seddon) с соавторами предложили график контроля, который можно приспособить к местным условиям и ресурсам.

### Ссылки

1. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).
2. *Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis - 2011 update*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
3. Al-Dabbagh M et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2011, 30:501-505.
4. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2011, 12:31-38.
5. Seddon JA et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012,

- 186(10):953-964.
6. *Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a field guide*. Boston, MA, Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis, 2012; available at: <http://sentinel-project.org/treatment-guidance/>.
  7. Becerra MC et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32:115-119.
  8. Seddon JA et al. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. *Clinical Infectious Disease*, 2012, 54:157-166.
  9. Seddon JA et al. Impact of drug resistance on clinical outcome in children with tuberculous meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2012, 31:711-716.
  10. *Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: 2008 emergency update*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402).
  11. Etehad D et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2012, 12: 449-456.
  12. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
  13. Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: diagnostic delay, clinical features, response to treatment and outcome. *Archives of Disease in Childhood*, 2003, 88:1106–1111.
  14. Schaaf HS et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109:765–771.
  15. Swanson DS, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42:553–581.

## 8. ВНЕДРЕНИЕ И ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ НПТ; ИНТЕГРИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### 8.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

В главе 8 раскрываются обязанности НПТ по внедрению мероприятий по борьбе с детским ТБ, в соответствии с национальными руководствами и настоящим «Руководством по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом». В ней описываются меры, которые нужно принять на общемировом и государственном уровне и обсуждается важность интегрированного, ориентированного на семью подхода к лечению ТБ у детей.

### 8.2 ДЕЙСТВИЯ НА МИРОВОМ УРОВНЕ

На мировом уровне внедрение и оценка рекомендаций настоящего руководства могут осуществляться следующим образом:

- ВОЗ и ее партнеры предоставляют учебные пособия и средства мониторинга для работы с детьми, больными ТБ, и контактными лицами детского возраста, а также способствуют их внедрению и использованию.
- ВОЗ определяет набор показателей для сбора данных с целью анализа деятельности, направленной на борьбу с детским ТБ, в том числе обследование контактных лиц и исходы лечения.
- ВОЗ и ее партнеры облегчают доступ к диагностическим средствам для детей, поощряя их внедрение и использование.
- ВОЗ и ее партнеры помогают странам в организации проверки на лекарственно-устойчивые формы туберкулеза пациентов с впервые выявленным ТБ, включая подростков и детей всех возрастов.
- Глобальная служба обеспечения противотуберкулезными препаратами (GDF) предоставляет странам руководство по переходу на новые режимы дозирования и схемы лечения, удовлетворяя их потребность в препаратах для противотуберкулезного лечения и профилактической терапии у детей.
- ВОЗ и ее партнеры помогают странам в финансировании, планировании, а также внедрении и оценке эффективности деятельности, направленной на борьбу с ТБ.

### 8.3 ДАЛЬНЕЙШИЕ ШАГИ НА ГОСУДАРСТВЕННОМ УРОВНЕ

#### *Работа НПТ на государственном уровне*

- Разработка национальных руководств по борьбе с детским туберкулезом, которые выступают либо в качестве одного из разделов руководств НПТ, либо как отдельное руководство, в привязке к программе «Интегрированное ведение болезней детского возраста» и их перевод на соответствующие языки при необходимости.
- Создание в рамках НПТ рабочей группы по детскому ТБ, в состав которой должны войти специалисты-фтизиатры (детские) местного и государственного уровней, а также работники НПТ.
- Анализ данных наблюдений для воздействия на особые условия внедрения и оценки специфических видов деятельности.

- Проведение собраний заинтересованных групп (включая профессиональные объединения) для того, чтобы:
  - проанализировать возможности внедрения руководств на государственном и региональном уровне;
  - выявить и оценить факторы, которые могут способствовать или препятствовать успешному внедрению руководств;
  - разработать и утвердить национальные (или региональные) стратегии.
- Разработка плана внедрения рекомендаций и анализа эффективности их внедрения, включая:
- Разработку информационного плана, включающего инструктаж ответственных лиц из Министерства здравоохранения, профессиональных объединений и организаций-спонсоров, которые должны будут обеспечить передачу необходимой информации работникам здравоохранения, партнерам из местных сообществ, предоставляющим помощь больным ТБ, и местному населению.
- Поддержку совместных мероприятий в области ТБ/ВИЧ, а также их интеграция в здравоохранение материнства и детства.

### **Регистрация и отчетность**

Подробная регистрация и отчетность по всем случаям ТБ (и ВИЧ) имеет критическое значение для усовершенствования эпидемиологического надзора, оценки влияния оперативных мер и содействия планированию и организации педиатрической службы. Регистрация и отчетность также важны для определения потребности в технической поддержке и поставках лекарственных препаратов и определении требований к персоналу. Таким образом, дети с ТБ всегда должны включаться в систему плановой регистрации и отчетности НПТ.

#### **■ Рекомендация 28**

**Следует вести учет всех детей, проходящих курс лечения в связи с ТБ и составлять отчеты по НПТ в одной или двух возрастных группах (0-4 лет и 5-14 лет)**

(Уровень этой рекомендации не оценивался: она основана на принципах надлежащей клинической практики)

Источники:

*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371)

*Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision.* Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2)

*Примечание:* Возраст ребенка имеет существенное значение, так как, согласно требованиям ВОЗ, детей регистрируют в двух возрастных группах:

- 0-4 лет (до 4 лет и 11 месяцев)
- 5-14 лет.

Определения случаев заболевания ТБ и исходов лечения перечислены в Приложении 2.

Следует в обязательном порядке сообщать в НПТ обо всех выявленных случаях ТБ у детей, регистрировать их и указывать исход лечения (1). Все дети, которые начали получать лечение

по поводу ТБ, должны быть внесены в реестр больных ТБ, составляемый отдельно по каждому медицинскому учреждению. Все графы регистрационной карточки ребенка должны быть заполнены, включая возраст, форму ТБ, ВИЧ-статус и прием ПТК и АРТ у ВИЧ-положительного ребенка.

Оценка исходов лечения методом когортного анализа является ценным показателем качества программы лечения детей с ТБ. В табл. 11 представлены примеры показателей для плановой отчетности в рамках НПТ и отмечается их значимость для оценки эффективности программы.

**Таблица 11. Примеры показателей для плановой отчетности в рамках НПТ**

Показатель	Значимость
Удельный вес случаев детского ТБ среди всех случаев ТБ	Может свидетельствовать о завышении или занижении показателей отчетности по случаям ТБ у детей
Удельный вес случаев ТБ среди детей 0-4 лет	Может свидетельствовать о неэффективности диагностики или недостаточности данных о случаях ТБ у детей
Удельный вес случаев легочного и внелегочного ТБ у детей	Может свидетельствовать о гипердиагностике или недостаточной диагностике легочного и внелегочного ТБ
Удельный вес детей, закончивших курс лечения, или излеченных	Демонстрирует качество работы НПТ по борьбе с ТБ у детей
Удельный вес детей с миллиарным ТБ или туберкулезным менингитом	Должен быть низким в районах с широким распространением иммунизации вакциной БЦЖ
Удельный вес детей с ТБ, которым сделали анализ на ВИЧ	Качество медицинской помощи
Удельный вес обследованных контактных лиц детского возраста	Степень внедрения программ обследования контактных лиц

В дополнение к регистрации в местном реестре больных ТБ, важно вести учетные записи медицинского учреждения и включать в них информацию о скрининге на ТБ, результатах и проводимой терапии (в том числе профилактической).<sup>1</sup> Это способствует непрерывности оказания медицинской помощи и коммуникации между лечебными учреждениями. Дети также должны быть включены в комплекс интегрированных услуг по профилактике и лечению ТБ/ВИЧ. Важно установить и поддерживать связи между службами оказания медицинской помощи больным ТБ и ВИЧ-инфицированным, службами регистрации и отчетности по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным и условиям лечения. Регистрационные документы по АРТ должны включать записи, касающиеся ПТИ, ПТК и скрининга на ТБ.

Следует поощрять использование реестра скрининга контактных лиц, как предложено в главе 5. Существенные показатели, которые должен учитывать скрининг, включают количество обследованных детей, наличие симптомов, характерных для ТБ, возраст и ВИЧ-статус контактных лиц, а также тип терапии, которую ребенок получал (ПТИ или противотуберкулезное лечение). Соотношение количества больных легочным ТБ с положительным результатом посева мокроты и количества обследованных ВИЧ-инфицированных детей или детей возрастом ≤ 5 лет может использоваться как показатель эффективности отслеживания контактных лиц.

Обо всех нежелательных явлениях, связанных с введением вакцины БЦЖ, следует сообщать в Расширенную программу иммунизации ВОЗ (в большинстве стран).

### **Специальное обучение и анализ эффективности работы служб**

Обучение работников службы здравоохранения частного и государственного сектора и надзор за их работой нужны для того, чтобы увеличить выявляемость случаев ТБ у детей; усовершенствовать лечение ТБ у детей, распространить скрининг контактных лиц детского

<sup>1</sup> Медицинская карта ребенка. В ней содержатся сведения о ранее перенесенных заболеваниях, прививочная карта, показатели умственного и физического развития ребенка, а также прибавки роста и веса.

возраста и профилактическую терапию среди детей; а также усовершенствовать систему регистрации и отчетности, что сделает доступной более качественную информацию для мониторинга изменений в работе служб здравоохранения.

Обучение – это важнейший инструмент, помогающий исправить существующие обширные расхождения между стратегией и практикой лечения ТБ. ВОЗ разработала и испытала в действии информационные и аналитические инструменты, которые согласованы с настоящим пересмотренным руководством и доступны бесплатно онлайн по адресу [www.who.int/tb/challenges/children/en/](http://www.who.int/tb/challenges/children/en/).

Важнейшие цели специального обучения:

- увеличить выявляемость случаев детского ТБ в районе;
- усовершенствовать диагностику и лечение ТБ у детей;
- распространить внедрение практики контактного скрининга и профилактической терапии среди детей;
- предоставлять точные данные по детскому ТБ для НПТ с целью контроля и анализа эффективности.

Специальное обучение посвящено работе с тремя наиболее распространенными вариантами:

- ребенок с подозрением на ТБ;
- ребенок, проходивший лечение по поводу ТБ;
- ребенок, находившийся в тесном контакте с больным ТБ.

НПТ должна приспособить программы обучения борьбе с детским ТБ для следующих целевых аудиторий:

- работники службы здравоохранения, оказывающие помощь детям на первом и втором уровнях медицинской помощи;
- работники службы здравоохранения, оказывающие помощь взрослым больным ТБ;
- работники службы здравоохранения, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированным детям и матерям;
- медико-санитарные работники и волонтеры, а также группы поддержки (занимающиеся отслеживанием контактных лиц).

## **8.4 ИНТЕГРИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ**

Зачастую дети с ТБ проходят лечение не в специальных туберкулезных диспансерах, а в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным детям, в том числе, в центрах охраны здоровья матери и ребенка и центрах ВИЧ/СПИДа. Обеспечение интегрированного подхода к лечению является важным шагом, направленным на усовершенствование профилактики и лечения ТБ.

### ***Роли и обязанности работников службы здравоохранения на разных этапах оказания медицинской помощи***

Работники службы здравоохранения на всех этапах оказания медицинской помощи (включая персонал, оказывающий первичную медико-санитарную помощь, врачей общей практики и педиатров в государственных и частных медицинских учреждениях) играют существенную роль в обеспечении согласованной и комплексной медицинской помощи детям, больным ТБ или находящимся в контакте с больным ТБ, а также несут за нее ответственность. Работники службы здравоохранения на всех уровнях должны быть осведомлены о своих обязанностях по регистрации в НПТ всех детей, проходящих лечение по поводу ТБ.

На вставке 3 представлены примеры задач, которые ставятся перед работниками здравоохранения на разных этапах оказания медицинской помощи

### **Вставка 3. Задачи, которые ставятся перед работниками здравоохранения на разных этапах оказания медицинской помощи**

#### **Первичная медицинская помощь**

- Выявить детей с симптомами и признаками, характерными для ТБ, а также лиц, контактировавших с впервые выявленным инфекционно опасным больным ТБ (к последним относятся, как правило, взрослые с легочным туберкулезом и положительным результатом анализа мокроты на КУМ)
- В случае необходимости направить больного ребенка в медицинское учреждение второго уровня
- Организовать лечение или направление ребенка согласно руководствам НПТ
- Выявить контактных лиц детского возраста без симптомов ТБ, которым нужно назначить ПТИ
- Организовать контроль состояния детей, проходящих противотуберкулезное лечение или ПТИ
- В случае неудачи лечения отправить больного на следующий уровень
- Обеспечить консультацию и анализы на ВИЧ-инфекцию
- Организовать контроль лечения ВИЧ-инфицированных детей
- Организовать подход к медицинской помощи, ориентированный на участие семьи, в том числе лечебное питание для больного ребенка
- Выявить источник инфекции и произвести скрининг лиц, находившихся в тесном контакте с ним, на предмет обнаружения детей с ТБ
- Обеспечить регистрацию всех детей, проходящих курс лечения в связи с ТБ, в районном учреждении НПТ

#### **Второй уровень оказания медицинской помощи**

- Поставить диагноз ТБ или выявить инфицированность *M. tuberculosis*
- Начать терапию ТБ и ВИЧ по показаниям
- Выявить источник инфекции и произвести скрининг лиц, находившихся в тесном контакте с ним, на предмет обнаружения детей с ТБ
- Обеспечить регистрацию всех детей, проходящих курс лечения в связи с ТБ, в районном учреждении НПТ
- Отправить ребенка обратно на первый уровень и/или к соответствующему медработнику для обеспечения непрерывного лечения и контроля
- Обеспечить при необходимости лечение в стационаре, в том числе организовать лечебное питание
- Устранить распространенные побочные эффекты
- В случае тяжелого или осложненного ТБ отправить ребенка на третий уровень медицинской помощи
- В случае невозможности постановки точного диагноза отправить ребенка на третий уровень медицинской помощи
- В случае неудачи лечения отправить ребенка на третий уровень медицинской помощи
- В случае подозрения на ЛУ-ТБ и МЛУ-ТБ отправить ребенка на третий уровень медицинской помощи

#### **Третий уровень оказания медицинской помощи**

- Диагностировать осложненную форму ТБ, включая большинство случаев диссеминированного ТБ, туберкулезный менингит и МЛУ-ТБ у детей.
- Выявить источник инфекции и произвести скрининг лиц, находившихся в тесном контакте с ним, на предмет обнаружения детей с ТБ
- Согласовать с НПТ лечение осложненных случаев ТБ
- Обеспечить регистрацию всех детей, проходящих курс лечения в связи с ТБ в районном учреждении НПТ
- Отправить ребенка обратно на первый или второй уровень и/или к соответствующему работнику здравоохранения для обеспечения непрерывного лечения и контроля

## **8.5 ИНТЕГРИРОВАННЫЙ И ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА УЧАСТИЕ СЕМЬИ ПОДХОД К БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ**

### ***ТБ беременных и ведение новорожденных, чьи матери страдают туберкулезом***

Беременность связана с повышенным риском развития ТБ у инфицированной женщины, в особенности на третьем триместре и в раннем постнатальном периоде. Бремя материнского туберкулеза и ТБ беременных существенно увеличилось после начала пандемии ВИЧ (2): туберкулез диагностируют примерно у 2% ВИЧ-инфицированных беременных женщин. ТБ является одной из главных причин материнской смертности в районах, эндемичных по ТБ/ВИЧ.

Среди новорожденных детей, чьи матери страдают ТБ и ТБ/ВИЧ повышен риск:

- инфицирования и заболевания ТБ;
- вертикальной передачи ВИЧ-инфекции;
- преждевременного появления на свет и недостаточного веса при рождении;
- перинатальной и младенческой смертности;
- сиротства.

### ***Лечение туберкулеза при беременности***

Симптомы, появляющиеся у беременных, больных ТБ, ничем не отличаются от симптомов у небеременных. Чаще всего встречается легочная форма ТБ. Диссеминированный ТБ развивается у 5-10% беременных, больных ТБ. Эта форма особенно опасна в отношении развития врожденного туберкулеза у ребенка (2). В районах, эндемичных по ТБ/ВИЧ, всем беременным женщинам нужно проводить скрининг на предмет симптомов ТБ. Настолько же важно делать анализ на ВИЧ всем беременным женщинам с подозрением на ТБ.

Туберкулез у матери повышает риск вертикальной передачи ВИЧ (от матери к ребенку) (3). Если диагноз ТБ поставлен, следует немедленно начинать лечение, чтобы предотвратить передачу инфекции и улучшить исход лечения. Беременность не влияет на подбор схемы лечения ТБ у женщины (за исключением стрептомицина, который не рекомендуется использовать в терапии беременных) (6).

ВИЧ-положительные беременные женщины с ТБ получают АРТ согласно руководствам ВОЗ (7).

### ***Врожденный туберкулез и ТБ новорожденных***

Врожденный ТБ развивается у ребенка в утробе матери, передаваясь гематогенным путем через пупочные сосуды или во время родов путем аспирации или заглатывания амниотической жидкости или цервикально-вагинального секрета. Врожденный туберкулез обычно проявляется в течение первых 3 недель жизни и смертность от него высока.

Туберкулез новорожденных развивается после рождения вследствие заражения от инфекционно опасного больного ТБ, – обычно это мать, но иногда и кто-то другой из близко контактирующих с ребенком людей.

Зачастую трудно отличить врожденный туберкулез и туберкулез новорожденных, однако ведут таких больных одинаково. Обе формы далее будут здесь называться туберкулезом

новорожденных. У новорожденного, подвергшегося воздействию туберкулезной инфекции, могут проявляться или не проявляться симптомы болезни.

Симптомы туберкулеза новорожденных, как правило, неспецифичны и включают сонливость, лихорадку, слабое сосание, маленький вес при рождении и недобор веса. Клинические признаки также неспецифичны и могут включать респираторный дистресс-синдром, неразрешающуюся пневмонию, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, вздутие живота с асцитом или клиническую картину «неонатального сепсиса» при диссеминированном ТБ.

Диагноз ТБ следует включить в дифференциальную диагностику хронической неонатальной инфекции со слабым ответом на антибактериальную терапию, врожденными инфекциями и атипичной пневмонией. Наиболее важным признаком, свидетельствующим в пользу диагноза ТБ новорожденных, являются признаки ТБ или ВИЧ у матери в анамнезе. Критически значимые пункты включают неразрешающуюся пневмонию, противотуберкулезное лечение в прошлом, контакт с больным ТБ и недавнее начало противотуберкулезной терапии (8).

### ***Ведение новорожденного, не проявляющего симптомов ТБ, но подвергшегося контакту с туберкулезной инфекцией (переданной от матери)***

Следует исключить заболевание ТБ у новорожденного, рожденного от матери с подтвержденным или предполагаемым диагнозом ТБ. Следует оценить инфекционную опасность матери и лекарственную чувствительность штамма. Кроме случаев МЛУ-ТБ (или подозрения на него) нет необходимости разлучать ребенка с матерью. Также нет необходимости прекращать грудное вскармливание (3, 4). Не следует иммунизировать ребенка, подвергшегося воздействию туберкулезной инфекции, вакциной БЦЖ в ходе скрининга на туберкулез или латентную ТБ-инфекцию. Основной причиной этого является то, что БЦЖ влияет на интерпретацию результатов ТКП, снижая эффективность этой диагностической методики. Более того, как уже было сказано в главе 5, не следует вводить вакцину БЦЖ новорожденным или грудным детям с положительным ВИЧ-статусом.

Новорожденные, не проявляющие симптомов ТБ, но рожденные от матерей с подтвержденным или предполагаемым диагнозом туберкулеза, должны получать изониазид (10 мг/кг) ежедневно в течение 6 месяцев после исключения активного ТБ (9, 10). Следует регулярно контролировать их состояние, чтобы удостовериться, что заболевание не развилось.

Если по истечении 6 месяцев ребенок не проявляет симптомов ТБ, терапию изониазидом прекращают и проводят ТКП. Вакцину БЦЖ вводят, как правило, через 2 недели, если ТКП остается отрицательной и ребенок не ВИЧ-инфицирован.

Если мать не представляет инфекционной опасности, ребенку следует провести скрининг на ТБ. Если нет никаких проявлений активного ТБ, следует регулярно контролировать состояние ребенка, чтобы удостовериться, что заболевание не развилось. Также следует рассмотреть возможность назначения ПТИ.

Если диагноз ТБ подтвержден или у ребенка появились клинические признаки ТБ, следует начать лечение под наблюдением специалиста.

Новорожденных, у матерей которых обнаружен МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ, следует направить к местному специалисту по лечению этой сложной патологии. Для снижения вероятности передачи ТБ от матери к ребенку, нужно соблюдать меры инфекционного контроля (носить маску).

## **Лечение ТБ у новорожденных**

Лечение врожденного туберкулеза и ТБ новорожденных должно осуществляться специалистом, имеющим опыт в лечении ТБ у детей. Следует провести полное обследование матери и ребенка. Для подтверждения диагноза ТБ у новорожденного следует провести бактериологическую диагностику всех соответствующих мазков и сделать рентгенографию ОГК. При подозрении на ТБ лечение следует начинать незамедлительно, параллельно с ожиданием результатов бактериологической диагностики, так как у новорожденных ТБ развивается быстро. Используются стандартные схемы лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого ТБ, рекомендованные ВОЗ, – см. главы 4 и 7. При дозировании препаратов следует учитывать массу тела ребенка и прибавку в весе, которая у детей первых месяцев жизни может происходить очень быстро. В настоящее время данные фармакокинетики, на основании которых разрабатываются режимы дозирования противотуберкулезных препаратов для новорожденных (в особенности недоношенных), весьма ограничены.

Хороший ответ на терапию выражается в улучшении аппетита, прибавке в весе и положительной рентгенологической динамике процесса. Грудное вскармливание рекомендуется независимо от ТБ-статуса матери. Риск передачи ТБ-инфекции через грудное молоко пренебрежимо мал и, хотя большинство противотуберкулезных препаратов в малом количестве присутствуют в грудном молоке, данных, свидетельствующих о том, что естественное вскармливание вызывает лекарственную устойчивость, нет. Не рекомендуется разлучать ребенка с матерью, особенно в условиях нехватки ресурсов, где грудное вскармливание может быть критичным в отношении выживания ребенка. Однако, если ТБ заподозрили или подтвердили у матери ребенка с острым заболеванием (находящимся в стационаре), следует как можно скорее изолировать мать и ребенка от других новорожденных в неонатологическом отделении, чтобы предотвратить заражение последних.

## **Интеграция медицинской помощи матерям и детям с ТБ и ВИЧ-инфекцией**

Национальные программы борьбы с туберкулезом, в особенности, в районах с высоким бременем ТБ и ВИЧ, должны контактировать со службами охраны материнства и детства, чтобы обеспечить выдвижение на первый план профилактики, диагностики и лечения туберкулеза.

В табл. 12 перечислены основные рекомендуемые меры профилактики и лечения туберкулеза, направленные на предотвращение воздействия ТБ на здоровье матери и ребенка.

**Таблица 12. Основные рекомендуемые меры профилактики и лечения туберкулеза, направленные на предотвращение воздействия ТБ на здоровье матери и ребенка.<sup>a</sup>**

#### **Комплексное управление службами охраны материнства и детства**

- Включает профилактику, диагностику и лечение ТБ как основной компонент комплексного управления службами охраны материнства и детства
- Профилактика, диагностика и лечение ТБ должны быть включены в ряд основных процедур, проводимых на всех стадиях беременности, а также послеродового периода, в особенности в районах с высокой распространенностью ТБ и ВИЧ-инфекции.

#### **Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку**

- При каждом посещении медработником беременной женщины с ВИЧ-инфекцией следует обследовать ее (по алгоритму скрининга, основанного на оценке симптомов) и, в зависимости от результатов, либо назначить ей ПТИ, либо отправить на дообследование по поводу ТБ.
- Способствовать внедрению комплексной системы мониторинга ВИЧ (до и после начала АРТ), ПП МР и туберкулеза, рекомендованной ВОЗ, ЮНИСЕФ и Глобальным фондом по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией (GFATM) со стандартизованными показателями.
- Службы интегрированного ведения болезней детского возраста (ИВБДВ) должны усилить профилактику, выявление, диагностику и лечение детей младше 5 лет.

#### **Службы планирования семьи и лечения бесплодия**

- Включить меры по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза в услуги служб планирования семьи и лечения бесплодия.
- В случае невозможности интеграции противотуберкулезных мер, внедрить эффективные механизмы направления больных в соответствующие учреждения.

#### **Действия в рамках программ по борьбе с туберкулезом и ВИЧ**

- Усовершенствовать регистрацию и отчетность по туберкулезу с учетом возраста и пола пациентов.
- Содействовать использованию электронных систем регистрации и отчетности по случаям ТБ, а также мобильных телефонов и других электронных средств связи и обработки данных.

<sup>a</sup> Воспроизводится с любезного разрешения издателя (источник 11).

### **Поддержка пациента и семьи при лечении детей с ТБ**

В случае, если ребенку ставят диагноз ТБ, его следует также обследовать на ВИЧ-инфекцию (если ВИЧ-статус неизвестен). Во многих районах диагнозу ТБ и/или ВИЧ сопутствуют дискриминация и предрассудки. Это увеличивает бремя, которое ложится на семью, заботящуюся о ребенке с ТБ или ТБ/ВИЧ, на протяжении болезни и в случае смерти последнего.

Суть семейно-ориентированного подхода к оказанию медицинской помощи заключается в том, что непрерывная цепочка оказания медицинской помощи строится вокруг семьи, а не вокруг отдельного больного. При таком подходе для удовлетворения потребностей всех членов семьи требуется привлечение специалистов разных профилей. Основные принципы непрерывности лечения (12) включают:

- интеграцию профилактики и лечения для создания комплексной, целостной системы лечения ТБ и ТБ/ВИЧ;
- обеспечение лечения и диагностики без дискриминации и осуждения больных;
- обеспечение конфиденциальности и соблюдение базовых прав человека;
- предоставление врачебной и доврачебной помощи, а также помощи на дому с целью облегчения симптомов ТБ и ВИЧ, предотвращения развития оппортунистических инфекций;

- предоставление консультативной помощи и психологической поддержки;
- мобилизацию общественных ресурсов для обеспечения комплексной, целостной и экономически эффективной помощи;
- обеспечение обучения, руководства и поддержки персонала и волонтеров.

### **Ребенок в роли «индексного» случая ТБ или ВИЧ-инфекции**

Когда диагноз ТБ ставят ребенку, в семье зачастую можно найти других больных ТБ, которые также могут требовать дальнейшего обследования. Если у ребенка обнаруживают ВИЧ-инфекцию, мать оказывается ВИЧ-положительной почти наверняка, а отец и другие дети – с некоторой долей вероятности. Родителям, братьям и сестрам ребенка с ТБ (и ТБ/ВИЧ) следует порекомендовать обследоваться на ТБ (и ВИЧ).

### **Поддержка семьи**

Работник службы здравоохранения должен оценить, какую долю помощи может предоставить семья, а какую следует обеспечить из других источников. Для этого нужно выяснить следующее:

- что семья знает о туберкулезе;
- признает ли семья, что ребенок страдает ТБ (ВИЧ-инфекцией);
- каково состояние здоровья и психологическое состояние родителей;
- способны ли родители материально обеспечить ребенка;
- есть ли люди, способные оказать поддержку семье, а также каковы их возраст и состояние здоровья;
- обладают ли эти люди желанием и возможностью помогать заботиться о ребенке;
- какие социальные услуги доступны семье по месту жительства.

С практической точки зрения, поддержка семьи, в которой есть ребенок, больной ТБ, должна включать:

- Психологическую поддержку членов семьи, которые узнали о положительных результатах обследования своего ребенка на ТБ. В том числе, следует предоставить семье время и возможность задавать любые вопросы, касающиеся диагноза и лечения заболевания.
- Помощь семье в понимании диагноза ТБ у их ребенка, путем предоставления информации и образовательных материалов о лечении туберкулеза, в том числе, о:
  - противотуберкулезной терапии, которую будет получать их ребенок;
  - частоте приема препаратов и продолжительности лечения;
  - доступных медицинских услугах терапии ТБ (и ВИЧ);
  - обязанностях семьи в отношении поддержки непрерывности лечения;
  - составлении расписания клинического контроля;
  - простейших мерах инфекционного контроля в домашних условиях;
  - планировании возвращения в школу.
- Поддержку и помощь в решении проблем детей старшего возраста и подростков с ТБ и ТБ/ВИЧ.

- Направление других членов семьи, в особенности братьев, сестер и других близко контактировавших с больным лиц на скрининг по поводу ТБ.
- Предоставление ПТИ по показаниям.
- Направление на ПТК и АРТ по показаниям.
- Консультирование по поводу специального питания для детей грудного и младшего возраста и других вовлеченных членов семьи.
- Работники лечебно-профилактических учреждений должны записать на прием в вышеупомянутые медицинские и социальные службы больных и членов их семей до того, как они покинут ЛПУ.

### Социальная поддержка

Традиционный подход к лечению ТБ у детей заключается в специализированном лечении, предоставляемом медицинскими учреждениями. Однако не все больные туберкулезом требуют обследования и лечения в больнице. Децентрализация медицинской помощи и перенос ее на местный уровень путем интеграции семейных и детских служб, в случае возможности и уместности такого подхода, имеет следующие преимущества:

- Все члены семьи могут получить медицинскую помощь по поводу ТБ в одном и том же месте и в одно и то же время.
- Оказание помощи в месте, находящемся ближе к дому, экономит время и деньги.
- Формируется непрерывная цепочка оказания помощи между домом пациента, местной социальной службой и местным медицинским учреждением.
- Увеличивается социальная поддержка, что способствует повышению приверженности лечению и может стать решающим средством преодоления препятствий к продолжительному лечению, в том числе соблюдения режима приема препаратов, расходов на транспорт и потери зарплаты во время болезни и посещений больницы (13).

Также важно подключать к работе местные школы, рассказывая учителям и другому персоналу о потребностях детей с ТБ/ВИЧ, необходимости частых визитов в больницу и важности регулярного приема препаратов. Это поможет снизить уровень дискриминации больных детей в школах. Кроме того, поскольку не все дети имеют возможность посещать школу, можно подключить к работе по поддержке детей с ТБ и их семей религиозные организации и другие влиятельные общественные образования.

### Ссылки

1. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision*. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2).
2. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2009, 14:234-240.
3. Pillay T et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV co-infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8:59-69.
4. Gupta A et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Disease*, 2007, 45:241-249.
5. Gupta A et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:358-363.
6. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2009.420).

7. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2013.
8. Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Human Development*, 2008, 84(12):795-769.
9. Palacios E et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clinical Infectious Disease*, 2009, 48:1413-1419.
10. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
11. Getahun H et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *Journal of Infectious Diseases*, 2012, 205(Suppl. 2):S216-S217.
12. *Factsheets on HIV/AIDS for nurses and midwives. Fact sheet 13: Continuum of Care*. Geneva, World Health Organization, 2000 ([http://data.unaids.org/publications/External-Documents/who\\_factsheets\\_nurses-midwives\\_en.pdf](http://data.unaids.org/publications/External-Documents/who_factsheets_nurses-midwives_en.pdf), accessed 15 October 2013).
13. *Scale up of HIV-related prevention, diagnosis, care and treatment for infants and children: a programming framework*. Geneva, World Health Organization and UNICEF, 2008.

## 9. ПРЕДЛОЖЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 9.1 СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВЫ

Несмотря на то, что ТБ часто встречается у детей, исследований в этой области проводится недостаточно. В действительности, детей редко включают в такие исследования.

Во время разработки этого (второго) издания «Руководства по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом», выяснилось, что данных для обоснования рекомендаций по каждому аспекту ведения детей с ТБ и детей, живущих в семьях, где есть больной ТБ, недостаточно. Вследствие этого, координационная группа и Комиссия, работавшие над созданием настоящего руководства, составили список приоритетных направлений исследований, по результатам которых этот документ может быть пересмотрен в дальнейшем. Он задумывался не как всеобъемлющий список необходимых исследований, а в качестве дополнения к текущим исследовательским задачам по детскому ТБ, опубликованным ВОЗ в 2007 и 2011 году (1, 2). Приоритетные направления исследований также освещаются в «Плане действий по борьбе с детским туберкулезом» (The Childhood TB roadmap) (3).

В этой главе выделены и собраны важнейшие исследовательские приоритеты, определенные всеми участниками разработки настоящего руководства (см. раздел «Выражение признательности»).

### 9.2 ПРЕДЛОЖЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### *Диагностика туберкулеза у детей*

- Использование новейших методов диагностики у детей, включая детей младшего возраста, детей с недостаточностью питания, ВИЧ-инфицированных и детей с МЛУ-ТБ.
- Определение наиболее эффективных (и экономичных) стратегий внедрения используемых в настоящее время и перспективных методов диагностики.
- Новые, повышающие диагностическую эффективность методы забора образцов для исследований, в том числе не из респираторного тракта.
- Использование новых методов диагностики, которые позволяют исследовать образцы не из респираторного тракта.
- Оценка и наиболее эффективное использование диагностических алгоритмов в различных эпидемиологических условиях.

#### *Лечение туберкулеза у детей*

- Исследования фармакокинетики для определения оптимальных доз новых противотуберкулезных препаратов и препаратов второй линии, в том числе у ВИЧ-инфицированных детей и, в особенности, у детей до 2 лет.
- Исследования фармакокинетики для определения оптимальных доз противотуберкулезных препаратов у новорожденных, в том числе недоношенных и детей на первой неделе жизни.
- Клинические исследования, определяющие эффективность и безопасность новых схем лечения ТБ у детей.

- Определение оптимальной длительности противотуберкулезной терапии при различных формах ТБ, в том числе у ВИЧ-инфицированных детей.
- Клинические исследования, определяющие оптимальные схемы и продолжительность лечения для детей с лекарственно-устойчивым ТБ, включая туберкулез с моноустойчивостью к изониазиду и МЛУ-ТБ.
- Оценка влияния кратности приема препаратов (напр., ежедневный прием против интермиттирующей схемы приема препаратов).
- Включение подростков в клинические исследования.
- Включение детей в IV фазу исследования новых препаратов.

### **Профилактика туберкулеза у детей**

#### *БЦЖ*

- Оценка риска развития БЦЖ-инфекции у ВИЧ-инфицированного грудного ребенка, получающего «раннюю» АРТ.
- Проспективные исследования заболеваемости и лечения БЦЖ-ВСВИ.

#### *Обследование и ведение контактных лиц*

- Разработка и оценка эффективных стратегий профилактической терапии для детей, контактировавших с больными лекарственно-устойчивым ТБ.
- Оценка эффективности механизмов скрининга, основанного на симптомах, в обследовании контактных лиц детского возраста (ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных).
- Оценка безопасности, эффективности и оптимальной продолжительности новых схем профилактической терапии у детей, включая оценку соразмерности стоимости и положительного эффекта.
- Выявление факторов, препятствующих процессу отслеживания контактов, конечной целью которого является масштабное внедрение ПТИ.
- Выбор стратегий усиления приверженности лечению среди детей.
- Определение рисков развития лекарственно-устойчивых форм заболевания среди детей, получающих профилактическую терапию.

#### *Инфекционный контроль*

- Специфические педиатрические вопросы; контакт с родителями/опекунами, у которых обнаружен лекарственно-устойчивый ТБ.
- Практические задачи инфекционного контроля, напр., продолжительность лечения до момента, когда ребенок может возвращаться в школу без риска заразить окружающих (для лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого ТБ).

### **Регистрация и отчетность при ведении детей**

- Оптимизировать использование данных об исходах лечения ТБ, собираемых в плановом порядке.
- Ведение контактных лиц детского возраста и отчетность по ним.

- Существующие препятствия в отчетности по детям, включая те, которые связаны с частным сектором здравоохранения.
- Отчетность по случаям лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей, их исходам и нежелательным явлениям в процессе лечения.

### **Интегрированное лечение и усовершенствование качества оказания медицинской помощи**

- Разработка показателей качества оказания медицинской помощи.
- Выявление факторов, препятствующих доступу к медицинской помощи и интегрированным услугам.
- Разработка и оценка моделей интегрированного лечения, в особенности в сфере охраны здоровья матери и ребенка.
- Оценка наличия у семей доступа к службам интегрированной поддержки.
- Разработка и оценка моделей интеграции лечебного питания в программы по борьбе с ТБ и ВИЧ.
- Исследование экономической эффективности интегрированной программы лечебного питания.

### **Ссылки**

1. *A research agenda for childhood tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2007.
2. *Priorities in operational research to improve tuberculosis care and control*. Geneva, World Health Organization, 2011.
3. *Roadmap for childhood tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2013.



## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

# КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И ДОВОДОВ, ПОЛОЖЕННЫХ В ОСНОВУ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### ВВЕДЕНИЕ

При содействии группы по подготовке настоящего руководства («Комиссия») ВОЗ составила список рекомендаций, относящихся к борьбе с ТБ у детей, включая рекомендации, которые были разработаны после выхода первого издания руководства в 2006 году.

По каждой теме, имеющей отношение к рекомендациям, был произведен систематический обзор литературных источников. Полученные данные были объединены в виде таблицы, доступной на сайте ВОЗ [www.who.int/tb/challenges/children/en/](http://www.who.int/tb/challenges/children/en/).

Все новые доказательства, имеющие отношение к какой-либо рекомендации, систематизируются, с описанием положительных и отрицательных эффектов и других особенностей, принятых во внимание в процессе пересмотра рекомендаций и их оценки (см. ниже определения степеней настоятельности рекомендаций).

Новые данные показали, что существующие рекомендации все еще релевантны.

Заключительные решения перечислены в кратком содержании. В этом приложении представлена более детальная информация о принятых во внимание доказательствах и обсуждении, которое имело место во время встречи Комиссии в июле 2012 года. В случае малой достоверности или недостаточности данных, были предложены направления дальнейших исследований (см. главу 9).

При использовании метода оценки GRADE, степень доказательности данных определяется уровнем уверенности в том, что прогнозируемые эффекты, описанные в литературе, не отличаются от реальных эффектов исследуемого вмешательства. Оценка прогноза эффекта исследуемого вмешательства зависит от уровня уверенности в этом прогнозе. Чем выше доказательность данных, тем больше оснований для выработки настоятельной рекомендации. Однако решение о степени настоятельности рекомендации зависит и от других факторов.

В профилях GRADE используются следующие уровни оценки степени доказательности:

<i>Высокая</i>	Вероятность того, что дальнейшие исследования повлияют на уверенность в прогнозе крайне мала.
<i>Средняя</i>	Есть вероятность того, что дальнейшие исследования существенно повлияют на уверенность в прогнозе.
<i>Низкая</i>	Есть большая вероятность того, что дальнейшие исследования существенно повлияют на уверенность в прогнозе и изменят его полностью.
<i>Очень низкая</i>	Нет никакой уверенности в прогнозе относительно эффекта

Степень настоятельности рекомендаций (включая те, которые были взяты из других документов, одобренных Комитетом по пересмотру руководств ВОЗ) определяется следующим образом:

Настоятельная	Комиссия уверена, что желаемый положительный эффект от следования этой рекомендации перевешивает нежелательные последствия.
Условная	Комиссия пришла к выводу, что желаемый положительный эффект от следования этой рекомендации, вероятно, перевесит нежелательные последствия. Однако, <ul style="list-style-type: none"> <li>– доказательств, подтверждающих рекомендацию недостаточно; или</li> <li>– рекомендация применима только по отношению к специфической группе населения или району; или</li> <li>– есть вероятность того, что новые данные изменят соотношение вероятности риска и положительного эффекта от следования рекомендации; или</li> <li>– не во всех районах положительный эффект соотносим с затратами или потребностями в ресурсах;</li> </ul>

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И ДОВОДОВ, ЛЕЖАЩИХ В ОСНОВЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

### Диагностика туберкулеза у детей (глава 3)

#### Хpert MTB/RIF

##### Источник данных для рекомендации

*Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous For the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.*

##### Сводный обзор последних данных

Комиссия провела оценку рекомендаций ВОЗ 2011 года и более новой информации по теме (опубликованной в июле 2012 года). Комиссия признала, что данные об использовании метода Хpert MTB/RIF у детей начинают появляться (и будут появляться в дальнейшем). Принятые во внимание недавно опубликованные данные оказались обнадеживающими. Среди них было 4 исследования, в которых метод Хpert сравнивали с бактериологическим посевом образцов мокроты на жидкие среды. Все исследования проводились в районах с высоким бременем ТБ. Два из них – на одной и той же группе пациентов. Данные исследования образцов не из респираторного тракта (у детей) практически отсутствовали (хотя Комиссия знала, что такого рода исследования проводятся). На настоящий момент, данные, полученные в исследованиях на детях, показывают, что метод Хpert MTB/RIF имеет гораздо более высокую чувствительность, чем микроскопическое исследование мокроты. Использование двух образцов повышает чувствительность, хотя одновременно увеличивает стоимость исследования. Степень чувствительности и специфичность в сравнении с посевом на *M. tuberculosis*, а также скорость получения результата (особенно важно в случае МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированного ТБ) аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях на взрослых пациентах.

##### Решение Комиссии

На момент собрания Комиссии (в июле 2012 года) было известно, что ВОЗ предприняла три систематических обзора научных статей с целью пересмотра Программного руководства 2011 года по использованию метода Хpert MTB/RIF в диагностике заболевания ТБ и определении устойчивости к рифампицину при легочной и внелегочной форме, а также туберкулеза у детей. Вследствие этого, Комиссия посоветовала ВОЗ использовать новейшие рекомендации, утвержденные Комитетом по пересмотру руководств ВОЗ в 2013 году.

Впоследствии, в мае 2013 года, ВОЗ собрала экспертную группу для пересмотра результатов трех систематических обзоров статей, и следующие рекомендации были включены в программное обновление 2013 года (*Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013*)<sup>1</sup>

### **Хpert MTB/RIF в диагностике легочного туберкулеза и определении устойчивости к рифампицину у детей.**

#### **■ Рекомендация 1**

**Следует использовать Хpert MTB/RIF вместо обычной микроскопии и бактериологического посева в качестве первоочередного средства диагностики у детей с подозрением на туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или ВИЧ-ассоциированный туберкулез**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.*

#### **■ Рекомендация 2**

**Следует использовать Хpert MTB/RIF вместо обычной микроскопии и бактериологического посева в качестве первоочередного средства диагностики у всех детей с подозрением на туберкулез.**

(Условная рекомендация, с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.*

Примечания к рекомендациям 1 и 2:

- a. Эта рекомендация относится к использованию метода Хpert MTB/RIF для анализа обработанных и необработанных образцов мокроты.
- b. Эта рекомендация также касается промывных вод желудка и аспиратов.
- c. Дети с подозрением на легочную форму ТБ, с единичным отрицательным результатом Хpert MTB/RIF, должны пройти дальнейшее обследование, а в случае выраженной клинической картины, характерной для ТБ, следует начинать лечение ребенка независимо от результата Хpert MTB/RIF.

### **Хpert MTB/RIF в диагностике внелегочных форм туберкулеза у детей**

#### **■ Рекомендация 3**

**Следует использовать Хpert MTB/RIF вместо обычных методов диагностики (включая обычную микроскопию, бактериальный посев и/или гистологию) для исследования специфических внелегочных образцов (из лимфатических узлов или других тканей) у детей с подозрением на внелегочную форму туберкулеза.**

<sup>1</sup> См. ссылку 12 главы 3.

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

#### ■ Рекомендация 4

**Следует использовать Xpert MTB/RIF вместо обычной микроскопии и бактериального посева в качестве первоочередного метода диагностики при исследовании спинномозговой жидкости у детей с подозрением на туберкулезный менингит.**

(Настоятельная рекомендация, учитывая важность быстроты постановки диагноза, очень низкая степень доказательности)

Источник: *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update.* Geneva, World Health Organization, 2013.

Примечания к рекомендациям 3 и 4:

- a. Дети с подозрением на легочную форму ТБ, с единичным отрицательным результатом Xpert MTB/RIF, должны пройти дальнейшее обследование, а в случае выраженной клинической картины, характерной для ТБ, лечение ребенка следует начинать независимо от результата Xpert MTB/RIF.
- b. Метод Xpert MTB/RIF предпочтительнее бактериологического посева при исследовании спинномозговой жидкости при малом объеме исследуемого материала и невозможности взять новые образцы. Это позволит существенно ускорить диагностику. Если объем исследуемого образца достаточен, следует использовать концентрационные методы для увеличения эффективности метода.
- c. При любом методе исследования плевральный выпот является не самой оптимальной субстанцией для диагностики туберкулезного плеврита. Предпочтение отдается биопсии плевры. Чувствительность метода Xpert MTB/RIF при исследовании плеврального выпота очень низка. Однако, любой положительный результат исследования плевральной жидкости с помощью Xpert MTB/RIF является основанием для начала лечения по поводу туберкулезного плеврита. В то же время, при отрицательном результате Xpert MTB/RIF следует продолжать диагностику с помощью других методов исследования.
- d. Эта рекомендация не касается образцов кала, мочи и крови ввиду отсутствия данных по применению Xpert MTB/RIF для исследования этих субстанций.

## Анализ высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA)

#### ■ Рекомендация 5

**В странах с низким и средним уровнем дохода не следует замещать туберкулиновую кожную пробу анализом высвобождения гамма-интерферона лимфоцитами (IGRA) в качестве метода диагностики латентного туберкулеза у детей или диагностического обследования детей (независимо от ВИЧ-статуса), с подозрением на заболевание туберкулезом.**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

Источник: *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: Policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.18)

### **Сводный обзор последних данных**

Комиссия рассмотрела последние опубликованные данные, в том числе оригинальные исследования и систематические обзоры. Четыре недавно опубликованных систематических обзора включали исследования, которые оценивали применимость метода IGRA у детей для диагностики туберкулезной инфекции и заболевания ТБ. Сравнение проводилось с туберкулиновой кожной пробой. «Золотым стандартом» в диагностике заболевания ТБ был бактериологический посев на *M. tuberculosis*. В рассмотренных исследованиях сообщалось о малом количестве подтверждений методом бактериологического посева. В некоторые исследования для сравнения включались сомнительные результаты. Была отмечена разнородность методологий, использованных в этих исследованиях, что в дальнейшем снизило сопоставимость методов и возможность интерпретации результатов. Особенно часто сомнительные результаты наблюдались у детей младшего возраста. Большинство исследований проводилось в условиях большого количества ресурсов и низкого бремени ТБ, и данных о детях с ВИЧ-инфекцией и тяжелой недостаточностью питания было очень мало. В целом, точность IGRA оказалась равноценной точности ТКП у детей, инфицированных и больных туберкулезом, с учетом методологических ограничений интерпретации и сопоставимости данных.

Исследования, опубликованные позднее, и потому не включенные в эти систематические обзоры, демонстрировали те же ограничения, связанные с разнородностью методологий, малым количеством подтвержденных случаев ТБ и большим количеством сомнительных результатов. Наиболее масштабные и достоверные из недавних исследований проводились в районах с высоким бременем ТБ. Они показали низкую чувствительность коммерческих тестов IGRA, даже в случаях подтвержденного диагноза ТБ и более низкую чувствительность, чем у ТКП. Закономерно следует, что отрицательный результат анализа IGRA, как и отрицательный результат ТКП не исключает диагноза туберкулеза. Соответствующие выводы, полученные в ходе пересмотра данных, касающихся детей, опубликованные после выхода оригинальных рекомендаций, убедили Комиссию повысить степень доказательности этой рекомендации с очень низкой до низкой.

### **Другие замечания**

Подобно ТКП, метод IGRA можно использовать для выявления инфицированности, но не для подтверждения диагноза ТБ. Методом сравнения является ТКП, и ТКП также имеет ограничения.

Метод IGRA дорог и технически трудно реализуем, он требует использования сложного лабораторного оборудования. Даже в ходе исследования сообщалось, что анализ трудно осуществим и зачастую дает сомнительные результаты. Члены Комиссии сообщают о технических сложностях применения метода IGRA в условиях ограниченности ресурсов, даже в контексте исследований.

Недостаточно данных о детях, живущих в районах, эндемичных по ТБ. В особенности это касается групп риска по сложности диагностики ТБ, т.е. детей младшего возраста, ВИЧ-инфицированных и детей с недостаточностью питания.

### **Решение Комиссии**

Одобрена, степень доказательности повышена с очень низкой до низкой, благодаря полученным в последних исследованиях выводам, свидетельствующим о том, что чувствительность IGRA ниже, чем чувствительность ТКП.

## Серологическая диагностика с использованием коммерческих тест-систем

### Источник данных для рекомендации

*Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: Policy statement.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.5)

**Не рекомендуется производить серологическую диагностику туберкулеза с использованием коммерческих тест-систем у лиц с подозрением на легочную или внелегочную формы туберкулеза, независимо от их ВИЧ-статуса. Очень низкая степень доказательности данных в пользу применения коммерческих серологических тест-систем, при этом вероятные риски и негативные эффекты перевешивают любые потенциальные преимущества.**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

### Сводный обзор последних данных

Комиссия не обнаружила новых данных, которые следовало бы принять в расчет.

### Другие замечания

Нет

### Решение Комиссии

Одобрена. В рекомендацию не было внесено изменений, за исключением того, что ее действие распространили на детей. В дальнейшем ее переформулировали следующим образом:

#### ■ **Рекомендация 6**

**Не следует производить серологическую диагностику туберкулеза с использованием коммерческих тест-систем у детей с подозрением на легочную или внелегочную формы туберкулеза, независимо от их ВИЧ-статуса.**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности применения коммерческих серологических тест-систем.)

## Плановое обследование на ВИЧ-инфекцию

### Источник данных для рекомендации

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.1)

**Всем пациентам с подтвержденным диагнозом туберкулеза или подозрением на него, включая детей, следует пройти обследование на ВИЧ-инфекцию.**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

### Сводный обзор последних данных

Исследований, оценивающих значимость обследования на ВИЧ в зависимости от эпидемических условий, не проводилось. Проверенная и непротиворечивая информация свидетельствует о том, что положительный ВИЧ-статус влияет на риск заболевания ТБ, а также связанной с ним смертности и сложностей в диагностике и лечении ТБ. Кроме того, добавляется задача лечения собственно ВИЧ-инфекции. Поэтому анализ на ВИЧ – это крайне важный этап диагностики, определяющий подход к обследованию ребенка с подозрением на ТБ.

## Другие замечания

Отсутствуют

## Решение Комиссии

Одобрена. В рекомендацию не было внесено изменений, за исключением того, что ее действие распространили на детей.

### ■ Рекомендация 7

**Всем пациентам с подтвержденным диагнозом туберкулеза или подозрением на него, включая детей, следует пройти обследование на ВИЧ-инфекцию.**

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

## Системы балльной оценки

### Источник данных для рекомендации

ВОЗ не давала ранее никаких рекомендаций по использованию в диагностике систем балльной оценки и не разрабатывала их, хотя балльные системы, используемые в некоторых странах, ошибочно приписывают ВОЗ.

### Замечания

Системы балльной оценки имеют хорошо известные ограничения и недостаточную достоверность. Согласно последним оценкам диапазона результатов, которые дает использование балльных систем, они демонстрируют низкую достоверность и большой разброс данных.

Поэтому Комиссия рассмотрела возможность разработки «отрицательной» рекомендации против использования систем балльной оценки в клинической диагностике ТБ у детей. Однако, в итоге, Комиссия приняла решение не давать никаких рекомендаций по этому вопросу.

### Решение Комиссии

Рекомендации отсутствуют.

## Лечение туберкулеза у детей (глава 4)

Рекомендации по лечению ТБ у детей, изложенные в «Руководстве по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом» 2006 года издания, были пересмотрены. В частности, были пересмотрены рекомендации, касающиеся дозирования препаратов, поскольку было признано, что детям младшего возраста для достижения оптимальной концентрации лекарственных веществ в крови требуются более высокие дозы препаратов, нежели детям старшего возраста и взрослым.

Рекомендации, имеющие отношение к настоящему пересмотру подхода к лечению ТБ у детей, содержатся в следующем источнике: *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).

## Рекомендуемый диапазон доз для изониазида

### Источник данных для рекомендации

*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

- **Учитывая риск развития лекарственного поражения печени, ВОЗ рекомендует использовать следующие дозы противотуберкулезных препаратов для лечения ТБ у детей:**

**изониазид (H) 10 мг/кг (в пределах 10-15 мг/кг); максимальная суточная доза 300 мг**

**рифампицин (R) 15 мг/кг (в пределах 10-20 мг/кг); максимальная суточная доза 600 мг**

**пиразинамид (Z) 35 мг/кг (в пределах 30-40 мг/кг)**

**этамбутол (E) 20 мг/кг (в пределах 15-25 мг/кг)**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

### **Сводный обзор последних данных**

Комиссия приняла во внимание последние результаты исследований фармакокинетики противотуберкулезных препаратов<sup>1</sup>, согласно которым вышеуказанные дозы (2010) создают более высокую концентрацию лекарственных веществ в крови детей до 2 лет, чем ранее рекомендованные дозы (2006). Это самые последние результаты исследований фармакокинетики, свидетельствующие в пользу пересмотра рекомендованных доз.

Комиссия предложила новые диапазоны доз (указанные выше), в особенности, для изониазида, нижний предел для которого равен рекомендованной в настоящее время дозе изониазида (10 мг/кг). Принимая во внимание сложности, которыми сопровождалось внедрение рекомендаций 2012 года, Комиссия изучила последние данные по фармакокинетике изониазида у детей младшего возраста и последние результаты анализа существующих данных.

Было признано (и подтверждено данными исследований), что доза изониазида, равная 7 мг/кг и выше, создает достаточную концентрацию препарата в крови практически у всех детей. Даже дети младше 2 лет и/или являющиеся быстрыми ацетиляторами изониазида (две подгруппы, в которых сложнее всего достичь оптимальной концентрации препарата) хорошо реагируют на эту дозировку.

Кроме того, было принято во внимание, что примерно у половины детей младшего возраста не удалось достичь достаточной концентрации изониазида в крови при использовании ранее (2006) рекомендованной дозировки (5 мг/кг).

### **Другие замечания**

Комиссия отметила, что внедрение пересмотренных в 2010 году дозировок сопровождается трудностями при использовании как существующих комбинированных препаратов с установленной дозой, так и комбинированных препаратов, которые предполагается использовать в педиатрической практике в будущем. Основная сложность заключалась в том, что рекомендованная доза изониазида (10 мг/кг) совпадала с нижним пределом диапазона доз для этого препарата (10-15 мг/кг), рекомендованного в 2010 году. При использовании комбинированных препаратов, содержащих три основных противотуберкулезных лекарственных вещества (рифампицин, изониазид и пиразинамид) у большого количества детей будет невозможно достичь диапазона доз изониазида в 10-15 мг/кг, не увеличив при этом дозировку пиразинамида выше рекомендуемой (и, как следствие, повысив риск токсического воздействия на печень) или не назначив дополнительно изониазид (увеличив таким образом количество принимаемых пациентом таблеток и повысив риск неправильного дозирования).

<sup>1</sup> Thee S et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55:5560-5567.

Комиссия также отметила, что формулировка рекомендации 2010 года может наводить на мысль о том, что единственным обоснованием для нее был риск токсического поражения печени, однако это не так. На самом деле, рекомендация 2010 года, в сравнении с рекомендациями издания 2006 года, обосновывалась необходимостью достижения адекватных концентраций лекарственных веществ в крови детей таким образом, чтобы одновременно исключить риск развития лекарственного поражения печени.

### Решение Комиссии

Рекомендованная доза изониазида составляет 10 мг/кг, при этом диапазон доз расширен до 7-15 мг/кг. Порядок слов в формулировке рекомендации изменен, чтобы облегчить трактовку рекомендации.

Таким образом, Комиссия переформулировала настоящую рекомендацию следующим образом:

#### ■ Рекомендация 8

**Для лечения туберкулеза у детей следует использовать следующие суточные дозы противотуберкулезных препаратов:**

- изониазид (H) 10 мг/кг (в пределах 7-15 мг/кг); максимальная суточная доза 300 мг**
- рифампицин (R) 15 мг/кг (в пределах 10-20 мг/кг); максимальная суточная доза 600 мг**
- пиразинамид (Z) 5 мг/кг (в пределах 30-40 мг/кг)**
- этамбутол (E) 20 мг/кг (в пределах 15-25 мг/кг)**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

Рекомендуемый диапазон доз для изониазида применим ко всем схемам лечения для детей, включающим этот препарат, в том числе к ряду рекомендаций, которые касаются лечения активного ТБ и профилактической терапии изониазидом.

Комиссия рассмотрела другие рекомендации из «Быстрого совета» (Rapid advice) 2010 года и отметила, что в нем не содержится новых данных по использованию стрептомицина, интермиттирующих схем терапии или оптимальной длительности лечения, в том числе для туберкулезного менингита и ТБ костей и суставов.

Таким образом, прочие рекомендации из «Быстрого совета: лечение туберкулеза у детей» (*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children* (Geneva, World Health Organization, 2010)), были приняты Комиссией в неизменном виде.

### Профилактика туберкулеза у детей (глава 5)

#### Вакцинация БЦЖ в районах, эндемичных по ВИЧ

##### Источники данных для рекомендации

Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiological Record*, 1995, 70:229-231;

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29-30 November 2006 Safety of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:3

Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3-4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.

- **В настоящее время ВОЗ рекомендует однократно проводить иммунизацию вакциной БЦЖ всех детей грудного возраста в районах, высоко эндемичных по туберкулезу и районах, где высок риск заражения ТБ.**
- **Снижение иммунитета является противопоказанием к введению вакцины БЦЖ, поэтому ВОЗ не рекомендует проводить вакцинацию БЦЖ детям с ВИЧ-инфекцией**

Решение о пересмотре рекомендаций и проведении иммунизации вакциной БЦЖ на местном и государственном уровне должно полностью основываться на оценке ряда местных факторов. Они включают (не в порядке приоритета):

- распространенность ТБ среди населения;
- вероятность воздействия туберкулезной инфекции на грудного ребенка;
- распространенность ВИЧ-инфекции среди населения;
- эффективность мер по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку и степень их распространения;
- соотношение грудного, искусственного и смешанного вскармливания;
- возможность осуществлять контроль состояния вакцинированных детей;
- осуществимость ранней вирусологической диагностики у грудных детей.

Настоящее руководство призвано облегчить принятие решения (на государственном и местном уровне) о введении вакцины БЦЖ новорожденным, находящимся в группе риска по ВИЧ-инфекции:

- Как правило, высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди населения какого-либо района сопровождается высокой распространенностью ТБ. Введение вакцины БЦЖ детям, живущим в таких условиях, имеет особенное значение.
- Для детей, рожденных от женщин с неизвестным ВИЧ-статусом, положительный эффект от введения вакцины БЦЖ превышает потенциальный риск развития осложнений. *Таких детей следует иммунизировать.*
- Для детей с неизвестным ВИЧ-статусом, у которых нет симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции, но которые родились от ВИЧ-инфицированных матерей, положительный эффект от введения вакцины БЦЖ, как правило, превышает потенциальный риск развития осложнений. *Таких детей следует иммунизировать после принятия во внимание упомянутых выше факторов.*
- Для ВИЧ-инфицированных детей с симптомами, характерными для ВИЧ-инфекции или без таковых, риск развития осложнений вследствие БЦЖ-вакцинации превышает потенциальный положительный эффект. *Таких детей не следует иммунизировать.*
- Для детей с неизвестным ВИЧ-статусом, не проявляющих симптомы, характерные для ВИЧ-инфекции и рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, риск развития осложнений вследствие БЦЖ-вакцинации превышает потенциальный положительный эффект. *Таких детей не следует иммунизировать.* Однако, эта рекомендация применима только в отношении детей, которые не были иммунизированы вакциной БЦЖ в первые несколько

недель жизни, так как клиническая манифестация ВИЧ-инфекции обычно происходит не ранее 3-го месяца жизни. При отрицательном результате вирусологического исследования на ВИЧ, ребенка можно иммунизировать вакциной БЦЖ.

Комиссия отметила, что по поводу этих рекомендаций, пересмотренных в 2010 году с появлением новых данных, был сделан вывод, об отсутствии необходимости изменений в текущей политике по этому вопросу, изложенной в следующем источнике: Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 3-4 December 2009. Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. *Weekly Epidemiological Record*, 2010, 85:32-33.

Комиссия отметила, что внедрение рекомендаций должно зависеть от ряда обстоятельств, которые отличаются в зависимости от конкретного района. Более подробно это описано в следующем источнике: Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiological Record*, 2007, 82:193-196. Текст этого документа полностью воспроизведен выше.

### **Сводный обзор последних данных**

Комиссия рассмотрела систематический обзор всех случаев БЦЖ-инфекции, описанных в литературе до 2009 года. С момента публикации обзора было проведено еще одно исследование, в котором не сообщалось о новых случаях БЦЖ-инфекции (локальной или диссеминированной) среди ВИЧ-инфицированных детей и детей, подвергшихся контакту с ВИЧ-инфекцией. Однако в этом исследовании было задействовано небольшое количество участников.

Также было уделено внимание возможным колебаниям степени риска в зависимости от условий и различных штаммов БЦЖ.

### **Другие замечания**

Комиссия также отметила, что с 2006 года эпидемиологические условия изменились и продолжают изменяться, поэтому распространенность БЦЖ-инфекции снизилась по сравнению с 2006 годом. На сегодняшний день, внедрение программ профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ПП МР) поспособствовало тому, что количество детей, рождающихся с ВИЧ-инфекцией, уменьшилось. Также увеличилась доступность ранней АРТ для ВИЧ-положительных детей, что снижает риск развития у них БЦЖ-инфекции.

Комиссия уделила внимание вероятности развития БЦЖ-ВСВИ у ВИЧ-положительных детей, получающих АРТ, и отметила тот факт, что риск смерти от диссеминированной БЦЖ-инфекции значительно превышает риск смерти от БЦЖ-ВСВИ.

Комиссия отметила, что Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (GACVS) не использует систему GRADE для оценки степени доказательности рекомендаций. Таким образом, строгость рекомендаций, относящихся к вакцинации БЦЖ, не оценивалась.

### **Решение Комиссии**

Изменения, касающиеся рекомендаций и их внедрения, не вносились. Однако рекомендуется переформулировка текста рекомендаций:

#### **■ Рекомендация 15**

**В высоко эндемичных по туберкулезу районах и в районах, где высок риск заражения ТБ, всем детям грудного возраста следует однократно проводить вакцинацию БЦЖ**

### ■ Рекомендация 16

**ВИЧ-инфицированным детям не следует вводить вакцину БЦЖ**

### ■ Рекомендация 17

**Детей с неизвестным ВИЧ-статусом, которые родились от ВИЧ-положительных матерей и у которых нет симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции, следует вакцинировать вакциной БЦЖ после учета других условий**

## Обследование и ведение контактных лиц

### Источник данных для рекомендации

*Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries.* Geneva, World Health Organization, 2012 (WHO/HTM/TB/2012.9)

Комиссия рассмотрела 8 рекомендаций из этого документа, относящихся к детям. Новые рекомендации не противоречат руководству 2006 года.

### Сводный обзор последних данных

Дополнительных данных, которые могли бы повлиять на степень доказательности данных или настоятельность рекомендации, обнаружено не было.

### Другие замечания

В руководстве 2006 года в качестве диагностического подхода к оценке состояния детей, контактировавших с больными ТБ, был предложен скрининг, основанный на симптомах. Этот подход позднее был адаптирован к практике внедрения ПТИ в районах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и была произведена оценка его эффективности в этом контексте. Тем не менее, пока не было опубликовано проспективных исследований по использованию такого скрининга у детей.

### Решение Комиссии

Рекомендацию оставили без изменений, но ее текст в настоящем руководстве был переформулирован, чтобы уточнить, что она также касается детей. Как отмечено выше, рекомендованная для детей доза изониазида, в том числе для ПТИ, составляет 10 мг/кг, в диапазоне 7-15 мг/кг. Рекомендация формулируется следующим образом:

### ■ Рекомендация 18

**Следует производить оценку клинического состояния членов семьи и других лиц, близко контактирующих с больным туберкулезом, на основании их риска заболевания ТБ или возможных последствий развития этой болезни. В первую очередь нужно обратить внимание на следующие категории контактных лиц:**

- дети с симптомами, характерными для туберкулеза;
- дети младше 5 лет;
- дети с заболеваниями, ослабляющими иммунитет, или подозрением на такое заболевание (особенно ВИЧ-инфицированные); и
- дети, находящиеся в контакте с больными ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (подозреваемым или подтвержденным)

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

### ■ Рекомендация 19

Обследование контактных лиц (членов семьи и других близких контактов) рекомендуется проводить в том случае, если больной относится к любой из нижеописанных категорий:

- больные легочным ТБ с положительным результатом анализа мокроты на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ);
- дети, находящиеся в контакте с больными ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью или подозрением на него;
- ВИЧ-инфицированные;
- дети младше 5 лет;

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

### ■ Рекомендация 20

В дополнение к случаям, перечисленным в рекомендации 19, можно производить обследование контактных лиц (членов семьи и близких знакомых) во всех прочих случаях легочного туберкулеза.

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

### ■ Рекомендация 21

Дети младше 5 лет, которые находятся в близком контакте с больным ТБ, и которые не проявляют симптомов активного туберкулеза, должны получать ПТИ в течение 6 месяцев (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная доза 300 мг/день)

(Настоятельная рекомендация, высокая степень доказательности)

### ■ Рекомендация 22

В районах с высокой распространенностью ВИЧ всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с больным туберкулезом, следует предложить консультацию и назначить анализ на ВИЧ-инфекцию

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

### ■ Рекомендация 23

В районах с низкой распространенностью ВИЧ-инфекции всем членам семьи и другим лицам, находящимся в тесном контакте с больным ТБ, у которых обнаружены симптомы, характерные для ТБ, можно предложить консультацию и анализ на ВИЧ-инфекцию во время оценки их клинического состояния

(Условная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

### ■ Рекомендация 24

Всем членам семьи и лицам, находящимся в тесном контакте с ВИЧ-инфицированным больным ТБ, следует предложить консультацию и назначить анализ на ВИЧ-инфекцию

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

## Инфекционный контроль

### Источник данных для рекомендации

*WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households.* Geneva, World Health Organization, 2009

### Другие замечания

В рекомендациях, касающихся инфекционного контроля, дети не упоминаются отдельно, эти рекомендации касаются всех пациентов с ТБ.

Комиссия отметила, что рекомендации имеют отношение к повышению качества медицинских услуг и внедрению практик инфекционного контроля на различных уровнях оказания медицинской помощи, и что принципы инфекционного контроля, описанные в этом документе, полностью применимы к детям.

Комиссия признала, что в условиях некоторых медицинских учреждений, к примеру, неонатологических центров, риск инфицирования детей очень высок.

### Решение Комиссии

Специфических для детей рекомендаций разработано не было.

## Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей (глава 6)

## Профилактическая терапия изониазидом (ПТИ) у ВИЧ-положительных детей.

### Источник данных для рекомендации

*Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings.* Geneva, World Health Organization, 2011.

- **ВИЧ-инфицированным детям старше 12 месяцев, которые, согласно оценке симптомов, имеют низкую вероятность заболевания ТБ и не контактируют с больными туберкулезом, следует провести 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике и лечению ВИЧ.**

(Настоятельная рекомендация, средняя степень доказательности)

### Сводный обзор последних данных

Комиссия приняла во внимание последние данные, не опубликованные к моменту разработки этой рекомендации (хотя они были рассмотрены в неопубликованном виде) и отметила, что масштабное проспективное рандомизированное контролируемое исследование (Madhi et al., 2012<sup>1</sup>) не продемонстрировало преимуществ первичной профилактики.

### Другие замечания

При пересмотре оригинального исследования (Zar et al., 2006<sup>2</sup>), которое показало положительный эффект первичной профилактики, Комиссия обнаружила, что оно, вероятно, проводилось в условиях недостаточно репрезентативного эпидемиологического окружения (один из наиболее эндемичных по ТБ районов). В дополнение, Комиссия отмечает, что эпидемиологическое

<sup>1</sup> Madhi S.A. et al. Primary isoniazid prophylaxis against tuberculosis in HIV-exposed children. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(1):21-31.

<sup>2</sup> Zar H.J. et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomized controlled trial. *British Medical Journal*, 2006, 334:136.

окружение, в котором проводилось это исследование, нерепрезентативно относительно ситуации 2013 года еще и потому, что практика проведения АРТ ВИЧ-инфицированным детям была введена после окончания этого исследования. Кроме того, исследование прекратили раньше срока, после промежуточного анализа результатов. Также были трудности интерпретации данных исследования: снижение смертности произошло не за счет смертей, непосредственной причиной которых был ТБ.

Обзор недавней публикации (Frigati et al., 2011<sup>3</sup>) касался неэкспериментального когортного исследования на тех же испытуемых, которые участвовали в оригинальном исследовании. Все участники начинали с ПТИ, к которой позднее добавляли АРТ. Исследование показало, что ПТИ дополняет положительный эффект АРТ в отношении защиты от ТБ, однако степень доказательности данных была признана низкой из-за дизайна исследования и других искажающих результаты факторов.

Эти результаты в дальнейшем обсуждались на телеконференции между Комиссией по созданию этого руководства и Комиссией, разработавшей руководство 2011 года (*Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings.*)

В ходе телеконференции обе Комиссии согласились, что следует разделить оригинальную рекомендацию на 2 отдельные, в зависимости от эпидемической ситуации в районе (районы с высокой распространенностью ТБ и районы со средней и низкой распространенностью ТБ).

В районах с высокой распространенностью ТБ, 6-месячная ПТИ может стать дополнением к АРТ в профилактике ТБ у детей. Тем не менее, в районах со средней и низкой распространенностью ТБ, ПТИ можно назначать только с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов. Комиссия рекомендует продолжать исследования в этом направлении.

### Решение Комиссии

Разделить рекомендацию на две отдельные, в зависимости от распространенности ТБ в районе.

#### ■ Рекомендация 25

**ВИЧ-инфицированным детям старше 12 месяцев, которые, согласно оценке симптомов, имеют низкую вероятность заболевания ТБ и не контактируют с больными туберкулезом:**

□ следует предложить 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза 300 мг) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике ВИЧ и охране здоровья людей, живущих в районах с высокой распространенностью ТБ

(Настоятельная рекомендация, низкая степень доказательности)

□ можно предложить 6-месячный курс ПТИ (10 мг/кг в день, в пределах 7-15 мг/кг, максимальная суточная доза 300 мг) в рамках всеобъемлющего пакета услуг по профилактике ВИЧ и охране здоровья людей, живущих в районах со средней или низкой распространенностью ТБ

(Условная рекомендация, с учетом необходимости привлечения дополнительных ресурсов, очень низкая степень доказательности)

Степень доказательности данных была изменена на «низкую» из-за противоречивых результатов двух проспективных рандомизированных исследований.

<sup>3</sup> Frigati L.J. et al. 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.

## Оптимальное сочетание АРТ и противотуберкулезной терапии у ребенка с ТБ/ВИЧ

### Источники данных для рекомендации

*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013.

Рекомендации в отношении лечения ВИЧ (напр., схемы АРТ) часто пересматриваются. Настоящее руководство (июнь 2013 года) ссылается на такой документ.

Комиссия признала, что АРТ улучшает исход лечения ТБ у ВИЧ-инфицированных детей.

### Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей (глава 7)

#### Источник данных для рекомендации

*Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

#### ■ Рекомендация 27

**Детям с подозреваемым или подтвержденным легочным ТБ или туберкулезным менингитом, вызванным штаммами микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью можно назначать фторхинолоны в рамках эффективной программы по борьбе с МЛУ-ТБ и соответствующей схемы терапии МЛУ-ТБ. Решение о проведении терапии должно приниматься врачом, имеющим большой опыт в лечении туберкулеза у детей**

(Настоятельная рекомендация, очень низкая степень доказательности)

#### Сводный обзор последних данных

Множество актуальных рекомендаций, касающихся лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, содержится в следующем источнике: *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update.* Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).

#### Другие замечания

Комиссия признала, что эти рекомендации основываются на данных очень низкой степени доказательности, более того, они были получены в исследованиях на взрослых с ЛУ-ТБ. Она также признала, что в настоящий момент отсутствуют стандартизированные руководства по лечению ЛУ-ТБ у детей и по ведению пациентов детского возраста, контактировавших с больным лекарственно-устойчивым ТБ. Комиссия приняла во внимание недавний систематический отчет, в котором говорилось о том, что исходы лечения у детей с МЛУ-ТБ, по меньшей мере, не хуже, чем у взрослых, и что дети не хуже переносят терапию ЛУ-ТБ.

Комиссия отметила, что принципы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, описанные в руководстве 2006 года, в основном, остались без изменений, в том числе с учетом последних экспертных обзоров в этой сфере.

### **Решение Комиссии**

Специфических для детей рекомендаций разработано не было.

## **Внедрение и осуществление НПТ; интегрированное лечение (глава 8)**

### **Регистрация и отчетность**

#### **Источники данных для рекомендации**

*Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children.* Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371)

*Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision.* Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2)

#### **■ Рекомендация 28**

**Следует вести учет всех детей, проходящих курс лечения в связи с ТБ и составлять отчеты по НПТ в одной или двух возрастных группах (0-4 лет и 5-14 лет)**

### **Решение Комиссии**

Рекомендация остается без изменений, так как она основана на принципах надлежащей клинической практики и надлежащей практики здравоохранения.



## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

# ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ И ВАРИАНТОВ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТБ.

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ И ВАРИАНТОВ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

В этом разделе описываются недавно пересмотренные определения, относящиеся к случаям ТБ, их классификации и категориям исходов лечения (1)

Термин «**предполагаемый ТБ**» относится к пациенту с симптомами или признаками, указывающими на ТБ (ранее известный как «подозрение на ТБ»).

Случаи ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом (Вставка А.2.1) также классифицируются в зависимости от:

- анатомической локализации туберкулезного процесса;
- истории предшествующего лечения;
- лекарственной устойчивости;
- ВИЧ-статуса.

#### Вставка А.2.1 Определения случаев ТБ

- **Случай ТБ с бактериологическим подтверждением** – это случай, при котором образец биологического материала имеет положительный результат микроскопии мазка, бактериологического посева или одобренного ВОЗ метода быстрой диагностики (такого как Xpert MTB/RIF). Все эти случаи требуют уведомления, независимо от того, начато лечение или нет.
- **Случай ТБ с клинически установленным диагнозом** – это случай, не отвечающий критериям бактериологического подтверждения, но при котором врачом или другим медицинским работником поставлен диагноз активного ТБ и принято решение о назначении полного курса лечения ТБ. Это определение включает случаи, диагностированные на основании патологии, выявленной при рентгенологическом исследовании или на основании результатов гистологического исследования, указывающих на наличие заболевания, а также случаи внелегочного ТБ без лабораторного подтверждения. Случаи с клинически установленным диагнозом, которые впоследствии (до или после начала лечения) подтверждаются положительными результатами бактериологических исследований, должны быть переведены в категорию случаев с бактериологическим подтверждением.

### **Классификация, основанная на анатомической локализации туберкулезного процесса**

**Легочный туберкулез (ЛТБ)** относится к любому случаю ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева. Милиарный ТБ классифицируется как ЛТБ, поскольку при этой форме заболевания поражения локализуются в легких. ТБ внутригрудных лимфатических узлов (медиастинальных и/или хиларных) или туберкулезный плевральный выпот без рентгенологически выявленной патологии в легких классифицируются как случаи внелегочного ТБ. Больной, страдающий одновременно легочным и внелегочным ТБ, классифицируется как случай легочного ТБ.

**Внелегочный туберкулез (ВЛТБ)** относится к любому случаю бактериологически подтвержденного или клинически диагностированного ТБ с локализацией процесса не в легких, а в других органах (таких, например, как плевра, лимфатические узлы, органы пищеварительной системы и мочеполового тракта, кожа, суставы и кости, оболочки головного мозга).

### ***Классификация, основанная на истории предшествующего лечения ТБ (регистрационная группа пациента)***

Классификации, основанные на истории предшествующего лечения ТБ, несколько отличаются от опубликованных ранее. Они ориентированы только на историю предшествующего лечения и не зависят от бактериологического подтверждения или локализации болезни. Также следует обратить внимание на небольшие отличия в регистрационных группах для ЛУ-ТБ (1, 2).

**Новые больные** никогда ранее не лечились от ТБ или принимали противотуберкулезные препараты в течение менее **1 месяца**.

**Ранее леченные больные** в прошлом получали лечение противотуберкулезными препаратами в течение одного месяца или более. Далее классификация этих пациентов проводится по результатам самого последнего курса лечения следующим образом:

**Больные с рецидивом заболевания** – это больные, которые ранее получали лечение ТБ и по завершении последнего курса терапии были признаны излеченными или завершившими лечение, но в настоящее время у них диагностирован повторный эпизод ТБ (это может быть подлинный рецидив или новый эпизод ТБ в результате реинфекции).

**Больные на лечении после неэффективного курса терапии** – это больные, получавшие лечение от ТБ ранее, однако по окончании последнего курса терапии их лечение оказалось неэффективным.

**Больные на лечении после того, как они были потеряны для последующего наблюдения** – это больные, получавшие лечение от ТБ ранее, но по окончании последнего курса терапии были признаны потерянными для последующего наблюдения. (Ранее эти пациенты были известны как пациенты на лечении после отрыва).

**Другие ранее леченные больные** – это больные, получавшие лечение от ТБ ранее, но результат лечения которых по окончании последнего курса терапии неизвестен или не подтвержден документально.

**Больные с неизвестной историей предшествующего лечения ТБ** не попадают ни под одну из перечисленных выше категорий.

Впервые выявленные случаи ТБ и рецидивы ТБ относят к **новым случаям ТБ**.

### ***Классификация, основанная на ВИЧ-статусе***

**ВИЧ-положительные больные ТБ** – это больные ТБ (бактериологически подтвержденные или клинически диагностированные случаи) с положительным результатом теста на ВИЧ, проведенного во время постановки диагноза ТБ, или документальным подтверждением включения в реестр по оказанию помощи при ВИЧ-инфекции (например, пациент внесен в регистрационный журнал «до АРТ» или, как только он начал получать АРТ, в регистрационный журнал «на АРТ»).

**ВИЧ-отрицательные больные** – это больные ТБ (бактериологически подтвержденные или клинически диагностированные случаи) с документально подтвержденным отрицательным результатом теста на ВИЧ, проведенного во время постановки диагноза ТБ. ВИЧ-отрицательный пациент, у которого впоследствии обнаружили ВИЧ-инфекцию, должен быть переклассифицирован соответствующим образом.

**Больные ТБ с неизвестным ВИЧ-статусом** не имеют документально подтвержденного результата теста на ВИЧ. Если впоследствии ВИЧ-статус будет определен, необходимо повторно классифицировать случай в соответствии с результатами тестирования на ВИЧ. Если ВИЧ-статус впоследствии был определен, пациента следует переклассифицировать соответствующим образом.

### **Классификация, основанная на лекарственной устойчивости**

Случаи классифицируются на основании результатов определения лекарственной чувствительности (ОЛЧ) клинических изолятов с подтвержденным наличием *M. tuberculosis*:

- **Монорезистентность:** устойчивость только к одному противотуберкулезному препарату первого ряда.
- **Полирезистентность:** устойчивость более чем к одному противотуберкулезному препарату первого ряда (но не к сочетанию изониазида и рифампицина).
- **Множественная лекарственная устойчивость:** устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину.
- **Широкая лекарственная устойчивость:** устойчивость к любому фторхинолону и как минимум к одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицину, канамицину и амикацину) в дополнение к множественной лекарственной устойчивости.
- **Устойчивость к рифампицину:** устойчивость к рифампицину, выявленная с использованием фенотипических или генотипических методов, при наличии или отсутствии устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. Сюда относится любая устойчивость к рифампицину, будь то монорезистентность, множественная лекарственная устойчивость, полирезистентность или широкая лекарственная устойчивость.

Не все эти категории являются взаимоисключающими. При подсчете числа случаев ТБ с устойчивостью к рифампицину (РУ-ТБ), также учитывается ТБ с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). В то время как до настоящего времени обычной практикой было ограничение определения монорезистентности и полирезистентности устойчивостью только к препаратам первого ряда, для составления будущих схем лечения, возможно, будет важно классифицировать пациентов по моделям устойчивости выделенных у них штаммов к фторхинолонам, инъекционным препаратам второго ряда и любым другим противотуберкулезным препаратам, в отношении которых имеются достоверные результаты ОЛЧ.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ОБОЗНАЧЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ**

Для достижения единообразия в системе отчетности НПТ, для детей и взрослых используются одни и те же определения исходов лечения.

Оценка ответа на терапию у ребенка с ВЛТБ или ЛТБ с отрицательным (или неизвестным) результатом посева мокроты на КУМ производится на основании ежемесячной клинической оценки, данных о наборе веса и улучшении симптомов. У ребенка с легочным ТБ и положительным результатом анализа мокроты на КУМ следует проводить контрольный посев мокроты через 2 и 5 месяцев.

Новые определения для обозначения результатов (исходов) лечения позволяют четко различать пациентов двух типов:

- пациенты, получавшие лечение по поводу лекарственно-чувствительного ТБ;
- пациенты, получавшие лечение по поводу ЛУ-ТБ с использованием препаратов второго ряда (определяется как комбинированная химиотерапия ЛУ-ТБ, которая включает лекарственные препараты, не входящие в группу 1).

Эти две группы больных являются взаимоисключающими. Любой пациент, у которого выявлен ЛУ-ТБ и которого переводят на лечение препаратами второго ряда, выводится из когорты лекарственно-чувствительного ТБ. Это означает, что для обеспечения надлежащей отчетности по результатам лечения необходимо скоординированное ведение стандартного регистрационного журнала по ТБ и регистрационного журнала по лечению препаратами второго ряда.

Результаты лечения всех случаев ТБ, подтвержденного результатами бактериологических исследований или диагностированного на основании клинических данных (за исключением больных РУ-ТБ или МЛУ-ТБ, которые получали лечение по схеме препаратов второго ряда - табл. А.2.2), следует определять, используя приведенный ниже список (табл. А.2.1).

Больные, у которых в какой-либо момент времени выявлен штамм *M. tuberculosis*, вызывающий РУ-ТБ или МЛУ-ТБ, должны начинать лечение по соответствующей схеме препаратов второго ряда. Эти случаи исключаются из основной когорты больных ТБ при подсчете результатов лечения и включаются только в когортный анализ лечения ТБ препаратами второго ряда (табл. А.2.2). Если лечение по схеме препаратов второго ряда невозможно, пациент остается в основной когорте больных ТБ и результат его лечения выбирают из вариантов, представленных в таблице А.2.1.

**Таблица. А.2.1 Результаты лечения больных ТБ (исключая больных ТБ, получавших лечение по поводу РУ-ТБ или МЛУ-ТБ)**

Результат лечения	Определение
Излечение	Больной легочным ТБ с бактериологическим подтверждением на момент начала лечения, у которого результаты мазка или посева в течение последнего месяца лечения и хотя бы один раз до этого были отрицательными.
Лечение завершено	Больной ТБ, который завершил полный курс терапии и у которого отсутствуют признаки неэффективного лечения, <i>но</i> нет данных о том, что результаты мазка мокроты или посева в течение последнего месяца лечения или хотя бы один раз до этого были отрицательными (либо вследствие того, что исследование не проводилось, либо из-за отсутствия результатов).
Неэффективное лечение (неудача лечения)	Больной ТБ, у которого результаты мазка мокроты или посева были положительными после 5-ти месяцев лечения или на более поздних сроках химиотерапии.
Смерть	Больной ТБ, умерший по любой из причин до начала лечения или во время курса химиотерапии.
Потеря для последующего наблюдения	Больной ТБ, который не начинал лечение, или больной, лечение которого было прервано на 2 месяца подряд (или больше).
Результат не оценен	Больной ТБ, у которого результат лечения не был установлен. Сюда входят случаи пациентов, «переведенных» в другое лечебное подразделение, а также случаи, результаты лечения которых неизвестны подразделению, осуществляющему отчетность.
Успешное лечение	Сумма случаев с результатом «излечение» и «лечение завершено».

**Таблица. А.2.2 Результаты лечения больных РУ-ТБ/МЛУ-ТБ/ШЛУ-ТБ, получавших лечение препаратами второго ряда**

Результат лечения	Определение
Излечение	Лечение завершено в соответствии с национальными рекомендациями без признаков неэффективного лечения и при наличии трех или более отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней после окончания интенсивной фазы химиотерапии. <sup>a</sup>
Лечение завершено	Лечение завершено в соответствии с национальными рекомендациями без признаков безуспешного лечения, но без данных о том, что три или более последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней после окончания интенсивной фазы химиотерапии, имели отрицательные результаты. <sup>a</sup>
Неэффективное лечение (неудача лечения)	Лечение прекращено или в постоянной схеме лечения требуется замена как минимум двух противотуберкулезных препаратов вследствие: <ul style="list-style-type: none"> <li>– отсутствия негативации<sup>b</sup> к моменту окончания интенсивной фазы лечения<sup>a</sup>, или</li> <li>– бактериологической реверсии<sup>b</sup> на поддерживающей фазе лечения после достижения негативации<sup>b</sup>, или</li> <li>– получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда, или</li> <li>– развития нежелательной лекарственной реакции (НРЛ).</li> </ul>
Смерть	Больной ТБ, умерший по любой причине во время курса химиотерапии.
Потеря для последующего наблюдения	Больной ТБ, лечение которого было прервано на 2 месяца подряд (или больше).
Результат не оценен	Больной ТБ, у которого результат лечения не оценивался. Сюда входят случаи пациентов, «переведенных» в другое лечебное учреждение, и случаи с неизвестными результатами лечения.
Успешное лечение	Сумма случаев с результатом «излечение» и «лечение завершено».

<sup>a</sup> Для категории «неэффективное лечение» отсутствие негативации к концу интенсивной фазы означает, что у больного не произошла негативация мокроты в течение максимальной продолжительности интенсивной фазы химиотерапии, принятой в программе. Если максимальная продолжительность не определена, предлагается временной период в 8 месяцев. При использовании схем без четкого разделения между интенсивной и поддерживающей фазами лечения, с целью определения сроков начала применения критериев для выбора таких результатов, как «излечение», «лечение завершено» и «неэффективное лечение», предлагается использовать в качестве «точки отсчета» 8 месяцев после начала лечения.

<sup>b</sup> Здесь термины «негативация» и «реверсия» культуры используются в соответствии с определениями, представленными ниже:

**Негативация** (изменение положительного результата на отрицательный): считается, что у культуры произошла негативация, когда в двух посевах подряд, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней, выявлен отрицательный результат. В таком случае датой негативации считается дата сбора образца для первого посева с отрицательным результатом.

**Реверсия** (изменение отрицательного результата на положительный): считается, что у культуры произошла реверсия, когда после первоначальной негативации в двух посевах подряд, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней, выявлен положительный результат. Для определения «неэффективное лечение» реверсия принимается во внимание, только в том случае, если она происходит во время поддерживающей фазы химиотерапии.

## Ссылки

1. *Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision*. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2).



### ПРИЛОЖЕНИЕ 3

## ПРОВЕДЕНИЕ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ КОЖНОЙ ПРОБЫ, ОЦЕНКА И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЕЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В этом приложении содержится информация по проведению, оценке и интерпретации результатов туберкулиновой кожной пробы (ТКП).

ТКП – это внутрикожная инъекция комбинации антигенов микобактерий, которая позволяет определить наличие иммунного ответа (в основе которого лежит механизм гиперчувствительности замедленного типа), выражающегося в появлении в месте введения уплотнения (индурации) тканей, диаметр которого измеряется в миллиметрах.

ТКП по методу Манту – стандартный метод выявления лиц, инфицированных *M. tuberculosis*. Не следует применять пробы, при которых туберкулин вводится несколько раз, так как их результаты ненадежны (невозможно проконтролировать количество введенного туберкулина).

В этом приложении описывается подробный алгоритм проведения, оценки и интерпретации результатов ТКП с использованием 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) туберкулина PPD-S. Вместо 5 ТЕ PPD-S можно применять 2 ТЕ туберкулина PPD RT23.

### Проведение пробы

1. *Выбрать и дезинфицировать место для инъекции туберкулина в 5-10 см ниже локтевого сустава*
  - Поместить предплечье ладонью вверх на твердую поверхность.
  - Выбрать чистый участок кожи (без шрамов, ссадин, вен).
  - Дезинфицировать место инъекции спиртовым раствором.
2. *Подготовить шприц*
  - Проверить на флаконе срок хранения и убедиться в том, что флакон содержит туберкулин PPD-S (5 ТЕ в 0,1 мл раствора).
  - Использовать одноразовый туберкулиновый шприц с тонкой короткой (0,6-1,2 см) иглой с коротким косым срезом.
  - Протереть верхнюю часть флакона дезинфицирующим раствором.
  - Набрать в шприц 0,1 мл раствора туберкулина.
3. *Осуществить инъекцию (см. рис. А.3.1)*
  - Медленно ввести в кожу иглу срезом вверх под углом 5-15°
  - Срез иглы должен быть чуть виден под кожным покровом.
4. *Проверить место инъекции*
  - После инъекции в коже образуется папула диаметром 8-10 мм. Если папула не появится, следует повторить инъекцию в 5 см от первоначального места введения.

#### 5. Регистрация проведения процедуры

- Записать всю информацию в соответствии с требованиями, принятыми в Вашем медицинском учреждении (напр., дату, время проведения пробы, место введения туберкулина, номер партии туберкулина и т.д.).

#### Рисунок. А.3.1 Проведение туберкулиновой кожной пробы по методу Манту



#### Оценка результата

Результат оценивается в пределах 48-72 часов после проведения пробы. Если пациент не явился в медицинское учреждение в течение 72 часов, ему, вероятно, потребуется провести ТКП повторно.

##### 1. Осмотр места инъекции

- Обследуйте визуально место инъекции при ярком свете, измерьте диаметр уплотнения (но не покраснения кожи).

##### 2. Пальпация уплотнения

- Кончиками пальцев определите границы уплотнения кожи.

##### 3. Маркировка уплотнения

- Кончиками пальцев определите края уплотнения в наиболее широком месте поперек предплечья.

##### 4. Измерение диаметра уплотнения с помощью прозрачной гибкой линейки

- Поместите нулевое значение линейки на внутренний левый край уплотнения кожи.
- Зафиксируйте значение на внутреннем правом крае уплотнения (при попадании края уплотнения между двумя значения на миллиметровой шкале, зафиксируйте значение в сторону уменьшения).

## 5. Запись результатов измерения

- Не отмечайте результат как «положительный» или «отрицательный».
- Отметьте результаты измерения в миллиметрах.
- При отсутствии уплотнения кожи запишите «0 мм».

## Интерпретация результатов пробы

Интерпретация результатов ТКП зависит от двух факторов:

- диаметр уплотнения;
- риск инфицирования и риск развития заболевания у пациента.

Диаметр уплотнения  $\geq 5$  мм свидетельствует о положительном результате пробы у:

- детей с ВИЧ-инфекцией;
- у детей с тяжелой недостаточностью питания (с клиническими признаками истощения или детской пеллагры).

Диаметр уплотнения  $\geq 10$  мм свидетельствует о положительном результате пробы у:

- у всех остальных детей (в независимости от того, проводилась ли им БЦЖ-вакцинация)

Случаи ложноположительных и ложноотрицательных результатов ТКП представлены в таблице А.3.1.

**Таблица. А.3.1 Случаи ложноположительных и ложноотрицательных результатов ТКП.**

Причины ложноотрицательных результатов ТКП	Причины ложноположительных результатов ТКП
Неправильное проведение или интерпретация теста	Неправильная интерпретация теста
ВИЧ-инфекция	БЦЖ-вакцинация
Нарушение правил хранения туберкулина	Инфицирование нетуберкулезными микобактериями
Вирусные инфекции (напр., корь, ветряная оспа)	
Вакцинация живыми вакцинами (в срок до 6 недель)	
Недостаточность питания	
Бактериальные инфекции (напр. брюшной тиф, лепра, коклюш)	
Применение препаратов, подавляющих иммунитет (напр., кортикостероидов)	
Новорожденность	
Первичный иммунодефицит	
Заболевания лимфоидных тканей (напр., болезнь Ходжкина, лимфома, лейкомия, саркоидоз)	
Белковое голодание	
Тяжелая форма туберкулеза	

## Ссылки

1. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).



## Приложение 4

# Получение клинических образцов для микроскопии

В настоящем приложении описаны основные процедуры наиболее распространенных методов получения клинических образцов у детей для проведения микроскопии: отхаркивание, аспирация желудочного содержимого и индуцирование мокроты.

## Отхаркивание

### Общие сведения

Все образцы материалов, полученные у детей, должны направляться на микроскопию и, при возможности, бактериологический посев на микобактерии туберкулеза. Следует иметь в виду, что дети, отхаркивающие мокроту, могут представлять инфекционную опасность, поэтому у них, как и у взрослых, процедура не должна проводиться в закрытых помещениях (напр., в туалетах), кроме помещений, специально предназначенных для этого. Для получения оптимальных результатов нужно исследовать две пробы мокроты: первую собирают в медицинском учреждении, во время посещения, а вторую пациент собирает дома с утра самостоятельно.

**Описание процедуры** (сокращенное и упрощенное по сравнению с источником 1)

1. Придайте ребенку уверенности, объяснив ему (или членам его семьи), для чего необходимо провести сбор мокроты.
2. Попросите ребенка, прополоскать рот перед сдачей мокроты. При этом из полости рта удаляются остатки пищи и бактерии.
3. Попросите ребенка сделать два глубоких вдоха, задерживая дыхание на несколько секунд после каждого вдоха, а затем делая медленный выдох. Далее, предложите ребенку вдохнуть в третий раз и сделать сильный и резкий выдох, затем вдохнуть еще раз и откашляться. Эта процедура помогает получить образец мокроты из глубоких отделов легких. Далее ребенок должен выплюнуть отделившуюся мокроту в контейнер, поднесенный близко ко рту.
4. Если объем собранной мокроты недостаточен, просите больного покашлять еще, пока не будет получено необходимое количество мокроты. Следует помнить о том, что многие пациенты не в состоянии собрать мокроту в течение нескольких минут. Дайте ребенку достаточно времени, чтобы начался действительно глубокий кашель с продукцией мокроты из нижних отделов дыхательных путей.
5. Даже если мокроту получить не удалось, считайте контейнер использованным и уничтожьте в соответствии с инструкцией.

## Аспирация желудочного содержимого

### Общие сведения

У детей, больных легочным туберкулезом, частички слизи, содержащие *M. tuberculosis*, могут попадать в желудочно-кишечный тракт. Аспирация желудочного содержимого – это специальная методика, предназначенная для сбора образцов из желудка для микроскопии и бактериологического исследования на микобактерии туберкулеза. Поскольку эта методика связана со значительными неудобствами для ребенка, а частота положительных результатов при микроскопии низкая, эту процедуру следует применять только при наличии технических возможностей для проведения не только микроскопических, но и бактериологических исследований. Иногда микроскопия дает ложноположительные результаты (особенно, у детей с ВИЧ-инфекцией, подверженных риску заражения нетуберкулезными микобактериями). Бактериологические исследования позволяют определять чувствительность штамма микобактерии к противотуберкулезным препаратам.

Желудочные аспираты в качестве проб для микроскопии и бактериологического посева используют у пациентов младшего возраста, у которых не всегда удается получить материал при откашливании или введении гипертонических солевых растворов. Наиболее удобно это для диагностики заболевания у детей младшего возраста, находящихся в стационаре. Однако диагностическая эффективность (получение положительных результатов) при исследовании трех проб желудочного содержимого достигает лишь 25-50% среди детей, больных туберкулезом, поэтому отрицательный результат бактериологического посева никогда не используется для исключения диагноза ТБ у ребенка. Аспирация желудочного содержимого проводится у детей младшего возраста с подозрением на легочный туберкулез. Во время сна слизь поступает из легких в горло, проглатывается, попадает в желудок, и находится там до его опорожнения, поэтому концентрация микобактерий выше в желудочных аспиратах, полученных рано утром.

Процедуру проводят рано утром в течение двух дней подряд, что увеличивает вероятность получения положительных результатов микроскопии. Следует отметить, что материал, полученный в результате первой процедуры, имеет наибольшую диагностическую ценность. Для правильного проведения процедуры требуется, как правило, участие двух сотрудников (один из них проводит процедуру, а другой ассистирует). Детям, получавшим пищу в течение 4-х часов (3-х часов – для новорожденных) до начала процедуры, а также детям с низким содержанием тромбоцитов или кровотечениями не показано проведение аспирации желудочного содержимого.

Материалы для проведения процедуры:

- перчатки
- назогастральный зонд (10 French и более)
- шприцы 5, 10, 20 или 30 куб. мм с переходником для присоединения к зонду
- лакмусовая бумага
- контейнер для хранения образцов
- ручка (для маркировки образцов)
- лабораторные бланки
- стерилизованная вода или физиологический раствор (0,9% раствор NaCl)
- раствор бикарбоната натрия (8%)
- спирт/хлоргексидин

## **Процедура**

Процедура может проводиться в стационаре в процедурной комнате (при наличии таковой) рано утром, сразу после пробуждения ребенка. Также ее можно проводить в амбулаторных условиях при наличии необходимого оснащения. Ребенок не должен принимать пищу в течение, по крайней мере, 4-х часов (новорожденные – 3-х часов) до проведения процедуры.

1. Найдите, человека, который будет Вам ассистировать.
2. Подготовьте все необходимое оснащение, прежде чем приступить к проведению процедуры.
3. Положите ребенка на бок или на спину. Ассистент должен удерживать ребенка в нужном положении.
4. Измерьте расстояние от носа до живота, примерно такая длина носового желудочного зонда потребуется для попадания в полость желудка.
5. Прикрепите шприц к зонду.
6. Осторожно введите зонд через нос и проведите до желудка.
7. Извлеките (аспирируйте) содержимое желудка (2-5 мл) с помощью шприца, присоединенного к зонду.
8. Убедитесь, что зонд находится в желудке, проверив кислотность извлеченного содержимого с помощью лакмусовой бумаги. Голубая бумага должна изменить цвет на красный под воздействием кислого содержимого желудка. Проверку можно провести и путем вдвухания воздуха через шприц в желудок (прибл. 3-5 мл), прослушивая желудок с помощью стетоскопа.
9. При отсутствии жидкого содержимого, введите 5-10 мл стерильной воды или физиологического раствора и повторите процедуру. Если и в этом случае не удастся извлечь жидкое содержимое желудка, еще раз повторите процедуру (даже при неправильном положении зонда, когда немного воды или физиологического раствора попадает в дыхательные пути, риск развития нежелательных явлений очень мал). Не следует повторять процедуру более трех раз.
10. Извлеките содержимое желудка через зонд (не менее 5-10 мл).
11. Переместите полученный материал из шприца в стерильный контейнер (напр., в стакан для забора мокроты).
12. Добавьте к полученному образцу равное количество раствора бикарбоната натрия (чтобы нейтрализовать кислотность содержимого желудка и предотвратить гибель микобактерий туберкулеза).

## **После процедуры**

1. Протрите контейнер с образцом спиртом/хлоргексидином, чтобы избежать перекрестной инфекции и промаркируйте контейнер.
2. Заполните лабораторные бланки.
3. Как можно быстрее (в течение 4-х часов) направьте образец в лабораторию для исследования, поместив его предварительно в термоконтнер.
4. Если для транспортировки образца потребуется более 4-х часов, поместите образец в холодильник (4-8°C) и храните там до начала транспортировки.
5. Накормите ребенка в обычном порядке.

## **Безопасность**

При извлечении желудочных аспиратов, как правило, не образуются аэрозольные частицы. Кроме того, дети младшего возраста не представляют значительной инфекционной опасности, поэтому эта процедура не связана с высоким риском заражения и может проводиться у постели ребенка или в обычном процедурном кабинете.

## **Индукцирование мокроты**

### **Общие сведения**

Следует отметить, что, в отличие от аспирации желудочного содержимого, процедура индукцирования мокроты связана с образованием аэрозолей. Поэтому эта процедура, по возможности, должна проводиться в изолированном помещении с оснащением, препятствующим распространению инфекции (отрицательное давление в помещении, лампы ультрафиолетового излучения (включаются, когда помещение не используется), а также вытяжной вентилятор).

Метод индукцирования мокроты сопряжен с невысоким риском для ребенка, которого обследуют на ТБ. Нежелательные явления развиваются очень редко и включают приступы кашля, бронхиальную обструкцию легкой степени и носовые кровотечения. Согласно результатам недавно проведенных исследований, данная процедура вполне безопасна даже для младенцев (2), хотя медицинский персонал должен пройти соответствующую подготовку и использовать специальное оснащение для работы с такими пациентами.

Перед проведением процедуры нужно обследовать ребенка, чтобы убедиться в отсутствии противопоказаний для нее. От проведения процедуры следует отказаться в следующих случаях:

- если ребенок принимал пищу в течение последних 3-х часов (в таком случае следует отложить процедуру);
- при остром респираторном нарушении (учащенное дыхание, бронхиальная обструкция, гипоксия);
- ребенок на интубации;
- кровотечения: тромбоцитопения, кровоточивость, сильные носовые кровотечения (соответствующие симптомы или количество тромбоцитов < 50 клеток/мл крови);
- нарушение сознания;
- острые приступы астмы в анамнезе (проводились специальные диагностика и лечение).

### **Процедура**

1. Дать ребенку бронходилататор (например, сальбутамол) для снижения риска развития бронхиальной обструкции.
2. Давать аэрозоль гипертонического солевого раствора (3% раствор NaCl) в течение 15 минут или до полного расхода 5 куб. мм этого раствора.
3. При необходимости провести физиотерапию грудной клетки для мобилизации мокроты.
4. Для детей старшего возраста, которые могут откашливать мокроту, далее нужно следовать указаниям по сбору мокроты, описанным в разделе «Отхаркивание».
5. Для детей младшего возраста, не способных откашливать мокроту, провести:
  - отсасывание слизи из носа; или
  - аспирацию слизи из носоглотки для получения образца мокроты.

Оборудование и оснащение, которое будет использоваться повторно, после окончания процедуры необходимо дезинфицировать и стерилизовать.

## Ссылки

1. *Laboratory services in tuberculosis control. Part II: Microscopy.* Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).
2. Zar HJ et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 82:305-308.



## Приложение 5

## ПРОМЕЖУТОЧНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ ТБ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА (С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 25 КГ) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДОСТУПНЫХ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ (RHZ 60/30/150) И ДОЗИРОВКИ НА МАССУ ТЕЛА

Для того, чтобы адаптировать существующие противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами к лечению детей (достичь желаемых уровней лекарственных веществ в крови), в этом приложении ВОЗ разместила таблицы расчета дозировки противотуберкулезных препаратов, основанные на следующих соображениях:

- По возможности следует использовать дисперсные таблетки гарантированного качества, в особенности при лечении детей, не способных проглатывать обычные таблетки.
- Схемы лечения основываются на применении комбинированных препаратов, однако в некоторых случаях может потребоваться прием монопрепаратов.
- Дозы рассчитаны на прием препарата один раз в сутки, крайне нежелательно делить таблетки на части.
- Рекомендованные дозы, как правило, не превышают верхний предел диапазона доз, чтобы минимизировать риск развития токсических эффектов.

Это руководство должно впредь использоваться вместо рекомендаций, опубликованных ВОЗ в 2009 году: *Dosing instructions for the use of currently available fixed-dose combination TB medicines for children*.

По достижении ребенком массы тела 25 кг следует переходить на рекомендации по дозированию и приему для взрослых пациентов.

Диапазон массы тела	Количество таблеток		
	Интенсивная фаза		Фаза продолжения лечения RH (60/30)
	RHZ (60/30/150)	E (100)	
4-6 кг	1	1	1
7-10 кг	2	2	2
11-14 кг	3	2	3
15-19 кг	4	3	4
20-24 кг	5	4	5

**Лечение ТБ детей младшего возраста (с массой тела менее 25 кг) с использованием доступных в настоящее время комбинированных препаратов с фиксированными дозами (RH Z 60/30/150) и дозы на массу тела.**

Масса тела (кг)	Количество таблеток	Дозировка (мг/кг), которая достигается при приеме количества таблеток, рекомендуемого для этого диапазона массы тела		
		Рифампицин 60 мг	Изониазид 30 мг	Пиразинамид 150 мг
4	1	15,0	7,5	37,5
5	1	12,0	6,0	30,0
6	1	10,0	5,0	25,0
7	2	17,1	8,6	42,9
8	2	15,0	7,5	37,5
9	2	13,3	6,7	33,3
10	2	12,0	6,0	30,0
11	3	16,4	8,2	40,9
12	3	15,0	7,5	37,5
13	3	13,9	6,9	34,6
14	3	12,9	6,4	32,1
15	4	16,0	8,0	40,0
16	4	15,0	7,5	37,5
17	4	14,1	7,1	35,3
18	4	13,3	6,7	33,3
19	4	12,6	6,3	31,6
20	5	15,0	7,5	37,5
21	5	14,3	7,1	35,7
22	5	13,6	6,8	34,1
23	5	13,0	6,5	32,6
24	5	12,5	6,3	31,3



9 789241 548748