

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ
КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ



Протокол по диагностике и
профилактическому лечению
туберкулезной инфекции



Бишкек 2023

Содержание	стр.
Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Общая информация	5
Краткая информация	7
Определение, кодирование по МКБ-10	7
Эпидемиологическая ситуация	7
Раздел I. Ключевые группы ТБИ. Классификация.	7
Раздел II. Диагностика ТБИ	8
2.1. Этапы исключения активного ТБ	8
2.2. Тесты на выявление ТБИ	9
2.2.1. Туберкулиновая кожная проба (ТКП)	9
2.2.2. Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA)	11
2.2.3. Диаскин-тест	11
2.3. Сравнительная характеристика тестов	12
2.4. Выбор теста для диагностики ТБИ	12
2.5. Алгоритм диагностики и отбор лиц для ПЛТ среди ключевых групп	13
2.5.1. Контактные лица	13
2.5.2. ЛЖВ	14
Раздел III. Профилактическое лечение ТБИ	15
3.1. Режимы и дозировки ПЛТ	15
3.2. Выбор режима лечения ПЛТ	19
3.3. Нежелательные явления	19
3.4. Клинический мониторинг ПЛТ	20
Раздел IV. Ведение лиц с ТБИ на уровне ПМСП	21
4.1. Тактика ведения лиц с ТБИ на уровне ПМСП	21
4.2. Меры, способствующие соблюдению режима ПЛТ	22
4.3. Расследование контактов	22
Раздел V. Исходы ПЛТ	23
Раздел VI. Информация для пациента	24
Основной список литературы, библиография	25

Ключевые слова:

Туберкулез (Tuberculosis), туберкулезная инфекция (Tuberculosis infection), профилактика (prevention), профилактическое лечение туберкулеза (Preventive Treatment of Tuberculosis), диагностика (Diagnosis), контакты (contacts), дети контакты (children contacts), ЛЖВ (PLHIV), скрининг (screening), иммуноферментный анализ (immunoassay), лечение (Treatment), краткосрочные режимы лечения (Short-term treatment regimens)

Список сокращений

АРТ	Антиретровирусная терапия
АТР	Аллерген туберкулезный рекомбинантный
БЦЖ (BCG)	Вакцина Кальметта-Герена от французского BCG (Bacillus Calmette–Guérin)
ВЛТБ	Внелегочный туберкулез
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЗТ	Гиперчувствительность замедленного типа
ГСВ	Группа семейных врачей
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КУБ	Кислотоустойчивые бактерии
КТ	Компьютерная томография
КПФД	Комбинированные противотуберкулёзные препараты с фиксированными дозами
ЛТБ	Легочный туберкулез
ЛФ	Лекарственные формы
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МБТК	M. tuberculosis complex – группа микобактерий туберкулеза, патогенных для человека
ОЛС	Общая лечебная сеть
ПЛТ	Профилактическое лечение туберкулезной инфекции
ПМСП	Первичная медико-санитарная помощь
ППД-Л	Очищенный дериват туберкулина Линниковой
ТБ	Туберкулез
ТБИ	Туберкулезная инфекция (латентная инфекция, инфицирование)
ТЕ	Туберкулиновая единица
ТКП	Туберкулиновая кожная проба (Манту с 2 ТЕ ППД-Л)
ЦСМ	Центр семейной медицины
ЦОВП	Центр общей врачебной практики
IGRA	Interferon gamma release assays, анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона

Общая информация

Пользователи

Протокол предназначен для медицинских работников ПМСП, противотуберкулезных организаций, центров профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора, службы СПИД и всех других заинтересованных организаций, вовлеченных в профилактические мероприятия по туберкулезу.

Цель разработки протокола:

Усиление эффективности и качества профилактических мероприятий, направленных на улучшение диагностики и лечения ТБ инфицирования, способствующих снижению распространения ТБ среди населения. Протокол применим к лицам из групп риска прогрессирования ТБИ в активную форму ТБ. Данная версия протокола разработана на основании современных рекомендаций ВОЗ, в дальнейшем будет обновляться по мере появления новых доказательств.

Дата разработки:

Создано в 2023 г.

Дата последующего рассмотрения:

Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2028 году.

Список и контактные данные авторов и лиц, принимавших в разработке протокола:

Токтогонова А.А.	Заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atyrkul7@gmail.com 0771-110-117
Галиева Р.Ш.	Доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru , 0552-017-506
Курманова Н.К.	Ассистент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., nmiste@mail.ru , 0557-774-505
Кусякова Н.И.	Врач-фтизиопедиатр ГЦБТ г. Бишкек
Искакова А.	Врач-лаборант РРЛ НЦФ, altyn.iskakova@gmail.com 0550-229-980
Матаева Г.	Врач-лаборант РРЛ НЦФ, gulshan.mataeva@gmail.com
Сарымсаков У.	Клинический специалист по улучшению качества Проект РЦ «СПИД»/СиДиСи, usarymsakov@mail.ru
Токторгазиева К.А.	Заведующая отделением легочного ТБ №2, toktorgazieva@mail.ru 0777-606-684
Байтелиева А.	Ассистент кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева, altynai_baitelieva@mail.ru , 0553-683-144
Нургазиева Ч.Б.	Специалист по мониторингу и оценке ОИиЭ НЦФ, cholpon.nurgazieva@mail.ru
Темирбеков С.Т.	Специалист по профилактике инфекционных заболеваний проекта USAID «Вылечить ТБ», stemirbekov@urc-chs.com 0708-154-447

Сулайманова М.	Специалист по лекарственному менеджменту проекта USAID «Вылечить ТБ», к.м.н., merkinai_sulaimanova@kg.jsi.com 0557 327 711
----------------	---

Рецензенты:

1. Чубаков Т.Ч., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, д.м.н., профессор.
2. Азыкова А.Б., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиопульмонологии медицинского факультета КРСУ им. Б. Ельцина, к.м.н.
3. Идрисова М., советник по клиническим вопросам ТБ, USAID/STAR.

Экспертная оценка:

Матоморова А.А. – зав. отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Абдрахманова Э.Д. - врач-эксперт отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Редакционная группа:

Токтогонова А.А.	заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atykul7@gmail.com 0771 110 117
Галиева Р.Ш.	доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru 0552 017 506

Протокол по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции рассмотрен Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждён Приказом МЗ КР №816 от 7 июля 2023 года.

Краткая информация

1. ТБ инфицирование, основные сведения (МКБ-10 Z20.1)

ТБ инфицирование (ТБИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза.

2. Ситуационный анализ по ТБИ в Кыргызской Республике (эпидемиология)

До 2023 года в КР вопросы ведения случаев с ТБИ касались только детского населения. Среди иммунологических методов диагностики ТБИ использовался кожный туберкулиновый тест (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Туберкулинодиагностика в стране проводилась только детям из групп повышенного риска ТБ.

Анализ профилактической работы в республике показывает, что профилактическое лечение детям из контакта проводилось недостаточно. По данным НЦФ, в 2022 году детям из контакта с больными ТБ в возрасте до 5 лет, профилактическое лечение было назначено только в 23% случаев, из которых лишь 52% завершили полный курс профилактического лечения. Показатель ПЛТ среди впервые выявленных ЛЖВ, за тот же период, составил 45%.

У каждого третьего пациента контактировавших с ТБ больными, диагностирована ЛУ форма ТБ. На протяжении предыдущих лет, дети с ТБИ из контакта с больными ЛУ ТБ не получали профилактического лечения, находясь только под наблюдением. Среди взрослого населения профилактическое лечение ТБИ проводилось только среди ЛЖВ.

Приведенная выше информация свидетельствует о необходимости усиления профилактических мероприятий по ТБ среди населения республики.

Раздел I. Ключевые группы ТБИ

Классификация

К ключевым группам относятся:

- **Лица из контакта с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическим методом:**
 - лица из домашнего и близкого контакта;
 - воспитанники детских домов, интернатов и приютов;
 - беременные женщины и женщины в послеродовом периоде;
 - новорожденные, родившиеся от матерей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ.
- **Лица, живущие с ВИЧ:**
 - взрослые, подростки и дети с ВИЧ.

Основной принцип проведения профилактических мероприятий среди ключевых групп заключается в выявлении случаев ТБ инфицирования с целью **профилактического лечения**, что в результате приведет к снижению риска перехода инфицирования организма в активный ТБ.

Раздел II. Диагностика ТБИ

Основным условием для начала профилактического лечения ТБИ является **исключение активного ТБ**.

2.1. Этапы исключения активного ТБ

- **Скрининг клинических симптомов ТБ (жалобы, опрос):**
 - для взрослых: кашель иногда с мокротой и кровью, боль в груди, слабость, потеря веса, лихорадка и ночная потливость.
 - для детей: недостаточная прибавка веса или ее отсутствие, кашель, повышение температуры тела, вялость, снижение игривости, ночная потливость, микрополиаденопатия, наличие параспецифических реакций (узловатая эритема, фликтенулезный кератоконъюнктивит, полисерозиты и др.).
- **Рентгено-томография органов грудной клетки (КТ – по показаниям).**
- **Лабораторная диагностика** проводится при выявлении респираторных симптомов, согласно диагностическому алгоритму (см. КР по менеджменту ЛУ-ТБ).

При дифференциальной диагностике ТБИ необходимо учитывать факторы различия между ТБИ и активным ТБ (табл. 1).

Таблица 1. – Различия между ТБИ и активной формой ТБ

ТБ инфицирование	Активный ТБ
Наличие симптомов	
Симптомов ТБ нет	Присутствуют симптомы, среди которых могут быть: <ul style="list-style-type: none"> • кашель, иногда с мокротой или кровью • боль в груди • слабость • потеря веса • лихорадка • ночная потливость
Общее самочувствие обследуемого лица	
Не чувствует себя больным	Обычно чувствует недомогание
Инфекционность	
Нет	Возможна при положительных бактериологических анализах
Реакция на кожные и in vitro тесты	
В обоих случаях: тест кожной пробы, Диаскин-тест или Квантифероновый тест (с использованием методов IGRA) при положительном результате указывают на присутствие ТБ инфекции	
Рентгенологические и лабораторные данные	
Рентгенография без патологии, анализы мокроты на туберкулез отрицательные	Возможна патология на рентген-снимке, возможен положительный результат на ТБ

	методом GeneXpert, посева или микроскопии мазка мокроты
	Лечение
Профилактическое лечение ТБИ для предупреждения развития активного ТБ	Лечение активного ТБ

2.2. Тесты на выявление ТБИ

К методам тестирования на инфицирование *M.tuberculosis* относятся: туберкулиновая кожная проба, Квантифероновый тест (с использованием методов IGRA) и Диаскин-тест.

Применение тестов на ТБИ

- Интерпретация результата тестов должна осуществляться только в контексте с другими исследованиями и клинической картиной.
- Отсутствие тестов не должно становиться препятствием для оказания ПЛТ лицам с повышенным риском ТБ инфицирования.
- Положительные результаты тестов не позволяют отличать ТБ инфицирование от активного ТБ.
- Отрицательный результат не позволяет исключить ТБИ, поскольку у некоторых лиц из групп риска, например, у маленьких детей и недавно инфицированных людей, результаты тестирования могут быть ложноотрицательными.
- Тестирование, при необходимости, проводится независимо от возраста.

2.2.1. Туберкулиновая кожная проба (ТКП)

Туберкулинодиагностика - биологический тест, основанный на определении повышенной чувствительности замедленного типа к туберкулину, возникшей в результате заражения вирулентными микобактериями туберкулеза или вакцинации BCG.

Таблица 2. – Интерпретация результатов туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

Результат	Интерпретация
Отрицательный	<ul style="list-style-type: none"> • Инфильтрат 1- 4 мм
Положительный	<ul style="list-style-type: none"> • Инфильтрат 5 мм и более для лиц из групп повышенного риска*: <ul style="list-style-type: none"> – Лица из контакта с больным ТБ – ВИЧ-инфицированные лица • Везикуло-некроз независимо от размеров инфильтрата

Примечание: *ВИЧ инфицированным лицам и детям до 5 лет из контакта не обязательно проводить тестирование на ТБИ для назначения ПЛТ, достаточно исключить активный туберкулез.

Положительные ТКП при необходимости подтверждаются Квантифероновым тестом (с использованием методов IGRA) или Диаскин-тестом для исключения ложноположительных результатов (табл. 3).

Таблица 3. – Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов ТКП

Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
<ul style="list-style-type: none"> • Неправильная интерпретация теста • Вакцинация BCG • Инфицирование нетуберкулезными микобактериями • «Бустер эффект» * 	<ul style="list-style-type: none"> • Неправильное проведение или интерпретация теста • ВИЧ-инфекция • Нарушение правил хранения туберкулина • Вирусные инфекции (например: корь, ветряная оспа и др.) • Вакцинация живыми вакцинами (в сроки до 6 недель) • Применение препаратов, подавляющих иммунитет (например: кортикостероиды) • Период новорожденности • Первичный иммунодефицит • Заболевание лимфоидных тканей (например: болезнь Ходжкина, лейкемия, саркоидоз) • Белковое голодание • Туберкулез в тяжелой форме

Примечание: * «Бустер-эффект» - увеличение (boost, англ. – усиление) диаметра папулы при частой (чаще, чем 1 раз в 2 недели) постановке пробы

Противопоказания к проведению ТКП

К противопоказаниям для постановки туберкулиновой кожной пробы относятся:

- кожные заболевания,
- острые и хронические инфекционные заболевания в период обострения, включая реконвалесценцию (не менее 2 месяцев после исчезновения всех клинических симптомов),
- аллергические состояния (ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразия с выраженными кожными проявлениями),
- эпилепсия.

Не допускается проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в тех коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям.

Интервал между проведением профилактических прививок и ТКП должен составлять не менее 4-х недель. Если профилактическая прививка еще не сделана, то ее проведение разрешается после оценки результата ТКП.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не должна применяться для контроля эффективности профилактического лечения.

2.2.2. Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA)

В основу Квантиферонового теста положен метод определения в крови гамма-интерферона, который продуцируется клетками иммунной системы (Т-лимфоциты) при проникновении туберкулезной палочки в организм (IGRA).

Для проведения Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) венозная кровь забирается у пациента (натощак или не ранее 2-х часов после еды) в специальные вакуумные пробирки. Весь анализ вместе с активацией Т-лимфоцитов занимает в среднем 20-24 часа. Возрастные ограничения для проведения Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) отсутствуют.

Таблица 4. – Интерпретация результатов Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) на ТБИ

Результат	Интерпретация
Отрицательный	Пациент не инфицирован <i>M. tuberculosis</i>
Положительный	ТБ инфицирование (<i>M. tuberculosis</i>) вероятно
Неопределенный	Результат слабо положительный (от 0.35 до 1.0). Требуется повторное проведение теста через 2-4 недели

2.2.3. Диаскин-тест

Диаскин-тест - инновационный внутрикожный диагностический тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении.

Инъекцию препарата для проведения Диаскинтеста проводят точно также, как при пробе Манту: строго внутрикожно, в области средней трети предплечья, тонкой иглой.

Таблица 5. – Интерпретация результатов Диаскинтеста

Результат	Интерпретация
Отрицательный	Полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или наличие «уколочной реакции» до 2 мм
Сомнительный	Наличие гиперемии без инфильтрата
Положительный	Наличие инфильтрата (папулы) любого размера
Гиперергическая реакция	Размер инфильтрата 15 мм и более; везикуло-некротические изменения и/или лимфангоит, лимфаденит, независимо от размера инфильтрата.

Противопоказания для проведения Диаскин-теста такие же, как и для ТКП.

2.3. Сравнительная характеристика тестов

Тесты на ТБИ используются в качестве вспомогательных средств диагностики инфекции *M. tuberculosis*. Однако, ни один из этих тестов не может отличить туберкулезную инфекцию от заболевания ТБ. В связи с этим необходимо для исключения/подтверждения активного ТБ проводить полный комплекс методов диагностики (табл. 6).

Таблица 6. – Сравнительные данные тестов на ТБИ

	Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA) на ТБИ	ТКП	Диаскин-тест
Метод исследования	IGRA	Кожная проба	Кожная проба
Чувствительность ^{1,2,3}	98,9%	68%	96,2%
Специфичность	98,1%	78%	84,6%
Ограничения в применении	Отсутствуют	Имеются	Имеются
Время получения результата	20-24 ч	48-72 ч	48-72 ч
Нежелательные явления	Отсутствуют	Возможны	Возможны

2.4. Выбор теста для диагностики ТБИ

Есть несколько факторов для определения выбора теста (табл. 7). **Туберкулиновая кожная проба** – используется рутинно, как основной метод диагностики ТБИ.

Таблица 7. – Выбор теста для использования пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) на ТБИ или Диаскин-теста

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA) на ТБИ или Диаскин-тест
Используется как основной метод	Используются в случае, если имеются: <ul style="list-style-type: none"> • противопоказания для проведения ТКП • токсико-аллергическая реакция на туберкулин • кожные патологии • судорожные пароксизмы • инфекционные болезни • сведения о недавно проведенной вакцинация БЦЖ (2-3 года после прививки),

¹Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108749/>

²Mantoux test: what threshold for what purpose, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/118548>

³[Experience With The New Skin Test Diaskintest® Used To Diagnose Respiratory Tuberculosis In Children And Adolescents In A Tuberculosis Unit]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529925/>

	<p>а также,</p> <ul style="list-style-type: none">• при дифференциальной диагностике:<ul style="list-style-type: none">○ если первоначальный тест ТКП отрицательный, но риск заражения высок,○ если первоначальный тест ТКП положительный, но риск заражения низкий
--	--

2.5. Алгоритм диагностики и отбор лиц для ПЛТ среди ключевых групп

2.5.1. Контактные лица

Контактные лица - это люди из контакта с больными бактериологически подтвержденным легочным ТБ.

К ним относятся:

- лица в пределах домохозяйств (домашние) и близкие контакты,
- воспитанники детских домов, интернатов и приютов,
- беременные женщины и женщины в послеродовом периоде, и
- новорожденные, родившиеся от матерей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ.

Показания для ПЛТ

- Всем детям в возрасте до 5 лет из контакта с бактериологически подтвержденным легочным ТБ (включая новорожденных) показано ПЛТ. *Тест на ТБИ проводить не обязательно.*
- Детям старше 5 лет, подросткам и взрослым, которые были в контакте, проводится туберкулиновая кожная проба.

При **положительном** результате теста и при исключении активного ТБ у лиц из контакта, профилактическое лечение следует начать:

- детям 5-15 лет;
- воспитанникам детских домов, интернатов и приютов;
- беременным женщинам и женщинам в послеродовом периоде.

При **отрицательном** результате ТКП, следует провести **повторное тестирование** через 8 недель после последнего контакта с больным ТБ. Повторный тест необходим, т.к. организм выработает иммунный ответ к 8 неделе после инфицирования *M. tuberculosis*. При положительном результате провести профилактическое лечение, при отрицательном результате проводить дальнейшее наблюдение (рис. 1).

Подросткам старше 15 лет и взрослым из контакта ПЛТ назначается после информированного согласия.

2.5.2. ЛЖВ – у которых не выявлено признаков активного ТБ при соответствующем клиническом обследовании. *Тест на ТБИ проводить не обязательно.* Всем следует

назначить профилактическое лечение ТБ, включая беременных женщин и тех, кто ранее лечился от ТБ, независимо от возраста:

- взрослые, подростки и дети старше ≥ 12 месяцев с ВИЧ, независимо от приема АРТ, степени иммунодефицита и наличия контакта с больным ТБ;
- дети с ВИЧ в возрасте < 12 месяцев, которые имели **контакт с больным ТБ**. В случае отсутствия контакта с больным ТБ профилактическое лечение не показано.

Комбинируемое использование профилактического лечения ТБ, профилактического лечения котримоксазолом и АРТ среди ЛЖВ способствует как профилактике ТБ, так и снижению смертности от ТБ.

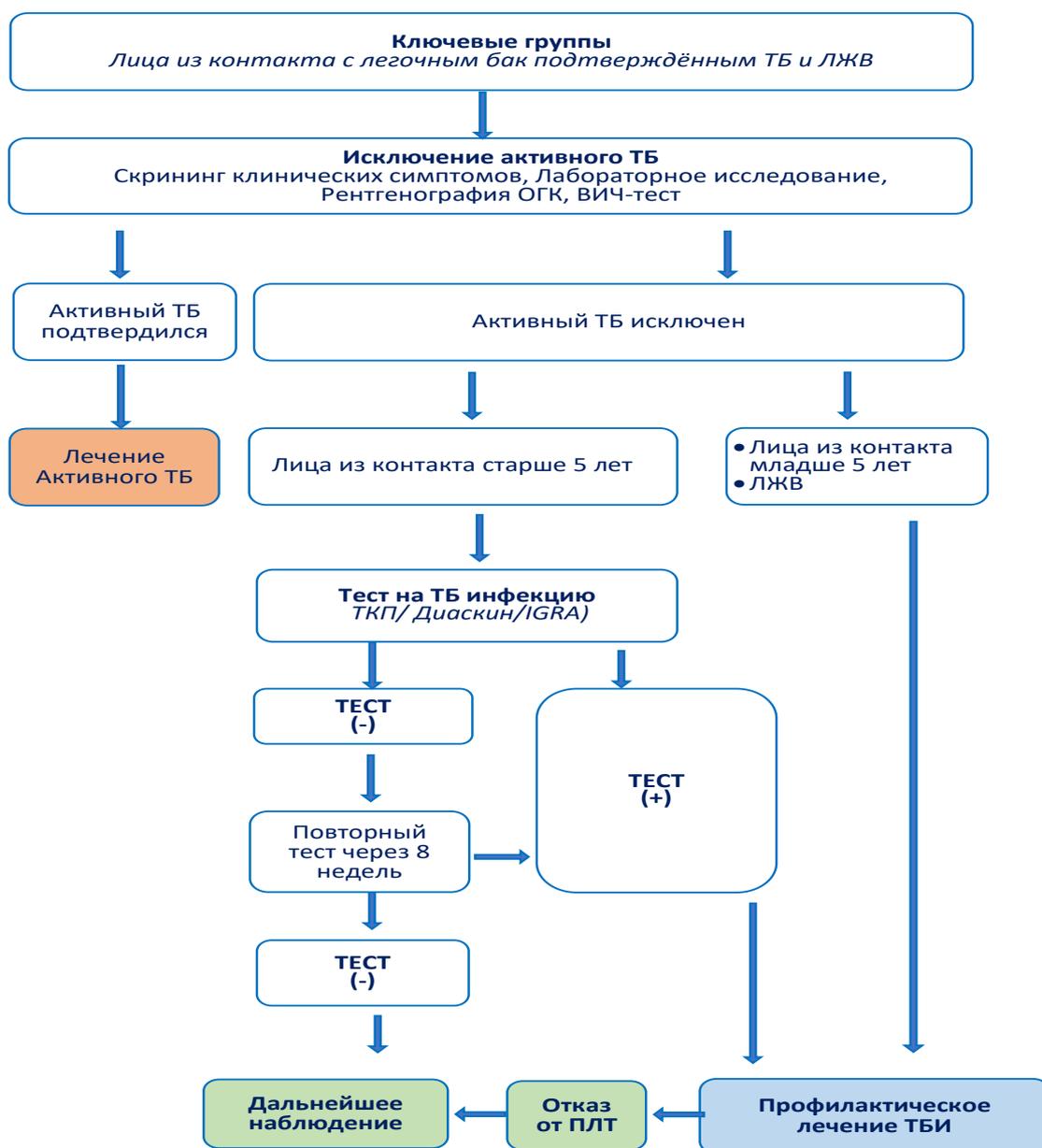


Рис.1 Алгоритм диагностики и лечения ТБИ

Раздел III. Профилактическое лечение ТБИ

3.1. Режимы и дозировки ПЛТ

Существует несколько режимов лечения ТБИ (табл. 8).

Таблица 8. – Режимы лечения ТБ инфицирования

РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ			Возраст
1.	3НР	3 мес. лечения рифапентином и изониазидом (1 раз в неделю)	старше 2 лет
2.	1НР	1 мес. лечения рифапентином и изониазидом (1 раз в день)	старше 13 лет
3.	3НР	3 мес. лечения изониазидом и рифампицином (1 раз в день)	любой возраст
4.	4R	4 мес. лечения только рифампицином (1 раз в день)	любой возраст
5.	6Н	6 мес. лечения изониазидом (1 раз в день)	любой возраст
6.	6Lfx	6 мес. лечения левофлоксацином (1 раз в день)	любой возраст

Предпочтительными вариантами лечения ТБИ являются **краткосрочные схемы**. Если короткий курс лечения невозможен, рекомендуются альтернативные схемы лечения ТБИ (табл. 9).

Таблица 9. – Варианты режимов ПЛТ

Возраст	Предпочтительные режимы	Альтернативные режимы
С 2-х лет и выше	3НР <i>1 раз в неделю</i>	3НР, 4R, 6Н <i>ежедневно</i>
С 13 лет и выше	1НР <i>ежедневно</i>	3НР <i>1 раз в неделю.</i> 3НР, 4R, 6Н <i>ежедневно</i>
Любой возраст	3НР, 4R, 6Н <i>ежедневно</i>	
При контакте с МЛУ ТБ	6Lfx (рассматривается индивидуально, по решению консилиума)	

Примечание: Н – изониазид, R – рифампицин, P – рифапентин, Lfx - левофлоксацин

При назначении режимов ПЛТ необходимо учитывать следующие факторы:

- Рифампицин (R) и рифапентин (P) не являются взаимозаменяемыми, поэтому необходимо строго соблюдать предписанную схему лечения.
- Рифампицин и рифапентин имеют перекрестную устойчивость.
- Для режима 3НР существуют диспергируемые лекарственные формы КПФД для детей, которые используются в лечении ТБ.

Описание режимов ПЛТ

3.1.1. 3-месячный режим лечения изониазидом и рифапентином

Режим 3 НР составляет прием изониазида и рифапентина один раз в неделю в течение 3-х месяцев, всего 12 доз на курс лечения (табл.10).

Схема 3НР **не** рекомендуется:

- Детям младше 2 лет
- Лицам с ВИЧ, если имеется несовместимость рифапентин с антиретровирусными препаратами.
- Лицам, предположительно инфицированным *M. tuberculosis*, устойчивыми к H или R (в связи с перекрёстной устойчивостью с рифапентином).
- Беременным женщинам.

Таблица 10. – Дозировки препаратов при 3-месячном режиме лечения изониазидом и рифапентином

Режим	Препарат /Дозировка / Возрастная группа						Частота/ количество доз на курс
3НР	Возраст 2-14 лет						1 раз в неделю 12 доз
		10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	>34 кг	
	Изониазид, 100 мг*, таб.	3	5	6	7	7	
	Рифапентин 150 мг, таб.	2	3	4	5	5	
	Возраст более 14 лет						
		30–35 кг	36–45 кг	46-55 кг	56–70 кг	>70 кг	
	Изониазид 300 мг, таб.	3	3	3	3	3	
Рифапентин 150 мг, таб.	6	6	6	6	6		

Примечание: *Может быть использована дозировка 300 мг для уменьшения количества принимаемых таблеток

3.1.2. 1-месячный режим лечения изониазидом и рифапентином

Режим 1 НР составляет прием изониазида и рифапентина ежедневно в течение 1 месяца, 28 доз (табл. 11).

Схема 1НР не рекомендуется:

- детям младше 13 лет;
- лицам с ВИЧ, если имеется несовместимость рифапентина⁴ с антиретровирусными препаратами;
- лицам, предположительно инфицированным *M. tuberculosis*, устойчивыми к H и/или R (в связи с перекрёстной устойчивостью с рифапентином);
- беременным женщинам.

⁴ * Information about drug-drug interactions between specific anti-mycobacterial agents, including rifamycins (rifampin, rifabutin, and rifapentine) and antiretroviral agents, is available from Department of Health and Human Services, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV.

Таблица 11. – Дозировки препаратов при 1-месячном режиме лечения изониазидом и рифапентином

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа		Частота/ количество доз на курс
1НР	Возраст ≥ 13 лет		1 раз в день
	Изониазид	300 мг/сут.	28 доз
	Рифапентин	600 мг/сут.	

3.1.3. 3-месячный режим лечения изониазидом и рифампицином

Режим 3НР составляет прием изониазида и рифампицина ежедневно в течение 3 месяцев, 90 доз (табл.12).

3НР — это один из кратких курсов ПЛТ на основе рифампицина для взрослых и детей всех возрастов, включая ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных пациентов, насколько это позволяет лекарственное взаимодействие.

Таблица 12. – Дозировки препаратов при 3-месячном режиме лечения изониазидом и рифампицином

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа					Частота/ количество доз	
3НР	Возраст <10 лет					1 раз в день	
	Изониазид	10 мг/кг в сутки (7 - 15 мг)					90 доз
	Рифампицин	15 мг/кг в сутки (10 - 20 мг)					
		4–7 кг	8–11 кг	12–15 кг	16–24 кг	> 25 кг	
	НР 50/75 мг (КПФД), таб.	1	2	3	4	Применение ЛФ для взрослых	
	Возраст 10 лет и старше						
	Изониазид	5 мг/кг в сутки					
	Рифампицин	10 мг/кг (7 - 15 мг)					

3.1.4. 4-месячный режим лечения рифампицином

Режим 4R составляет прием рифампицина ежедневно, в течение 4 месяцев, 120 доз (табл. 13).

Четырехмесячный режим рекомендуется для взрослых и детей всех возрастов. Схема 4R особенно рекомендуется для людей, которые не переносят изониазид или подверглись воздействию устойчивого к изониазиду ТБ.

Таблица 13. – Дозировки препаратов при 4-месячном режиме лечения рифампицином

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа		Частота/ количество доз на курс
4R	Возраст <10 лет		1 раз в день
	Рифампицин	15 мг/кг в сутки (10 - 20 мг)	120 доз
	Возраст 10 лет и старше		
	Рифампицин	10 мг/кг в сутки	

3.1.5. 6-месячный режим лечения изониазидом

Режим 6H составляет прием изониазида ежедневно в течение 6 месяцев, всего 180 доз на курс лечения ТБИ (табл. 14) и рекомендуется для ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных взрослых и детей всех возрастов. Дополнительно назначать пиридоксин (50 мг 1 раз в сутки внутрь) в целях профилактики развития периферической нейропатии.

Таблица 14. – Дозировки препаратов при 6-месячном режиме лечения изониазидом

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа		Частота/ количество доз на курс
6H	Возраст <10 лет		1 раз в день 120 доз
	Изониазид	10 мг/кг в сутки (7 - 15 мг)	
	Возраст 10 лет и старше		
	Изониазид	5 мг/кг в сутки	

3.1.6. 6-месячный режим лечения левофлоксацином

Данная схема предназначена для лечения лиц из контакта с легочным МЛУ ТБ и составляет прием Lfx ежедневно, в течение 6 месяцев, всего 180 доз на курс (табл. 15). Решение принимается в индивидуальном порядке на консилиуме по ТБ и назначается на основе результатов ТЛЧ индексного случая ТБ. Лица из контакта с больным МЛУ ТБ наблюдаются в течение 2-х лет от момента конверсии культуры у индексного пациента.

Таблица 15. – Дозировки препаратов при 6-месячном режиме лечения Lfx

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа				Частота/ количество доз на курс	
6 Lfx	Возраст <15 лет (15–20 мг/кг/сут.) при весе:					1 раз в день 180 доз
		5–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–34 кг	
	Lfx (мг/сут.)	150	200–300	300–400	500–750	
	Возраст 14 лет и старше при весе:					
	35 кг - 45 кг		> 45 кг			

	Lfx (мг/сут.)	750	1000	
--	------------------	-----	------	--

3.2. Выбор режима лечения ПЛТ

Выбирать соответствующую схему лечения ТБИ следует на основании результатов определения лекарственной чувствительности МБТ у предполагаемого индексного случая (табл. 16).

Таблица 16. – Выбор режима на основании данных ТЛЧ индексного пациента

<ul style="list-style-type: none"> Если индексный пациент подвергся воздействию известного лекарственно-чувствительного ТБ или лекарственная чувствительность неизвестна: 	
Положительный результат теста на ТБИ	<p>→ Лечение коротким курсом лечения с рифапентином (ЗНР или 1НР по показаниям)</p> <p>Если короткий курс лечения невозможен, альтернативным вариантом является 6 месяцев ежедневного приема изониазида</p>
<ul style="list-style-type: none"> Если человек подвергается воздействию ТБ с известной устойчивостью к изониазиду и сохраненной чувствительностью к R: 	
Положительный результат теста на ТБИ	<p>→ Лечение R в течение 4 месяцев</p> <p>Перед началом лечения важно подтвердить, что изолят <i>M. tuberculosis</i> индексного случая чувствителен к R</p>
<ul style="list-style-type: none"> Если человек подвергся воздействию ТБ с известной устойчивостью к R и сохраненной чувствительностью к H: 	
Положительный результат теста на ТБИ	<p>→ Лечение изониазидом 6 мес.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Если человек подвергается воздействию туберкулеза с известной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ): 	
Положительный результат теста на ТБИ	<p>→ Лечение Lfx, по решению консилиума</p>

Режимы лечения с использованием рифапентина, при отсутствии противопоказаний, являются приоритетными.

3.3. Нежелательные явления

Учитывая, что большинство НЯ на ПТП являются незначительными и встречаются редко, основное внимание следует уделять профилактике гепатотоксичности, обусловленной действием лекарственных средств.

Пациенты всех возрастов с сопутствующими факторами риска заболевания печени должны находиться под клиническим наблюдением⁵.

Бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз. Признаки, указывающие на необходимость прекращения приема лекарств: бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз возникают в первые недели лечения.

Возобновление лечения: после того, как гепатит разрешится, можно возобновить тот же режим приема лекарств. Однако, безопаснее перейти на альтернативный режим.

Кожная реакция. Зуд без сыпи или с легкой сыпью: может потребоваться симптоматическое лечение антигистаминными препаратами и одновременно продолжать ПЛТ. Если НЯ возникает повторно при возобновлении ПЛТ, нужно рассмотреть альтернативный режим.

Периферическая нейропатия. Чтобы предотвратить периферическую нейропатию, следует назначить 50 мг в день витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) или комплекс витаминов В. При установленной периферической нейропатии пиридоксин следует назначать в большей дозе, 100–150 мг в день.

Желудочно-кишечные реакции (боль в животе, тошнота, рвота). Если симптомы легкие, эпизод обычно проходит самостоятельно. Если желудочно-кишечные симптомы достаточно серьезны, нужно приостановить прием рифампицина на 3–4 дня, используя лекарства, которые обеспечивают облегчение симптомов, например, метоклопрамид с целью противорвотного действия. Взрослым при рвоте или выраженной тошноте метоклопрамид назначается внутримышечно по 10 мг (2 мл раствора 5 мг/мл) 1–3 раза в сутки. Детям старше 6 лет — по 5 мг 1–3 раза в сутки. Детям младше 6 лет — суточная доза составляет 0,5–1 мг/кг 1–3 раза в сутки.

Гриппоподобный синдром (приступы лихорадки, озноб и недомогание, в некоторых случаях может сопровождаться головной болью, головокружением или болями в костях). Если нежелательная реакция носит умеренный характер и не становится интенсивнее, терапия должна быть продолжена при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента. При возникновении симптомов умеренной и высокой интенсивности следует рассмотреть альтернативные варианты ПЛТ.

Повышение температуры тела на фоне приема препаратов как единственный симптом. Если температура тела остается ниже 39°C, лечение может быть возобновлено, однако при повторном повышении температуры его следует полностью прекратить.

3.4. Клинический мониторинг ПЛТ

Лабораторные исследования проводятся перед началом лечения и в последующем ежемесячно до завершения курса лечения для категорий лиц, перечисленных в табл. 17.

Детям рутинный мониторинг ферментов печени в сыворотке крови не требуется, если у ребенка нет факторов риска⁶.

⁵ Подробное описание см. в руководстве по нежелательным явлениям при лечении туберкулеза 2022 г.

⁶ [LTBI: A Guide for Primary Health Care Providers, CDC, 2020 www.cdc.gov](https://www.cdc.gov)

Таблица 17. – Клинический мониторинг при ПЛТ

Мониторинг лечения	Частота проведения
Общий анализ крови	Всем в начале лечения, затем – по показаниям
Ферменты сыворотки печени (АЛТ/АСТ)	<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-инфицированным лицам, • При беременности или послеродовом периоде (в течение 3 месяцев после родов), • При режиме лечения с применением рифапентина (1НР и 3НР), • При регулярном употреблении алкоголя: <ul style="list-style-type: none"> ○ в начале лечения, затем ○ каждые 4 недели. • При заболевании печени в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> ○ в начале лечения, затем ○ каждую 1-2 недели - в первый месяц лечения, ○ затем – каждые 4 недели. • Остальным пациентам по показаниям: если имеются другие факторы риска токсичности для печени.
Тестирование на ВИЧ	В начале лечения (кроме лиц, с подтвержденным статусом ЛЖВ)
Тест на беременность	Женщинам детородного возраста проводится в начале лечения, затем – по показаниям

Результаты тестов клинического мониторинга в начале лечения и во время наблюдения должны быть внесены в стандартную форму «Клинический мониторинг нежелательных явлений».

Раздел IV. Ведение лиц с ТБИ на уровне ПМСП

4.1. Тактика ведения лиц с ТБИ на уровне ПМСП

1. С пакетом результатов исследований (XpertMTB/RIF, микроскопия, рентген, иммунологические тесты) обследуемый направляется к фтизиатру туб. кабинета при ЦСМ/ГСВ, ЦОВП.
2. Фтизиатр подтверждает или исключает у обследуемого лица активный ТБ, и, по показаниям, назначает профилактическое лечение.
3. Перед началом лечения проводится консультирование по вопросам туберкулеза (общие сведения о ТБ, пути передачи, симптомы ТБ и др.) и о необходимости ПЛТ и соблюдении непрерывности приема препаратов.
4. Профилактическое лечение ТБИ проводит семейный врач / семейная медсестра ПМСП в амбулаторных условиях под контролем приема и НЯ.

5. Семейный врач / семейная медсестра ПМСП проводит регулярный скрининг симптомов ТБ при каждом посещении пациентов ОЗ, или при каждом посещении пациента на дому.
6. Семейный врач / семейная медсестра ПМСП также проводит регулярный клинический мониторинг НЯ при ПЛТ.
7. Контроль за качеством осуществления ПЛТ проводит фтизиатр, а также оказывает консультативно–методическую помощь медицинским работникам ПМСП.
8. ПЛТ для ЛЖВ назначает врач фтизиатр после исключения активного ТБ.
9. По окончании курса профилактического лечения проводится рентгенография органов грудной клетки (контроль).
10. Учет и отчетность проводится на уровне ЦСМ/ГСВ, ЦОВП.

4.2. Меры, способствующие соблюдению режима ПЛТ

Из-за важности приема каждой дозы, особенно, при назначении коротких режимов ПЛТ, следует рассматривать все возможные меры. К мероприятиям, способствующим соблюдению режима лечения ТБИ относятся:

- организация групп взаимной поддержки,
- социально-психологическая поддержка,
- кейс – менеджмент,
- информационно-разъяснительная работа,
- качественное консультирование,
- видео-контролируемое лечение (ВКЛ), а также
- общественные помощники.

4.3. Расследование контактов

Расследование контактных лиц - процесс поиска контактных лиц индексного случая с целью исключения активного ТБ и начала профилактического лечения.

Десять ключевых шагов при расследовании контактов

1. Изучить историю заболевания индексного пациента.
2. Оценить лабораторные исследования и статус лекарственной чувствительности МБТ у индексного пациента с тем, чтобы определить тактику ведения контактных лиц.
3. Провести консультирование индексного пациента и составить список его домашних контактов.
4. Составить план расследования контактов при участии индексного пациента и членов домохозяйства.
5. Изучить возможные другие (близкие) контакты, подлежащие расследованию (например, на рабочем месте).
6. Организовать визит на дом с целью беседы с контактными лицами.
7. Провести клинический скрининг контактных лиц и направить в медицинскую организацию для прохождения обследования.

8. Организовать лечение ТБ или ПЛТ, в соответствии с установленными критериями.
9. Проверить полноту проведенного расследования контактов.
10. Обеспечение систематический учет и отчетность по контактными лицам.

Раздел V. Исходы ПЛТ

Для всех лиц на ПЛТ оценивается исход по мере завершения профилактического лечения. Помимо исхода завершения полного курса лечения, в качестве основания для возможного пересмотра режима к ведению конкретного случая и, в некоторых ситуациях, для коррекции терапии предлагается оценивать варианты неуспешных исходов (табл.18).

Таблица 18. – Исходы профилактического лечения ТБ

Исходы	Определение
Лечение завершено	Завершен полный курс ПЛТ
Неэффективное лечение	Развитие заболевания ТБ на любом сроке курса ПЛТ
Умер	Смерть по любой причине во время курса ПЛТ
Потерян для наблюдения	<p>Прекращение ПЛТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сроком на 8 и более недель подряд, если речь идет о режимах 3НР, 3НР и 4R, и • сроком на 10 дней подряд и более при режиме 1НР <p>Отказ от ПЛТ (родителей или опекунов):</p> <ul style="list-style-type: none"> • для лиц до 5 лет, независимо от результата теста, • для лиц от 5 до 15 лет, при положительном тесте.
Прекращение ПЛТ в связи с НЯ	Осуществляется на основании предписания врача в связи с НЯ

Для оценки исхода «Лечение завершено» - необходимо завершение полного курса профилактического лечения или не менее 80% от рекомендованных доз.

В случае пропуска приема необходимых доз возможно увеличение количества дней, в течение которого должны быть получены **все дозы**, т.е. исходная продолжительность курса + 33% дополнительных дней. Например, если для режима 1НР исходная продолжительность приема препаратов составляет 28 дней, к этой цифре прибавляется дополнительное время 33%, полученное количество дней (38) показывает максимально увеличенное время, в течение которого необходимо принять полный курс лечения (табл.19).

Таблица 19. – Расчет полного курса профилактического лечения ТБ

Режимы	Продолжительность	Количество доз	80% от рекомендованных доз принято	Увеличение срока полного курса лечения (дни) +33%
<u>3 НР</u>	3 месяца еженедельно	12	11*	12
<u>1 НР</u>	1 месяц ежедневно	28	23	38
<u>3НН</u>	3 месяца ежедневно	84	68	120
<u>4R</u>	4 месяца ежедневно	120	96	160
<u>6Н</u>	6 месяцев ежедневно	182	146	239
6 Lfx	6 месяцев ежедневно	182	146	239

Примечание: *90% от рекомендованных доз только для режима 3 НР

Раздел VI. Информация для пациента

Зачем нужно проводить профилактическое лечение туберкулезной инфекции, если я не болею туберкулезом?

Если ваш врач или медработник предлагает вам пройти курс ПЛТ, это означает, что, по его мнению, вы подвержены повышенному риску перехода туберкулезной инфекции в активную форму заболевания. Прохождение полного курса ПЛТ может предотвратить заболевание ТБ.

Я веду здоровый образ жизни – как я могу заразиться туберкулезом?

Вероятность инфицирования туберкулезными бактериями значительно повышается в том случае, если человек, с которым вы близко контактируете, болен ТБ, так как туберкулезные бактерии передаются по воздуху. С целью защиты от ТБ людям из близкого (домашнего) контакта назначается профилактическое лечение ТБИ.

Могут ли окружающие заразиться от меня туберкулезом, если я инфицирован палочкой?

Нет! «Инфицирование» ещё не значит, что человек болен туберкулезом. Поэтому при положительном анализе крови вы не представляете опасности для окружающих.

Можно ли заболеть, если есть еду из одной чашки?

- Нет! Поскольку бактерии, которые попадают внутрь при проглатывании, не могут вызвать туберкулез. Туберкулез передается, когда человек вдыхает туберкулезные бактерии с воздухом.

Возможно ли развитие заболевания ТБ в период профилактического лечения?

Несмотря на то, что перед началом ПЛТ обычно проводится обследование с целью исключения заболевания ТБ, людям, получающим ПЛТ, следует сохранять бдительность, так как переход ТБ инфекции в активный туберкулез возможен и во время терапии. При возникновении таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, быстрая утомляемость и ночная потливость, человек должен незамедлительно уведомить об этом медработника и пройти тест на ТБ.

На какие симптомы у детей нужно обратить внимание, если начнется заболевание ТБ?

Такие неспецифические признаки у детей, как отставание в росте и развитии, снижение активности и желания играть, а также плохой аппетит, требуют тщательного обследования, поскольку они могут быть ранними проявлениями заболевания ТБ.

Когда лучше принимать противотуберкулезные препараты?

Желательно выбрать определенное время суток или день недели для приема препарата. Прием ПТП должен осуществляться в одинаковое время суток, за один прием. Можно подобрать способ напоминания о приеме лекарств, например, использовать будильник в мобильном телефоне.

Основной список литературы, библиография:

1. 3HP Drug-Drug Interactions, Including Art, 2019 [3hp Drug Drug Interactions Including Art](#)
[Импаакт4тб](#)
2. A Guide for Primary Health Care Providers, CDC, 2020
3. Banaei N, Gaur RL, Pai M. 2016.; Interferon gamma release assays for latent tuberculosis: what are the sources of variability? J Clin Microbiol 54:845–850. doi:10.1128/JCM.02803-15.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99(2):131–8.
5. Experience with the new skin test Diaskin-test® used to diagnose respiratory tuberculosis in children and adolescents in a tuberculosis unit. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529925/>
6. FAQs on LTBI <https://www.reliasmedia.com/articles/126242-faqs-from-cdc-treating-latent-tb-infection> 2019
7. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020
8. Handbook of laboratory methods for the diagnosis of tuberculosis in the European Union. Technical report. 2018.
9. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management: World Health Organization; 2018
10. Mantoux test: what threshold for what purpose, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/118548>
11. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. World Health Organization, 2022.
12. Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108749/>
13. Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.