

Обновленное
сводное руководство
по программному
ведению случаев

**латентной
туберкулезной
инфекции**

Обновленное сводное руководство по
программному ведению случаев
латентной туберкулезной инфекции



Всемирная организация
здравоохранения

© Всемирная организация здравоохранения, 2018

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования: Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке: <http://apps.who.int/iris/>.

Приобретение, вопросы авторских прав и лицензирование. Для приобретения публикаций ВОЗ перейдите по ссылке: <http://apps.who.int/bookorders>. Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке: <http://www.who.int/about/licensing/>

Материалы третьих лиц. Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы, правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоятельно выяснить, требуется ли для этого разрешение правообладателя, и при необходимости получить у него такое разрешение. Риски возникновения претензий вследствие нарушения авторских прав третьих лиц, чьи материалы содержатся в настоящей работе, несет исключительно пользователь.

Общие оговорки об ограничении ответственности. Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения ВОЗ 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 отдельных изготовителей, патентованной или нет, не означает, что ВОЗ 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.

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

Содержание

Выражение признательности	v
Декларация интересов и урегулирование конфликтов интересов	vii
Сокращения и определения	ix
Резюме	1
1. Введение	5
2. Определение групп населения, подлежащих тестированию и лечению в связи с латентной туберкулезной инфекцией	10
3. Алгоритмы исключения активной формы заболевания туберкулезом	17
4. Тестирование на латентную туберкулезную инфекцию	25
5. Варианты лечения латентной туберкулезной инфекции	27
6. Профилактическое лечение лиц, контактировавших с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью	33
7. Вопросы практического осуществления	36
8. Приоритетные направления научных исследований	40
9. Библиография	42
Приложение 1. Таблицы GRADE, содержащие профили доказательств, на которые опираются новые рекомендации	46
Приложение 2. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE (доступны онлайн по веб-адресу: www.who.int/tb)	
Приложение 3. Опросное исследование ценностей и предпочтений в отношении ведения случаев латентной туберкулезной инфекции (доступно онлайн по веб-адресу: www.who.int/tb)	

Выражение признательности

Общая координация работ и составление текста руководства

Координацию процесса подготовки и написания этого руководства осуществили Yohhei Hamada и Haileyesus Getahun под общим управлением Mario Raviglione.

Руководящая группа ВОЗ

Andrei Dadu (Программа по борьбе с туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами, Европейское региональное бюро ВОЗ); Meg Doherty (Департамент ВОЗ по ВИЧ/СПИДу); Dennis Falzon (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Nathan Ford (Департамент ВОЗ по ВИЧ/СПИДу); Haileyesus Getahun (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Christopher Gilpin (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Malgorzata Grzemska (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Yohhei Hamada (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Andreas Reis (Сектор ВОЗ «Информация, фактические данные и научные исследования»); Wilson Were (Департамент ВОЗ по охране здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков).

Сопредседатели Группы по разработке руководства ВОЗ

Alberto Matteelli (Университет Брешии, сотрудничающий центр ВОЗ по элиминации ТБ и ТБ/ВИЧ, Италия) и Nandi Siegfried (независимый клинический эпидемиолог, Южная Африка)

Методист по вопросам использования системы GRADE в составе Группы по разработке руководства ВОЗ

Nandi Siegfried (независимый клинический эпидемиолог, Южная Африка).

Члены Группы по разработке руководства ВОЗ

Si Thu Aung (Национальная программа по борьбе с ТБ, Департамент общественного здравоохранения, Министерство здравоохранения, Мьянма); Rolando Cedillos (Инфекционная служба и комплексная программа по вопросам ИППП/ВИЧ/СПИДа, Сальвадор); Richard Chaisson (Центр по исследованию ТБ, Университет Джона Хопкинса, Соединенные Штаты Америки); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Национальный институт исследований туберкулеза, Индия); Lucy Chesire (Консорциум по вопросам повышения осведомленности о туберкулезе, Кения); Betina Durovni (Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Бразилия); Diana Gibb (Совет по медицинским исследованиям, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии); Stephen Graham (Международный центр здоровья детей, Мельбурнский университет, Австралия); Sally Hargreaves (Имперский колледж Лондона, Соединенное Королевство); Diane Havlir (Калифорнийский университет, США); Nguyen van Hung (Национальная пульмонологическая больница, Вьетнам); Mohammed Al Lawati (врач-консультант, Оман); Alberto Matteelli (Университет Брешии, сотрудничающий центр ВОЗ по элиминации ТБ и ТБ/ВИЧ, Италия); Lindiwe Mvusi (Национальный департамент здравоохранения, Южная Африка); Nadia Ismail Abu Sabrah (консультирующий врач-фтизиатр и эпидемиолог, Иордания); Marieke van der Werf (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний, Швеция); Wim Vandeveld (Международный общественный консультативный совет по вопросам борьбы с ТБ, Южная Африка); Ирина Васильева (Министерство здравоохранения, Российская Федерация).

Наблюдатели

Anand Date (Центры контроля и профилактики заболеваний, США); Ya Diul Mukadi (Агентство США по международному развитию [ЮСАИД], США).

Составители систематических обзоров

Yalemzewed Assefa (Университет Квинсленда, Австралия); Yibeltal Assefa (Университет Квинсленда, Австралия); Ioana Diana Olaru (Борстельский исследовательский центр, Германия); Darshini Govindasamy (Южноафриканский совет по медицинским исследованиям, Южная Африка); Yohhei Hamada (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ), Sandra Kik (Фонд по борьбе с туберкулезом Королевской ассоциации Нидерландов по борьбе с туберкулезом (KNCV), Нидерланды); Katharina Kranzer (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство); Johnny Lujan (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Molebogeng Xheedha Rangaka (Университетский колледж Лондона, Соединенное Королевство); Karl Schenkel (Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ); Solomon Woldeyohannes (Университет Квинсленда, Австралия).

Научные рецензенты

Sevim Ahmedov (ЮСАИД, США); Taye Tolera Balcha (Научно-исследовательский институт имени Армауэра Хансена, Эфиопия); Amy Bloom (ЮСАИД, США); Anne Detjen (ЮНИСЕФ); Christine Ho (Центры контроля и профилактики заболеваний, США); Sundari Mase (страновой офис ВОЗ в Индии); Michael Kimerling (Фонд по борьбе с туберкулезом KNCV, Нидерланды); Giovanni Battista Migliori (сотрудничающий центр ВОЗ по туберкулезу и болезням легких, фонд С. Мауджери, Италия); Zelalem Temesgen (клиника Майо, США).

Другие специалисты, внесшие вклад в подготовку руководства

Liani Smit (Стелленбошский университет и Департамент здравоохранения Западной Капской провинции, Южная Африка) участвовал в проведении опросного исследования ценностей и предпочтений; Engrico Girardi и Monica Sanè Schepisi (Национальный институт инфекционных заболеваний имени Л. Спалланцани, Италия) предоставили результаты обновленного систематического обзора экономической эффективности вмешательств по тестированию и лечению по поводу латентного туберкулеза.

Сотрудники и консультанты ВОЗ

Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ: Annabel Baddeley, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Knut Lönnroth, Kefas Samson, Karin Weyer

Департамент ВОЗ по ВИЧ/СПИДу: Satvinder Singh

Финансовая поддержка

Разработка настоящего руководства была осуществлена при финансовой поддержке Центров контроля и профилактики заболеваний США, ЮСАИД и Министерства здравоохранения Республики Корея.

Декларация интересов и урегулирование конфликтов интересов

Все лица, участвовавшие в подготовке руководства, заполнили бланк Декларации интересов ВОЗ. Все представленные декларации были рассмотрены тремя членами Руководящей группы на предмет выявления любого возможного финансового конфликта интересов, который мог бы стать основанием для исключения того или иного лица из членов Группы по разработке руководства или Группы рецензентов либо отстранения его от обсуждения в рамках процедуры подготовки руководства. Конфликт интересов в области интеллектуальной собственности не рассматривался в качестве основания для исключения из членов Группы по разработке руководства, поскольку критерием отбора было наличие широкого опыта и специальных знаний в области латентной формы туберкулеза (ТБ). Кроме того, было сочтено, что многообразие и широкое представительство членов Группы позволяют нивелировать и преодолеть любой потенциальный конфликт интересов в области интеллектуальной собственности. В соответствии с политикой ВОЗ в отношении урегулирования конфликтов интересов биографии всех членов ГРП были размещены в открытом доступе до проведения совещания. Члены Группы по разработке руководства могли внести необходимые изменения в заполненные формы деклараций во время процедуры их рассмотрения, проведенной на начальном этапе совещания ГРП.

Группа по разработке руководства

Было решено, что интересы, заявленные нижеперечисленными членами Группы по разработке руководства, не противоречат политике ВОЗ или задачам совещания; ни один из членов Группы не заявил о наличии коммерческих или финансовых интересов, имеющих прямое или косвенное отношение к этим задачам.

- Padmapriyadarsini Chandrasekaran заявила о том, что ее работодатель получил гранты от ЮСАИД на проведение научно-исследовательской работы в рамках типового проекта внедрения стратегии DOTS.
- Diana Gibb заявила, что координирует работу исследовательского центра в рамках проведения исследования TB-CHAMP, финансируемого Советом по медицинским исследованиям, Департаментом по вопросам международного развития и фондом Wellcome Trust.
- Stephen Graham заявил, что получил вознаграждение от проекта «Challenge TB» («Вызов туберкулезу») за предоставление технической помощи в сфере подготовки кадров и осуществления программ скрининга и профилактического лечения контактных по ТБ детей, которые проводились во Вьетнаме в период между 2012 и 2016 годами. В настоящее время он является соисследователем в исследовании V-QUIN, в связи с чем получил гранты на проведение научно-исследовательской работы от Национального совета по здоровью и медицинским исследованиям Австралии. Кроме того, он выполняет обязанности второго главного исследователя в рамках проекта DETECT Child TB (проекта, посвященного вопросам диагностики, лечения и профилактики ТБ у детей), проводимого в Уганде. Гранты на выполнение этой работы предоставили Благотворительный фонд ELMA и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких.
- Diane Havlir заявила, что получила поддержку от Национальных институтов здравоохранения для проведения исследований ТБ.
- Marieke van der Werf заявила, что работает в Европейском центре профилактики и контроля заболеваний, который занимается вопросами ведения случаев ЛТИ. Она была оппонентом на защите диссертации, в которой использовались данные исследований по ЛТИ, и получила за эту работу вознаграждение в размере 6741,16 дат. крон.
- Wim Vandeveldelde заявил, что является председателем Международного общественного консультативного совета по вопросам борьбы с ТБ на добровольной основе. Он отметил, что представляет интересы и потребности сообществ, затронутых проблемой ТБ.

Остальные члены Группы заявили об отсутствии конфликтов интересов.

Группа внешних рецензентов

Было признано, что интересы, заявленные нижеперечисленными членами Группы внешних рецензентов, не противоречат политике ВОЗ:

- Michael Kimerling заявил, что его работодатель получил гранты от ЮСАИД на проведение исследования трехмесячной схемы терапии, включавшей еженедельное применение рифапентина в комбинации с изониазидом, и от ЮНИТЭЙД на практическое внедрение этой схемы.

Остальные члены Группы заявили об отсутствии конфликтов интересов.

Составители обзоров фактических данных

Систематические обзоры фактических данных (в формате PICO: пациенты, вмешательство, сравнение и исход/результат) в процессе подготовки настоящего руководства выполнили следующие исследователи:

- PICO 1: Darshini Govindasamy, Южноафриканский совет по медицинским исследованиям, Южная Африка; Katharina Kranzer, Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство; и Ioana Diana Olaru, Борстельский исследовательский центр, Германия
- PICO 2: Yohhei Hamada, Johnny Lujan и Karl Schenkel, Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ
- PICO 3: Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa и Solomon Woldeyohannes, Университет Квинсленда, Австралия
- PICO 4: Sandra Kik, Фонд по борьбе с туберкулезом KNCV, Нидерланды, и Molebogeng Xheedha Rangaka, Университетский колледж Лондона, Соединенное Королевство
- PICO 5: Yalemzewed Assefa, Yibeltal Assefa и Solomon Woldeyohannes, Университет Квинсленда, Австралия
- PICO 6 и 7: Yohhei Hamada и Karl Schenkel, Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ

Составители обзоров фактических данных не участвовали в формулировании рекомендаций в отношении политики по рассматриваемому вопросу.

Было признано, что интересы, заявленные нижеперечисленными исследователями, проводившими обзор фактических данных, не противоречат политике ВОЗ или задачам совещания:

- Darshini Govindasamy заявила, что организация, в которой она работает (Южноафриканский совет по медицинским исследованиям), и непосредственно исследовательский отдел получили гранты от спонсоров на проведение исследований ТБ.
- Katharina Kranzer заявила, что является консультантом национальной референтной лаборатории на базе Борстельского исследовательского центра. Оплата ее выступлений в ряде немецких университетов компаниями Gilead, Thermo Fisher Scientific и Roche была перечислена ее работодателю. Ни один из этих видов деятельности не был расценен как значимый конфликт интересов, учитывая тему этого обзора и характер работы, которую она выполняла. Кроме того, наличие в составе Группы двух других составителей обзоров, которые отбирали научные материалы, а также вводили и анализировали соотношение данных, обеспечивало преодоление любых потенциальных конфликтов интересов.

Остальные исследователи, участвовавшие в анализе фактических данных, заявили об отсутствии конфликта интересов.

Все декларации интересов представлены в форме электронного файла в Глобальной программе ВОЗ по борьбе с туберкулезом.

Сокращения

АРТ	антиретровирусная терапия
БЦЖ	бацилла Кальметта-Герена
ГРР	Группа по разработке руководства
ДИ	доверительный интервал
ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
МЛУ-ТБ	туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью
ПТИ	профилактическая терапия изониазидом
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
ТБ	туберкулез
ТКП	туберкулиновая кожная проба
ФНО	фактор некроза опухоли
IGRA	анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона
GRADE	система оценки обоснованности научных рекомендаций (grading of recommendations, assessment, development and evaluation)
PICO	пациенты, вмешательство, сравнение и исходы/результаты

Определения

Примечание: Определения, приведенные ниже, описывают термины в том значении, в каком они используются в данном руководстве. В другом контексте смысл этих терминов может отличаться.

Взрослый: Лицо старше 19 лет

Индексный случай (индексный пациент) по ТБ: Первоначально выявленный новый или повторный случай ТБ у человека любого возраста в конкретном месте его пребывания или других сопоставимых условиях, где существует риск заражения для других людей. Индексный случай — это случай, в отношении которого проводится расследование контактных лиц, хотя этот человек может и не быть источником инфекции

Контактное лицо («контакт»): Любое лицо, находившееся в контакте с больным ТБ (см. определение ниже)

Контактное лицо в домохозяйстве (контакт в домашних условиях): Лицо, пользовавшееся одним и тем же закрытым жилым пространством вместе с индексным пациентом в течение одной или нескольких ночей или в течение часто повторяющихся или длительных периодов в течение суток на протяжении 3 месяцев до начала текущего курса лечения

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ): Состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. Не существует «золотого стандарта» диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов туберкулеза, но есть риск развития его активной формы

Младенец (грудной ребенок): Ребенок в возрасте до 1 года

Подросток: Лицо в возрасте от 10 до 19 лет

Профилактическое лечение (по поводу ТБ): Лечение, предлагаемое лицам, у которых имеется риск развития заболевания ТБ, с целью снижения этого риска. Другие используемые названия — лечение ЛТИ или превентивная химиотерапия

Расследование контактов: Систематический процесс, направленный на выявление ранее недиагностированных случаев ТБ среди лиц, контактировавших с индексным пациентом. В некоторых случаях включает в себя тестирование на ЛТИ с целью выявления лиц, которым может быть назначено профилактическое лечение. Расследование контактов включает выявление и определение степени приоритетности случаев, а также их клиническую оценку

Ребенок: Лицо в возрасте до 10 лет

Страна с высоким уровнем заболеваемости ТБ: Страна, в которой уровень заболеваемости ТБ, согласно оценкам ВОЗ, составляет 100 или более случаев на 100 000 человек населения

Страна с низким уровнем заболеваемости ТБ: Страна, в которой уровень заболеваемости ТБ, согласно оценкам ВОЗ, составляет менее 100 случаев на 100 000 человек населения

Туберкулез (ТБ): Заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*. В этом документе чаще всего обозначается как «активная форма» ТБ или «заболевание» ТБ, чтобы разграничить его с ЛТИ

Туберкулез, подтвержденный бактериологическими методами: Диагноз туберкулеза установлен на основании обнаружения микобактерий туберкулеза в биологическом образце методом микроскопии мазка, с помощью культурального исследования (посев) или утвержденного ВОЗ молекулярного теста, например Xpert MTB/RIF

Резюме

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. В настоящее время отсутствует «золотой стандарт» диагностики ЛТИ. В руководствах ВОЗ по ЛТИ рассматриваются возможность прогрессирования этого состояния с развитием активной формы туберкулеза в конкретной группе риска, эпидемиологическая ситуация и бремя ТБ, наличие ресурсов и вероятность масштабного воздействия на состояние здоровья населения. Эксперты ВОЗ представили две рекомендации по ведению случаев ЛТИ, носящие разрозненный характер, что привело к появлению целого ряда руководящих указаний, осложняющих практическое осуществление мер в отношении ЛТИ. В связи с этим несколько государств-членов ВОЗ обратились с просьбой подготовить сводное руководство по ведению случаев ЛТИ.

Ответом на это обращение стало создание обновленного сводного руководства, изложенного в данном документе. В нем представлен всеобъемлющий набор рекомендаций ВОЗ по программному ведению случаев ЛТИ, а также основа и обоснование для разработки национальных руководств. Оно заменяет собой предыдущие программные документы ВОЗ, посвященные вопросам ведения случаев ЛТИ у лиц, живущих с ВИЧ, и лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, а также у представителей других групп риска. Разработка этого руководства осуществлялась в соответствии с требованиями и рекомендуемой процедурой Комитета ВОЗ по обзору руководящих принципов. С целью обновления существующих и составления новых рекомендаций было выполнено семь систематических обзоров. Для того чтобы сформулировать рекомендации и определить их силу, Группа по разработке руководства оценила качество имеющихся доказательств и рассмотрела соотношение пользы и риска, ценности и предпочтения, соблюдение принципа справедливости в отношении здоровья, затраты, приемлемость и возможности практического осуществления применительно к данным рекомендациям.

Рекомендации представлены в логическом порядке — соответственно последовательным стадиям оказания помощи («каскаду услуг») при ведении случаев ЛТИ: выявление групп риска (взрослые и дети, живущие с ВИЧ, ВИЧ-отрицательные взрослые и дети, контактировавшие с больными ТБ, а также другие ВИЧ-отрицательные группы риска), исключение активной формы ТБ, тестирование на ЛТИ, предоставление лечения, отслеживание нежелательных явлений, обеспечение соблюдения режима предписанного лечения и прохождения полного курса профилактического лечения, а также проведение мониторинга и оценки. Все рекомендации подразделяются на следующие категории: существующие — утвержденные Комитетом по обзору руководящих принципов и опубликованные рекомендации, которые все еще остаются в силе; обновленные рекомендации, которые также были утверждены ранее вышеупомянутым Комитетом, но в отношении которых были проведены пересмотр, обсуждение с Группой по разработке руководства (ГРР) и обновление доказательств (в том числе для улучшения ясности изложения); и новые рекомендации. Всего в руководство вошло десять существующих, семь обновленных и семь новых рекомендаций.

В целом ГРР рассмотрела фактические данные, полученные в результате проведения систематических обзоров, и подробно проанализировала каждую из выявленных групп риска на предмет распространенности ЛТИ, риска прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ и уровня заболеваемости активной формой ТБ по сравнению с общим населением. ГРР следовала руководящему принципу, согласно которому рекомендации по тестированию на ЛТИ и назначению лечения в связи с ЛТИ должны основываться на том, чтобы в каждом отдельном случае польза перевешивала риск. ГРР обнаружила убедительные доказательства, подтверждающие пользу проведения систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ в группе лиц, живущих с ВИЧ, а также среди младенцев и детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными легочной формой ТБ в домашних условиях — при любых обстоятельствах и независимо от фоновой эпидемиологической ситуации по ТБ. Аналогичным образом, эксперты Группы пришли к заключению, что в любой эпидемиологической ситуации по ТБ тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ принесет пользу следующим категориям ВИЧ-отрицательных лиц, относящимся к группам риска согласно клиническим критериям: пациенты, начинающие терапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), пациенты, находящиеся на диализе, пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови, а также пациенты с силикозом, так как у этих категорий пациентов существует повышенный риск прогрессирования ЛТИ с развитием активной формы ТБ.

Конкретные рекомендации приведены ниже.

А. Определение групп риска, подлежащих тестированию и лечению в связи с ЛТИ

Взрослые, подростки, грудные дети и дети более старшего возраста, живущие с ВИЧ

- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых имеются положительные или неизвестные результаты туберкулиновой кожной пробы (ТКП) и, по всей вероятности, отсутствует активная форма ТБ, должны пройти профилактическое лечение по поводу ТБ в рамках комплексного пакета мер по оказанию помощи при ВИЧ. Лечение должно быть назначено таким лицам независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам, получающим антиретровирусную терапию (АРТ), лицам, ранее уже проходившим лечение от ТБ, и беременным женщинам. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Дети младше 12 месяцев, живущие с ВИЧ, которые имели контакт с больными ТБ и прошли обследование на ТБ, должны пройти шестимесячный курс профилактической терапии изониазидом (ПТИ), если обследование не выявило признаков заболевания ТБ. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- Дети старше 12 месяцев, живущие с ВИЧ, с низкой вероятностью заболевания ТБ по результатам оценки симптомов и отсутствием контакта с больными ТБ в анамнезе должны пройти шестимесячный курс ПТИ в рамках комплексного пакета мер профилактики и оказания помощи в связи с ВИЧ, если они проживают в условиях с высокой распространенностью ТБ. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Все дети, живущие с ВИЧ, успешно завершившие курс лечения ТБ, должны дополнительно пройти шестимесячный курс терапии изониазидом. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*

ВИЧ-отрицательные лица, контактировавшие с больными ТБ в домашних условиях

- Следует проводить профилактическое лечение ВИЧ-отрицательных детей в возрасте до 5 лет, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых, как было установлено на основании надлежащей клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств, отсутствует активная форма ТБ. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- В странах с низким уровнем заболеваемости ТБ следует проводить систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ у взрослых, подростков и детей, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами. *(Сильная рекомендация, высокое и среднее качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- В странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ можно проводить профилактическое лечение детей старше 5 лет, подростков и взрослых, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых отсутствие активной формы ТБ подтверждено на основании надлежащей клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

Другие ВИЧ-отрицательные группы риска

- Следует проводить систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ у следующих категорий пациентов: пациенты, начинающие терапию ингибиторами ФНО, пациенты, находящиеся на диализе, пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови, а также пациенты с силикозом. *(Сильная рекомендация, низкое и очень низкое качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- В странах с низким уровнем заболеваемости ТБ следует рассмотреть возможность проведения систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ у заключенных, работников здравоохранения, иммигрантов из стран с высоким бременем ТБ, бездомных и лиц, употребляющих запрещенные наркотические средства. *(Условная рекомендация, низкое и очень низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Не рекомендуется проводить систематическое тестирование на ЛТИ у пациентов с сахарным диабетом, лиц, злоупотребляющих алкоголем, табакокурльщиков и лиц с дефицитом массы тела, если только эти лица не были отнесены к категориям, которых касаются приведенные выше рекомендации. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*

V. Алгоритмы исключения активной формы туберкулеза

- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма. Лица, которые не сообщают о наличии какого-либо из симптомов, таких как постоянный кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или потливость в ночное время, скорее всего, не больны активной формой ТБ, и им следует предложить пройти профилактическое лечение по поводу ТБ, независимо от того, получают они АРТ или нет. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- Людям, живущим с ВИЧ, которые получают АРТ, можно предложить пройти рентгенологическое исследование органов грудной клетки и при отсутствии отклонений от нормы на рентгенограмме назначить им профилактическое лечение по поводу ТБ. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*
- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, которые прошли скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма и сообщили о наличии какого-либо из таких симптомов, как постоянный кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или потливость в ночное время, могут болеть активной формой ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания с похожей симптоматикой. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- Младенцы и дети более старшего возраста, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается низкая прибавка массы тела, повышение температуры тела или постоянный кашель либо имеется контакт с больным ТБ в анамнезе, должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания с похожей симптоматикой. Если обследование не выявит наличие ТБ, таким детям следует назначить профилактическое лечение по поводу ТБ независимо от их возраста. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- Для исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц в возрасте старше 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, и у представителей других групп риска, которым планируется назначить профилактическое лечение, можно использовать такие критерии, как отсутствие любых симптомов туберкулеза и отклонений от нормы при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

C. Тестирование на ЛТИ

- Для тестирования на ЛТИ могут использоваться туберкулиновая кожная проба (ТКП) или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест). *(Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*
- Люди, живущие с ВИЧ и имеющие положительный результат ТКП, получают более значительную пользу от профилактического лечения по поводу ТБ, чем лица с отрицательными ТКП; таким образом, проведение ТКП может быть использовано там, где это осуществимо, для выявления таких лиц. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Проведение тестирования на ЛТИ посредством ТКП или IGRA-теста не является обязательным условием для начала профилактического лечения по поводу ТБ у людей, живущих с ВИЧ, или у детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*

D. Варианты лечения ЛТИ

- Для лечения ЛТИ у взрослых и детей в странах с высоким и низким уровнем заболеваемости ТБ рекомендуется проводить монотерапию изониазидом в течение 6 месяцев. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Для профилактического лечения детей и подростков в возрасте до 15 лет в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ в качестве альтернативы 6-месячному курсу монотерапии изониазидом следует использовать комбинированную схему терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов в течение 3 месяцев. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*
- Для профилактического лечения взрослых и детей в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ в качестве альтернативы 6-месячному курсу монотерапии изониазидом можно назначать комбинированную схему терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов в течение 3 месяцев. *(Условная рекомендация, среднее качество доказательств. Новая рекомендация)*

- Для лечения ЛТИ в странах с низким уровнем заболеваемости ТБ в качестве альтернативы 6-месячному курсу монотерапии изониазидом рекомендуется использовать следующие схемы терапии: 9 месяцев лечения изониазидом или 3 месяца комбинированной схемы терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов, или 3–4 месяца комбинированного лечения изониазидом и рифампицином, или 3–4 месяца лечения только рифампицином. *(Сильная рекомендация, среднее и высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- В условиях с высоким уровнем заболеваемости ТБ и передачи ТБ взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых имеются положительные или неизвестные результаты ТКП и, по всей вероятности, отсутствует активная форма ТБ, должны пройти как минимум 36-месячный курс ПТИ, независимо от того, получают они АРТ или нет. ПТИ также должна быть назначена независимо от степени иммуносупрессии, наличия беременности или прохождения курса противотуберкулезной терапии в анамнезе. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*.

Е. Профилактическое лечение лиц, контактировавших с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью

- Профилактическое лечение по поводу ТБ может быть назначено отдельным лицам из групп высокого риска, контактировавшим с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в домашних условиях, исходя из индивидуальной оценки риска и наличия весомого клинического обоснования. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

Важные дополнительные соображения:

Мониторинг нежелательных явлений

Необходимо свести к минимуму риск развития нежелательных явлений на фоне профилактического лечения по поводу ТБ. Следует в плановом порядке проводить регулярный мониторинг состояния пациентов, проходящих лечение по поводу ЛТИ, в ходе ежемесячных посещений медицинских учреждений. Назначивший лечение медицинский работник должен разъяснить больному, как протекает заболевание, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть, насколько важно довести курс лечения до конца. Пациентам, проходящим лечение, следует объяснить, что им необходимо обратиться в медицинское учреждение при появлении следующих симптомов: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в области живота, постоянная усталость или слабость, потемнение цвета мочи, светлый стул или желтуха. Если при возникновении таких симптомов обратиться в медицинское учреждение не удастся, то прием препарата следует немедленно прекратить.

Соблюдение режима предписанного лечения и прохождение полного курса профилактического лечения

Соблюдение режима предписанного лечения и прохождение полного курса лечения являются важными факторами обеспечения клинической пользы для пациентов и успешной реализации программы. Для достижения этих задач необходимо, чтобы проводимые вмешательства соответствовали особым потребностям представителей групп риска и учитывали местные условия.

Программное ведение случаев ЛТИ, мониторинг и оценка

В рамках национальной программы необходимо подготовить национальный план по программному ведению случаев ЛТИ, включающий определение степени приоритетности выявленных групп высокого риска, исходя из местной эпидемиологической ситуации по ТБ и характеристик системы здравоохранения. Кроме того, необходимо создать благоприятные условия для осуществления политики и самой программы, включая разработку национальных и местных мер политики и стандартных операционных процедур, способствующих реализации рекомендаций, приведенных в этом руководстве. В рамках программного ведения случаев ЛТИ необходимо предусмотреть системы мониторинга и оценки в соответствии с национальными системами мониторинга и надзора за пациентами. Необходимо разработать соответствующие инструменты регистрации и отчетности, а также систему стандартизированных показателей.

1. Введение

1.1 Общие сведения

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза (ТБ) (1). С учетом отсутствия «золотого стандарта» диагностики ЛТИ точно определить глобальное бремя этого состояния не представляется возможным; тем не менее, согласно имеющимся оценкам, треть населения планеты инфицирована *M. tuberculosis* (2-4). У подавляющего большинства инфицированных отсутствуют признаки или симптомы заболевания ТБ, и эти лица не являются заразными, однако у них существует риск развития активной формы ТБ, которая уже является заразной. Согласно результатам ряда исследований риск развития активной формы ТБ в течение жизни у инфицированных лиц составляет в среднем 5–10%, причем обычно это происходит в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования (5). Риск развития активной формы ТБ после инфицирования зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма (1).

Лечение ЛТИ с целью профилактики развития активной формы ТБ — это один из важнейших компонентов стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» (6). Эффективность имеющихся на настоящий момент схем лечения составляет от 60 до 90% (1). Тем не менее, необходимо тщательно сопоставить потенциальную пользу от лечения и риск развития нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственных средств. Учитывая несовершенство методов тестирования, риск серьезных и фатальных побочных эффектов и высокую стоимость соответствующих мероприятий при недоказанном воздействии на состояние здоровья населения, проводить массовое обследование на ЛТИ и ее лечение среди широких слоев населения нецелесообразно. Однако польза от лечения перевешивает его вред применительно к инфицированным лицам из тех групп населения, среди которых риск развития активной формы заболевания существенно выше такого риска для населения в целом. Ведение пациентов с ЛТИ предусматривает комплексный пакет мер, включающий выявление и тестирование лиц, подлежащих обследованию; обеспечение эффективного и безопасного лечения таким образом, чтобы большинство пациентов, приступающих к курсу лечения, могло завершить его без риска или с минимальным риском возникновения нежелательных явлений; а также проведение мониторинга и оценки хода лечения.

1.2 Обоснование разработки руководства

Действующие рекомендации ВОЗ по ведению ЛТИ основываются на том, что в особых группах риска это состояние может прогрессировать до активной формы туберкулеза, при этом в них также учитываются эпидемиологическая ситуация и бремя ТБ, наличие ресурсов и вероятность масштабного воздействия на состояние здоровья населения. В связи с этим мероприятия по ведению ЛТИ рекомендуется проводить в группе лиц, живущих с ВИЧ (7), а также среди детей в возрасте до 5 лет, контактировавших в домохозяйстве с больными легочной формой ТБ (8), во всех условиях с высоким уровнем заболеваемости ТБ (расчетный годовой показатель заболеваемости ТБ составляет 100 или более случаев на 100 000 населения). Кроме того, в условиях с низким уровнем заболеваемости ТБ (расчетный годовой показатель заболеваемости ТБ менее 100 случаев на 100 000 населения) такие мероприятия следует проводить среди взрослых людей, контактировавших с больными ТБ, а также в других группах риска, определенных на основе клинических критериев (9-11). Пороговое значение, позволяющее определить уровень заболеваемости ТБ в той или иной стране как высокий или низкий, было установлено предыдущей Группой по разработке руководства (ГРП) на основе консенсуса (9, 10). Хотя внедрение предложенных ими рекомендаций привело к значительному расширению масштабов проведения профилактического лечения по поводу ТБ, прежде всего среди людей, живущих с ВИЧ, охват этим вмешательством на глобальном уровне по-прежнему остается очень низким (12). Кроме того, разрозненный характер рекомендаций стал причиной появления многообразных руководящих указаний, осложнивших беспрепятственное осуществление соответствующих мероприятий. В связи с этим несколько государств-членов ВОЗ обратились с просьбой подготовить сводное руководство по ведению случаев ЛТИ в целях обеспечения согласованного и плавного внедрения программы. Кроме того, возрос интерес к вопросам программного ведения случаев ЛТИ в рамках осуществления стратегии ВОЗ «Ликвидировать ТБ», включая элиминацию этого заболевания (13).

1.3 Сфера тематического охвата руководства

Настоящее сводное руководство, содержащее всеобъемлющий набор рекомендаций ВОЗ по ведению случаев ЛТИ, будет способствовать реализации стратегии ВОЗ «Ликвидировать ТБ». В его состав вошли обновленные рекомендации из руководства ВОЗ 2011 года по интенсивному выявлению туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов, а также рекомендации по применению тестирования на ЛТИ. Кроме того, в руководство включены и другие соответствующие рекомендации, одобренные Комитетом по обзору руководящих принципов (см. вставку 1). Настоящее руководство представляет собой самое последнее и наиболее полное руководство ВОЗ по программному ведению случаев ЛТИ. Предполагается, что оно обеспечит основу и обоснование для разработки национальных руководящих принципов ведения пациентов с ЛТИ, адаптированных к национальной и местной эпидемиологической ситуации по ТБ и учитывающих наличие ресурсов, особенности инфраструктуры системы здравоохранения и другие основные национальные и местные факторы.

ВСТАВКА 1.

Руководства ВОЗ, представленные в обновленной или консолидированной форме

- «Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries» [Использование анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA-тестов) для диагностики туберкулеза в странах с низким и средним уровнем дохода]. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf).
- «Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf).
- «Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries» [Рекомендации по расследованию контактов больных туберкулезом с бактериовыделением в странах с низким и средним уровнем дохода]. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf).
- «Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition» [Руководство по ведению случаев туберкулеза у детей, предназначенное для национальных программ по борьбе с туберкулезом. Второе издание]. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).
- «Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update» [Рекомендации по проведению 36-месячного курса профилактической терапии изониазидом у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, в условиях ограниченных ресурсов и высокой распространенности ТБ и ВИЧ-инфекции: обновление 2015 г.]. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf).
- «Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?ua=1&ua=1).

1.4 Целевая аудитория

Это руководство предназначено для применения главным образом в национальных программах по борьбе с ТБ и ВИЧ или эквивалентных им программах в министерствах здравоохранения, а также в рамках деятельности других директивных органов, занимающихся вопросами ТБ, ВИЧ-инфекции и других инфекционных заболеваний. Кроме того, оно может использоваться должностными лицами из других отраслевых министерств, работающих в области здравоохранения, включая тюремные службы, службы социального обеспечения или иммиграционного контроля (например, такие как министерства юстиции или исправительные службы), а также практическими врачами и специалистами в области общественного здравоохранения, чья деятельность связана с вопросами ТБ, ВИЧ, инфекционных заболеваний, профилактики, охраны здоровья ребенка и неинфекционных заболеваний (например, таких как хроническая болезнь почек и онкологические заболевания).

1.5 Разработка руководства

В соответствии с процедурой, рекомендованной Комитетом ВОЗ по обзору руководящих принципов (14), были учреждены три группы: Руководящая группа ВОЗ по подготовке руководства, состоящая из сотрудников ВОЗ, в том числе из Региональных бюро; ГРР, в состав которой вошли методист по разработке руководства, внешние эксперты в данной области, руководители национальных программ по борьбе с ТБ, научные работники и представители групп пациентов и гражданского общества, которые предоставляли свои предложения и комментарии на всех этапах процесса разработки руководства; а также Группа внешних рецензентов, в состав которой вошли эксперты, заинтересованные в получении данных о ЛТИ, которые рассматривали проект этого руководства.

Руководящая группа подготовила обзорный аналитический документ, в котором были определены ключевые вопросы в формате PICO (популяция, вмешательство, сравнение, исходы/результаты), составлен перечень систематических обзоров, необходимых для разработки рекомендаций, и описана процедура создания руководства. Группа также рассмотрела вопросы, касающиеся аспектов программного ведения случаев ЛТИ, в отношении которых могли быть доступны новые данные.

Были определены следующие семь ключевых вопросов:

1. PICO 1: Каковы распространенность ЛТИ, риск ее прогрессирования до активной формы ТБ и суммарная распространенность активного ТБ среди ВИЧ-отрицательных лиц, контактировавших в домашних условиях с больными ТБ, в различных возрастных группах в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?
2. PICO 2: Какова диагностическая точность разработанного ВОЗ скрининга симптомов, используемого для исключения активной формы ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию (АРТ)?
3. PICO 3: Какова диагностическая точность скрининга симптомов и (или) рентгенологического исследования органов грудной клетки, проводимых с целью исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц, контактировавших с больными легочным ТБ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?
4. PICO 4¹: Можно ли использовать анализ высвобождения гамма-интерферона как альтернативу туберкулиновым кожным пробам с целью выявления лиц с наибольшим риском прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ в условиях с высоким уровнем заболеваемости ТБ?
5. PICO 5: Следует ли предлагать использовать комбинированную схему терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов в течение 3 месяцев в качестве альтернативы курсу монотерапии изониазидом (INH) в течение 6 или 9 месяцев при проведении профилактического лечения детей и подростков в возрасте до 15 лет в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?
6. PICO 6: Следует ли предлагать использовать комбинированную схему терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов в течение 3 месяцев в качестве альтернативы курсу монотерапии изониазидом при проведении лечения ЛТИ в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?
7. PICO 7: Следует ли рекомендовать профилактическое лечение по поводу ТБ лицам, контактировавшим с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или ТБ с устойчивостью к рифампицину?

Перечень возможных представляющих интерес исходов по каждому из вопросов был передан всем членам ГРР, и каждый член ГРР оценил важность каждого из исходов по шкале от 1 до 9 следующим образом: 1–3: неважный исход; 4–6: важный исход; и 7–9: критически важный исход. Для определения степени приоритетности и отбора наиболее важных исходов по каждому вопросу PICO использовали средний балл по каждому из исходов. Исходы, отобранные для каждого вопроса, и баллы, определяющие степень их важности, представлены в **Приложениях 1 и 2**.

В процессе подготовки этого руководства было выполнено семь новых или обновленных систематических обзоров. ГРР обсудила существующие рекомендации и, в случае необходимости, внесла в них соответствующие изменения, в том числе в целях улучшения ясности рекомендации. Кроме того, для определения ценностей и предпочтений затронутых групп населения применительно к вопросам ведения ЛТИ было проведено опросное исследование в режиме онлайн (**Приложение 3**). В целях оценки доказательств по каждому вопросу PICO и формулирования рекомендаций была организована серия виртуальных совещаний, проходивших под председательством технического эксперта и методиста по разработке руководства. При обсуждении таких вопросов, как соотношение пользы и вреда, качество доказательств, размеры затрат, возможности осуществления, приемлемость, соблюдение принципа справедливости в отношении здоровья,

¹ Этот вопрос PICO не был включен в первоначальный обзорный документ, представленный в Комитет ВОЗ по обзору руководящих принципов, а был добавлен позже по предложению ГРР и с согласия Секретариата Комитета.

а также ценности и предпочтения лиц, затронутых этой проблемой, применительно к данным рекомендациям эксперты Группы использовали таблицы принятия решений на основе оценки доказательств, созданные с помощью программного обеспечения «GRADEpro interface» (14). На основании этих факторов ГРП определила содержание и силу рекомендаций. Методист по разработке руководства координировал обсуждение, чтобы содействовать достижению консенсуса, под которым понимали единодушное согласие или согласие большинства. Рекомендации из существующих руководств ВОЗ сначала оценила Руководящая группа ВОЗ, а потом их обсудили и утвердили эксперты ГРП. В руководство также включили действующие рекомендации, не требовавшие обновления. Настоящее руководство и вспомогательные документы были рассмотрены и одобрены всеми членами ГРП. Все замечания, сделанные членами Группы внешних рецензентов, были рассмотрены Руководящей группой ВОЗ на предмет их включения в окончательную версию руководства.

Всего в руководство вошло десять существующих, семь обновленных и семь новых рекомендаций. Таблицы GRADE (система разработки, оценки и определения обоснованности рекомендаций) применительно к семи новым рекомендациям представлены в Приложении 1. Подробные таблицы принятия решений на основе доказательств по каждому вопросу PICO и результаты систематических обзоров приведены в [Приложении 2](#), а опросное исследование ценностей и предпочтений — в [Приложении 3](#).

1.6 Качество доказательств и сила рекомендаций

Качество доказательств и сила рекомендаций оценивались по методу GRADE (15). В соответствии с этим подходом качество доказательств определяется как степень уверенности в том, что представленные оценки эффекта (желательного или нежелательного) близки к фактическим эффектам, которые интересуют исследователей. Полезность оценки эффекта зависит от степени уверенности в этой оценке: чем выше качество доказательств, тем вероятнее, что будет вынесена сильная рекомендация. Решение об уровне достоверности доказательств зависит также и от других факторов. Сила рекомендации отражает степень уверенности ГРП в том, что желательный эффект применения этой рекомендации будет перевешивать возможные нежелательные последствия. К желательным эффектам относят благоприятные результаты в отношении здоровья (например такие, как профилактика и ранняя диагностика ТБ, сокращение связанной с ТБ заболеваемости и смертности), сокращение бремени болезни и экономию средств; к нежелательным эффектам относят нанесение вреда, увеличение бремени болезни и рост расходов. Под «бременем» в данном случае понимают требования, связанные с соблюдением рекомендаций, которые должны выполняться работниками программ, пациентами или лицами, осуществляющими уход за больным (например, членами семьи), такие как необходимость чаще проходить тестирование или принимать дополнительные лекарственные средства.

Выделяют четыре уровня качества доказательств:

<i>Высокое</i>	Наша уверенность в том, что истинный эффект близок к нашей оценке эффекта, крайне высока.
<i>Среднее</i>	Мы относительно уверены в том, что истинный эффект близок к его оценке, но существует вероятность их существенного различия.
<i>Низкое</i>	Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
<i>Очень низкое</i>	Мы не уверены в оценке эффекта: скорее всего, истинный эффект существенно отличается от оценки эффекта.

Рекомендации, представленные в этом руководстве, относятся к категории сильных или условных.

Сильная рекомендация — это рекомендация, в отношении которой эксперты ГРП уверены в том, что желательные эффекты соблюдения этой рекомендации перевешивают нежелательные последствия. Рекомендация может быть вынесена в пользу или против того или иного вмешательства.

Условная рекомендация — это рекомендация, в отношении которой эксперты ГРП пришли к заключению, что желательные эффекты соблюдения этой рекомендации, скорее всего, перевешивают неблагоприятные последствия, однако полной уверенности в таком соотношении преимуществ и недостатков нет. К причинам неуверенности относились следующие факторы: отсутствие доказательств высокого качества (данных в поддержку рекомендации недостаточно); наличие неточных оценок пользы или вреда (новые данные могут привести к изменению соотношения риска и пользы); неопределенность или разброс значения исходов в отношении различных категорий лиц (применимо только к определенной группе, популяции или условиям); незначительные преимущества или преимущества, которые могут не стоить затрат (включая затраты на реализацию рекомендации).

1.7 Публикация, практическое осуществление, оценка и срок действия руководства

Это руководство будет опубликовано на веб-сайте ВОЗ как минимум на четырех языках (английском, французском, испанском и русском), откуда его можно будет загрузить бесплатно. Печатная версия руководства будет распространяться на международных и региональных конференциях и совещаниях руководителей программ во всех регионах. Планируется регулярно проводить мониторинг внедрения рекомендаций в системе ежегодного сбора данных в рамках учрежденного ВОЗ механизма Глобального мониторинга данных по ТБ. ВОЗ планирует обновить это руководство через пять лет после публикации, если не появятся новые фактические данные, которые потребуют более раннего пересмотра.

1.8 Форма представления руководства и рекомендаций

Общая структура этого руководства и порядок представления рекомендаций следуют логическому принципу последовательного («каскадного») проведения мероприятий при ведении случаев ЛТИ: выявление групп риска (взрослые и дети, живущие с ВИЧ, ВИЧ-отрицательные взрослые и дети, контактировавшие с больными ТБ, а также другие ВИЧ-отрицательные группы риска); исключение активной формы ТБ; тестирование на ЛТИ; предоставление лечения; мониторинг нежелательных явлений; обеспечение соблюдения режима предписанного лечения и прохождения полного курса лечения; а также проведение мониторинга и оценки соответствующей деятельности. Все рекомендации подразделяются на следующие категории: *существующие* (рекомендации, опубликованные в предыдущих руководствах, утвержденных Комитетом по обзору руководящих принципов, которые все еще остаются в силе); *обновленные* (рекомендации, опубликованные в предыдущих руководствах, утвержденных Комитетом по обзору руководящих принципов, в отношении которых были проведены пересмотр, обсуждение с ГРП и обновление доказательств, в том числе для улучшения ясности изложения); и *новые* (рекомендации, подготовленные для настоящего руководства).

2. Определение групп населения, подлежащих тестированию и лечению в связи с латентной туберкулезной инфекцией

Инфицирование *M. tuberculosis* приводит к развитию активной формы ТБ не во всех случаях. Согласно оценкам, при наличии ЛТИ индивидуальный риск прогрессирования инфекции до активной формы ТБ в течение жизни составляет 5–10% (5). Особенно высокому риску подвергаются дети в возрасте до 5 лет и люди с ослабленной иммунной системой (1). Поскольку профилактическое лечение инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, влечет за собой дополнительные риски и расходы, его следует назначать только группам населения с наиболее высоким риском прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ, которым такое лечение принесет максимальную пользу.

При отборе групп риска для программного ведения случаев ЛТИ следует принимать во внимание эпидемиологическую ситуацию и механизмы передачи ТБ в конкретной стране, чтобы лечение обеспечивало длительную защиту. Таким образом, одним из важнейших компонентов программного ведения случаев ЛТИ должна быть полная индивидуальная клиническая оценка, учитывающая соотношение пользы и вреда для каждого пациента, проходящего лечение.

Этот раздел посвящен описанию групп риска, которым рекомендуется проходить систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ.

2.1 Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых имеются положительные или неизвестные результаты туберкулиновой кожной пробы (ТКП) и, по всей вероятности, отсутствует активная форма ТБ, должны пройти профилактическое лечение по поводу ТБ в рамках комплексного пакета мер по оказанию помощи при ВИЧ. Лечение должно быть назначено таким лицам независимо от степени иммуносупрессии, а также лицам, получающим антиретровирусную терапию (АРТ), лицам, ранее уже проходившим лечение от ТБ, и беременным женщинам. (Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)

Эта существующая рекомендация взята из следующего пособия: «Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf).

Резюме доказательств

В глобальном масштабе ведущей причиной смертности вследствие СПИДа остается ТБ, несмотря на достигнутые успехи в области расширения доступа к АРТ (16). В 2016 году 400 000 смертельных исходов среди людей, живущих с ВИЧ, были вызваны ТБ, что составляет треть всех случаев смерти среди ВИЧ-инфицированных лиц. Согласно глобальным данным за 2016 год, у людей, живущих с ВИЧ, активная форма ТБ развивается в 21 раз чаще, чем у людей без ВИЧ-инфекции (95% доверительный интервал [95% ДИ]: 16–27) (12).

В результате систематического обзора, в который вошли 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 8578 человек, живущих с ВИЧ (17), было установлено, что профилактическое лечение людей, живущих с ВИЧ, снижает общий риск заболевания ТБ в этой группе на 33% (относительный эффект [ОР] 0,67, 95% ДИ: 0,51–0,87). У пациентов с положительными результатами ТКП снижение риска было более значительным и достигало 64% (ОР 0,36; 95% ДИ: 0,22–0,61). В группе пациентов с отрицательными или неизвестными результатами ТКП снижение риска составило 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,59–1,26 и ОР 0,86; 95% ДИ: 0,48–1,52, соответственно), хотя этот результат не был статистически значимым. Однако большинство исследований, включенных в этот обзор, были выполнены до внедрения в клиническую практику АРТ, и в настоящее время все больше данных, полученных в ходе РКИ и наблюдательных исследований, свидетельствуют об эффективности назначения профилактического лечения по поводу ТБ лицам, получающим АРТ. Согласно результатам двойного слепого РКИ с участием 1329 человек, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, наибольшую пользу проведение ПТИ принесло пациентам на АРТ с отрицательными результатами ТКП или IGRAs-теста (по сравнению с теми,

у кого эти пробы были положительными) (18). Результаты РКИ с участием 2056 человек, живущих с ВИЧ (19), и данные контрольного наблюдения (20) показали, что проведение профилактического лечения в сочетании с АРТ обеспечивает аддитивный полезный эффект в плане снижения заболеваемости туберкулезом и общей смертности. Было показано, что защитный эффект терапии продолжается более 5 лет (20).

Обоснование рекомендации

ГРР рассмотрела фактические данные, полученные в результате проведения систематических обзоров, и подробно проанализировала каждую из выявленных групп риска на предмет распространенности ЛТИ, риска прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ и уровня заболеваемости активной формой ТБ по сравнению с общим населением. Эксперты ГРР пришли к выводу, что полученные данные указывают на очевидную пользу проведения систематического тестирования и лечения в связи с ЛТИ в группе людей, живущих с ВИЧ.

Профилактическое лечение по поводу ТБ должно быть назначено взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, независимо от их иммунного статуса и того, получают ли они АРТ, так как имеющиеся данные свидетельствуют о дополнительном защитном эффекте проведения этого лечения вместе с АРТ. Систематический обзор исследований, проведенных до начала широкого применения АРТ, показал пользу проведения профилактического лечения сразу после успешного завершения курса противотуберкулезной терапии среди людей, живущих с ВИЧ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ (7, 21). Таким образом, лицам, ранее проходившим лечение по поводу ТБ, также рекомендуется пройти курс профилактического лечения. Однако не было обнаружено никаких данных в отношении профилактического лечения в группе лиц, успешно прошедших курс терапии по поводу ТБ с множественной или широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ или ШЛУ, соответственно) или одновременно принимающих АРТ.

Беременные, живущие с ВИЧ, подвержены риску заболевания ТБ, которое может иметь серьезные последствия как для матери, так и для плода (22). Поскольку изониазид и рифампицин, чаще всего используемые для проведения профилактического лечения, могут безопасно применяться у беременных (23), не следует считать беременность противопоказанием для назначения профилактического лечения женщинам, живущим с ВИЧ. Тем не менее, для определения оптимального времени его проведения необходима тщательная клиническая оценка.

В связи с отсутствием данных о повторных курсах профилактического лечения по поводу ТБ в настоящем руководстве не было представлено никакой рекомендации по данному вопросу. Тем не менее, в условиях с высоким уровнем передачи ТБ (согласно оценкам местных компетентных органов) рекомендуется проводить курс ПТИ в течение 36 месяцев или дольше (условная рекомендация) (24) (см. [раздел 5](#)). Отсутствие клинических исследований по вопросам целесообразности повторных курсов профилактического лечения определяет необходимость их проведения для обновления этого руководства.

2.2 Младенцы и дети более старшего возраста, живущие с ВИЧ

- Дети младше 12 месяцев, живущие с ВИЧ, которые имели контакт с больными ТБ и прошли обследование на ТБ, должны пройти шестимесячный курс профилактической терапии изониазидом (ПТИ), если обследование не выявило признаков заболевания ТБ. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- Дети старше 12 месяцев, живущие с ВИЧ, с низкой вероятностью заболевания ТБ по результатам оценки симптомов и отсутствием контакта с больными ТБ в анамнезе должны пройти шестимесячный курс ПТИ в рамках комплексного пакета мер профилактики и оказания помощи в связи с ВИЧ, если они проживают в условиях с высокой распространенностью ТБ. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Все дети, живущие с ВИЧ, успешно завершившие курс лечения ТБ, должны дополнительно пройти шестимесячный курс терапии изониазидом. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*

Эти существующая и обновленная рекомендации взяты из следующего пособия: «Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf).

Резюме доказательств

В систематический обзор, выполненный в ходе подготовки предыдущего руководства, были включены два исследования, проведенные в Южной Африке. Результаты одного из них свидетельствовали о том, что назначение ВИЧ-инфицированным детям 6-месячного курса терапии изониазидом приводит к значительному сокращению смертности от ТБ и обеспечивает защитный эффект (25). Однако в другом РКИ было продемонстрировано, что если ВИЧ-инфицированные младенцы с отсутствием данных о возможном контакте с больным ТБ выявляются в первые три или четыре месяца жизни, то при условии обеспечения быстрого доступа к АРТ и тщательного ежемесячного контроля в отношении возможного контакта с больным ТБ или развития заболевания пользы от проведения профилактического лечения по поводу ТБ нет (26).

Имеются только единичные РКИ с участием детей, находящихся на АРТ. В одном из исследований, включившем 167 детей, получающих АРТ, было зарегистрировано снижение заболеваемости ТБ в группе детей, прошедших профилактическое лечение, однако различие между этой группой и группой детей, не получавших лечения, оказалось статистически незначимым (относительный показатель заболеваемости [incidence rate ratio] 0,51; 95% ДИ: 0,15–1,75) (27). В другом когортном исследовании было показано, что назначение профилактического лечения детям, получающим АРТ, обеспечивает аддитивный защитный эффект (28).

Обоснование рекомендации

Эксперты ГРП отметили, что в группе детей младше 12 месяцев, живущих с ВИЧ, профилактическое лечение по поводу ТБ следует назначать только тем детям, которые контактировали с больными ТБ в домашних условиях и у которых отсутствие заболевания ТБ подтверждено обследованиями, проведенными в соответствии с национальными руководствами, поскольку доказательств, подтверждающих пользу такого лечения у детей, недостаточно. Несмотря на низкое качество доказательств, ГРП настоятельно рекомендовала проводить профилактическое лечение детям старше 12 месяцев, живущим с ВИЧ, учитывая явную пользу проведения такого лечения в группе взрослых, живущих с ВИЧ, и высокий риск развития активной формы ТБ при ВИЧ-инфекции.

ГРП отметила, что несмотря на недостаточность доказательств в пользу эффективности профилактического лечения детей, находящихся на АРТ, это возможно с биологической точки зрения, поскольку получены доказательства аддитивного полезного эффекта применения профилактического лечения по поводу ТБ у ВИЧ-инфицированных взрослых, получающих АРТ. Поэтому рекомендуется проводить профилактическое лечение по поводу ТБ у детей с ВИЧ независимо от того, получают ли они АРТ.

Нет никаких доказательств того, что нужно проводить профилактическое лечение детей, живущих с ВИЧ, после успешного лечения ТБ. Однако, как и взрослым пациентам, профилактическое лечение будет полезно тем детям, живущим с ВИЧ, которые подвержены реинфекции и повторному заболеванию ТБ. Поэтому, с учетом вышеприведенных соображений, ГРП вынесла условные рекомендации, предписывающие проводить курс профилактического лечения всем детям, живущим с ВИЧ, которые успешно прошли лечение ТБ, если они проживают в регионе с высоким уровнем заболеваемости ТБ, распространенности и передачи ТБ (согласно оценкам соответствующих государственных органов). Профилактическое лечение можно начинать сразу после последнего приема противотуберкулезных препаратов или позже — в зависимости от клинической ситуации.

2.3 ВИЧ-отрицательные лица, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ

- Следует проводить профилактическое лечение ВИЧ-отрицательных детей в возрасте до 5 лет, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых, как было установлено на основании надлежащей клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств, отсутствует активная форма ТБ. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- В странах с низким уровнем заболеваемости ТБ следует проводить систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ у взрослых, подростков и детей, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами. *(Сильная рекомендация, высокое и среднее качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- В странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ можно проводить профилактическое лечение детей старше 5 лет, подростков и взрослых, которые в домашних условиях контактировали с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых отсутствие активной формы ТБ подтверждено на основании надлежащей клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

Примечание: *Надлежащая клиническая оценка подразумевает оценку интенсивности контакта с больным ТБ и риска заражения, риска развития активного ТБ и (или) подтверждение наличия инфекции с помощью тестирования на ЛТИ.*

Эта существующая рекомендация взята из следующего пособия: «Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?ua=1&ua=1).

Резюме доказательств

Авторы этого руководства обновили систематический обзор, выполненный в ходе подготовки предыдущего руководства (9, 10), сосредоточив основное внимание на группе лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях и проживающих в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ. Цель этого обзора заключалась в том, чтобы определить распространенность ЛТИ, частоту развития активной формы ТБ и суммарную распространенность активного ТБ в группе лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, с разбивкой по возрастным группам. В процессе обновления в предыдущий обзор было добавлено 19 исследований, опубликованных в период между 2014 и 2016 годами. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в **Приложениях 1 и 2**.

Распространенность ЛТИ среди детей старше 5 лет, подростков в возрасте старше 15 лет и взрослых была выше, чем в группе детей в возрасте до 5 лет, имеющих наибольший риск прогрессирования инфекции с развитием активной формы ТБ. Суммарный показатель отношения рисков прогрессирования ЛТИ до активного ТБ был ниже в группе детей в возрасте 5—15 лет (0,28; 95% ДИ: 0,12–0,65, четыре исследования) и в группе лиц старше 15 лет (0,22; 95% ДИ: 0,08–0,60, три исследования), по сравнению с группой детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях. Тем не менее, у всех людей, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, независимо от их возраста или наличия ЛТИ, риск развития активного ТБ был значительно выше, чем среди общего населения (**таблица 1**).

Таблица 1. Суммарные оценки риска развития активного ТБ среди лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, в разбивке по возрасту и наличию или отсутствию ЛТИ на исходном уровне, по сравнению с общим населением

Возраст (лет)	Наличие ЛТИ на исходном уровне				Независимо от наличия или отсутствия ЛТИ на исходном уровне			
	Период наблюдения < 12 месяцев		Период наблюдения < 24 месяцев		Период наблюдения < 12 месяцев		Период наблюдения < 24 месяцев	
	Кол-во исследований	Отношение рисков	Кол-во исследований	Отношение рисков	Кол-во исследований	Отношение рисков	Кол-во исследований	Отношение рисков
Общее население	–	1,0 (референтное значение)	–	1,0 (референтное значение)	–	1,0 (референтное значение)	–	1,0 (референтное значение)
0–4	2	24,3 (0,73–811,0)	3	22,9 (7,7–68,6)	3	25,9 (16,9–39,7)	5	14,8 (9,8–22,3)
5–14	2	27,1 (17,5–54,1)	3	8,2 (2,3–29,4)	3	24,1 (16,9–34,4)	5	6,3 (2,9–13,7)
≥ 15	1	30,7 (17,5–54,1)	2	13,4 (9,5–18,8)	1	24,7 (14,2–43,0)	3	11,7 (7,6–18,0)

Обоснование рекомендации

ГРР отметила, что у младенцев и детей в возрасте до 5 лет отмечается особенно высокий риск развития активной формы ТБ. Кроме того, у детей раннего возраста заболевание развивается особенно быстро и часто протекает в тяжелой форме с поражением многих органов и систем, обуславливая высокий уровень заболеваемости и смертности. Поэтому ГРР настоятельно рекомендовала проводить профилактическое лечение детей в возрасте до 5 лет, которые контактировали с больными ТБ в домашних условиях, независимо от фоновой эпидемиологической ситуации по ТБ, при этом необходимо до начала лечения исключить наличие у них активной формы ТБ. Можно также рассматривать возможность проведения профилактического лечения контактных лиц в домохозяйстве из других возрастных групп, руководствуясь клинической оценкой соотношения пользы и вреда прохождения лечения для конкретного лица и национальной и местной эпидемиологической ситуацией по ТБ, при этом особое внимание следует уделить вопросу продолжающейся передачи ТБ. ГРР также отметила, что условный характер последней рекомендации обусловлен необходимостью учитывать такие важные вопросы, как наличие ресурсов и возможностей инфраструктуры системы здравоохранения, необходимых для оценки интенсивности контакта с источником туберкулезной инфекции, риска заражения и риска развития активного ТБ, а также для сопоставления пользы и вреда профилактического лечения и исключения активного ТБ до начала этого лечения.

2.4 Другие ВИЧ-отрицательные группы риска

- Следует проводить систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ у следующих категорий пациентов: пациенты, начинающие терапию ингибиторами ФНО, пациенты, находящиеся на диализе, пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови, а также пациенты с силикозом. *(Сильная рекомендация, низкое и очень низкое качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- В странах с низким уровнем заболеваемости ТБ следует рассмотреть возможность проведения систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ у заключенных, работников здравоохранения, иммигрантов из стран с высоким бременем ТБ, бездомных и лиц, употребляющих запрещенные наркотики. *(Условная рекомендация, низкое и очень низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Не рекомендуется проводить систематическое тестирование на ЛТИ у пациентов с сахарным диабетом, лиц, злоупотребляющих алкоголем, табакокурльщиков и лиц с дефицитом массы тела, если только эти лица не были отнесены к категориям, которых касаются приведенные выше рекомендации. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Существующая рекомендация).*

Примечание: При тестировании на ЛТИ и лечении ЛТИ следует в максимально возможной степени строго соблюдать права человека и все этические принципы. Например, положительные результаты тестирования или факт прохождения лечения по поводу ЛТИ не должны влиять на иммиграционный статус лица или приводить к задержке в процессе иммиграции.

Эта существующая рекомендация взята из следующего пособия: «Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?ua=1&ua=1).

Резюме доказательств

ГРР рассмотрела три систематических обзора, выполненные в ходе подготовки предыдущего руководства по ЛТИ, чтобы определить, каким из 24 выделенных групп риска следует отдать предпочтение при тестировании на ЛТИ и лечении ЛТИ в процессе создания обновленных рекомендаций (9, 10). Фактические данные о повышении уровней распространенности ЛТИ, риска прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ и заболеваемости активной формой ТБ имелись по следующим 15 группам риска: взрослые и дети, контактировавшие с больными ТБ; работники здравоохранения и студенты-медики; люди, живущие с ВИЧ; пациенты на диализе; иммигранты из стран с высоким бременем ТБ; пациенты, начинающие лечение ингибиторами ФНО; лица, употребляющие запрещенные наркотики; заключенные; бездомные; пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови; пациенты с силикозом; пациенты с сахарным диабетом; лица, злоупотребляющие алкоголем; табакокурщики и лица с дефицитом массы тела. Повышение риска прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ было зарегистрировано в 4 из 15 групп: люди, живущие с ВИЧ; взрослые и дети, контактировавшие с больными ТБ; пациенты на диализе и лица с дефицитом массы тела. Данные о наличии повышенного риска заболевания ТБ были получены в отношении всех этих групп за исключением лиц с дефицитом массы тела.

Обоснование рекомендации

ГРР отметила, что в любой эпидемиологической ситуации по ТБ тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ принесет пользу следующим категориям ВИЧ-отрицательных лиц, относящимся к группам риска согласно клиническим критериям: пациенты, начинающие терапию ингибиторами ФНО, пациенты, находящиеся на диализе, пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови, а также пациенты с силикозом, так как у них повышен риск развития активной формы ТБ. ГРР приняла решение вынести сильную рекомендацию, несмотря на низкое и очень низкое качество доказательств, руководствуясь следующими соображениями: в выявленных группах риска подтвержден повышенный риск прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ, а польза проведения лечения в этих группах перевешивает возможный вред.

ГРР также пришла к выводу о недостаточности доказательств того, что польза проведения систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ перевешивает вред в отношении следующих групп риска: работники здравоохранения, иммигранты из стран с высоким бременем ТБ, заключенные, бездомные и лица, употребляющие запрещенные наркотики. Тем не менее, ГРР решила, что польза может в большей степени перевешивать вред в условиях с низким уровнем заболеваемости ТБ по сравнению с регионами, где уровень заболеваемости высок — в связи с характеристиками эпидемиологической ситуации по ТБ, обуславливающими возможность передачи ТБ и повторного инфицирования. Решение о проведении систематического

тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ в этих группах населения должно приниматься в соответствии с местной эпидемиологической ситуацией по ТБ и с учетом местных условий, структуры системы здравоохранения, наличия ресурсов и приоритетов системы здравоохранения в целом. Предпочтение следует отдавать лицам, у которых инфицирование произошло недавно, о чем можно судить по зарегистрированному изменению результатов тестов на ЛТИ с отрицательных на положительные (IGRA-тестов или ТКП). ГРР также пришла к выводу о том, что первоочередное внимание следует уделять иммигрантам из стран с высоким бременем ТБ, недавно приехавшим в страны с низким бременем ТБ. Тем не менее, члены ГРР подчеркнули, что инфекционный статус лица (с положительным результатом теста на ЛТИ или проходящего лечение по поводу ЛТИ) не должен влиять на процесс и процедуру иммиграции и иммиграционный статус

ГРР отметила недостаточность данных клинических исследований о пользе и вреде систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ у пациентов с сахарным диабетом, лиц, злоупотребляющих алкоголем, табакокурльщиков и лиц с дефицитом массы тела. Члены Группы пришли к выводу о том, что польза планового систематического тестирования и лечения в этих группах риска не перевешивает риск, за исключением случаев, когда эти лица относятся также и к категориям, указанным в приведенных выше рекомендациях, независимо от эпидемиологической ситуации по ТБ.

Члены ГРР согласились с тем, что определение степени приоритетности групп на основе риска для них и с учетом местных и национальных условий (например, эпидемиологической ситуации и наличия ресурсов) будет приемлемым как для пациентов, так и для ключевых заинтересованных сторон, включая практических врачей и руководителей программ. Было отмечено, что следует учитывать высокий риск передачи ТБ в определенных группах риска, например среди работников здравоохранения (включая студентов), заключенных (включая персонал тюрем), иммигрантов из стран с высоким уровнем заболеваемости ТБ, бездомных и лиц, употребляющих запрещенные наркотики, поскольку польза от лечения может быть сведена на нет из-за повторного инфицирования.

Соображения по вопросам практического осуществления

Национальным программам по борьбе с ТБ и другим заинтересованным сторонам в процессе определения приоритетных групп риска для программного ведения случаев ЛТИ следует в первую очередь принять во внимание наличие обоснованной возможности обеспечить долгосрочную профилактику прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ в этих группах (например, отсутствие продолжающейся передачи инфекции и вероятности повторного инфицирования) с учетом эффективного использования ресурсов, при этом для представителей конкретной группы польза проводимых мероприятий должна перевешивать риск. Члены ГРР отметили, что определение степени приоритетности групп риска, подлежащих тестированию на ЛТИ и лечению ЛТИ, может сократить расходы системы здравоохранения. ГРР отметила большое значение проведения АРТ в рамках мер по профилактике заболевания ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, подчеркнув важность предоставления АРТ всем людям, живущим с ВИЧ, в соответствии с текущей политикой ВОЗ (29).

3. Алгоритмы исключения активной формы заболевания туберкулезом

В этом разделе представлен рекомендуемый алгоритм исключения активной формы ТБ перед проведением профилактического лечения.

3.1 Взрослые, подростки, дети более старшего возраста и младенцы, живущие с ВИЧ

3.1.1 Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ

- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма. Лица, которые не сообщают о наличии какого-либо из симптомов, таких как постоянный кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или потливость в ночное время, скорее всего, не больны активной формой ТБ, и им следует предложить пройти профилактическое лечение по поводу ТБ, независимо от того, получают они АРТ или нет. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*
- Людям, живущим с ВИЧ, которые получают АРТ, можно предложить пройти рентгенологическое исследование органов грудной клетки и при отсутствии отклонений от нормы на рентгенограмме назначить им профилактическое лечение по поводу ТБ. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*
- Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, которые прошли скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма и сообщили о наличии какого-либо из таких симптомов, как постоянный кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или потливость в ночное время, могут болеть активной формой ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания с похожей симптоматикой. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*

Примечание: Проведение рентгенографии органов грудной клетки не должно быть обязательным условием для начала профилактического лечения.

Резюме доказательств

Перед началом профилактического лечения необходимо исключить наличие у пациента активной формы ТБ. В 2011 году эксперты ВОЗ провели систематический обзор и мета-анализ индивидуальных данных пациентов, после чего ВОЗ рекомендовала использовать для исключения активного ТБ правило скрининга на основе оценки сочетания следующих симптомов: постоянный кашель, потеря массы тела, потливость в ночное время и повышение температуры тела. Проведенный обзор показал, что чувствительность и специфичность данного метода составляют 79% и 50%, соответственно, а прогностическая ценность отрицательного результата — 97,7% при распространенности ТБ на уровне 5%. Большинство людей, живущих с ВИЧ, которые участвовали в исследованиях, рассмотренных в систематическом обзоре, не получали АРТ (30).

Во время подготовки обновленной версии руководства был проведен систематический обзор, предназначенный оценить диагностическую эффективность правила скрининга на основе оценки четырех симптомов при его использовании у людей, живущих с ВИЧ, как получающих, так и не получающих АРТ; в этот обзор вошли 17 исследований, содержащих сведения по данному вопросу. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в **Приложениях 1 и 2**.

Суммарная чувствительность и специфичность правила оценки четырех симптомов при обследовании людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, составили 51,0% (95% ДИ: 28,4–73,2) и 70,7% (95% ДИ: 47,7–86,4), соответственно. Если пациенты с ВИЧ не получали АРТ, суммарная чувствительность и специфичность применения этого правила составляли 89,3% (95% ДИ: 82,6–93,6) и 27,2% (95% ДИ: 17,3–40,0), соответственно. В двух исследованиях были получены данные о диагностической значимости добавления данных об отклонениях от нормы, обнаруженных

при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, к указанному правилу скрининга при обследовании людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ. Сочетание двух методов обследования привело к повышению суммарной чувствительности до 84,6% (95% ДИ: 69,7–92,9), но снижению специфичности до 29,8% (95% ДИ: 26,3–33,6) по сравнению с диагностическими показателями применения только скрининга симптомов.

Во всех исследованиях медиана распространенности ТБ среди людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, составляла 1,5% (межквартильный диапазон 0,6–3,5%). При распространенности ТБ на уровне 1% прогностическая ценность отрицательного результата правила скрининга симптомов составляла 99,3%; добавление данных об отклонениях от нормы, обнаруженных при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, повышало прогностическую ценность отрицательного результата на 0,2%.

В ходе проведения обзора не удалось обнаружить ни одного исследования, посвященного диагностической информативности добавления данных рентгенографии органов грудной клетки к правилу оценки симптомов при обследовании беременных. Алгоритм проведения скрининга на ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, показан на [рисунке 1](#).

Рис. 1. Алгоритм проведения скрининга на ТБ среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ



^а Все взрослые и подростки должны пройти обследование на соответствие критериям назначения АРТ. Необходимо уделить первоочередное внимание проведению мер инфекционного контроля, чтобы снизить передачу *M. tuberculosis* во всех учреждениях, предоставляющих медицинскую помощь.

^б По возможности следует провести рентгенографию органов грудной клетки, прежде всего в группе людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, хотя это и не требуется для классификации пациентов на группы больных ТБ и лиц без ТБ. В условиях высокой распространенности ВИЧ и высокой распространенности ТБ среди людей, живущих с ВИЧ (например, выше 10%), следует уделить особое внимание необходимости проведения других методов обследования, обладающих высокой чувствительностью.

^с К противопоказаниям относятся: активный гепатит (острый или хронический), регулярное и чрезмерное потребление алкоголя, а также симптомы периферической нейропатии. Туберкулез в анамнезе и текущая беременность не являются противопоказанием к проведению профилактического лечения. В некоторых ситуациях компонентом скрининга на соответствие критериям для начала профилактического лечения может быть тестирование на ЛТИ, хоть оно не является обязательным исследованием.

^д В качестве первоначального диагностического теста на ТБ следует использовать тест Xpert MTB/RIF. Подробные алгоритмы по ведению людей, живущих с ВИЧ, с подозрением на ТБ приведены в опубликованном ВОЗ документе «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/332848/Consolidated-guidelines-ARV-treating-preventing-HIV-2nd-edition-2016-ru.pdf?ua=1&ua=1).

^е После завершения лечения активной формы заболевания возобновите регулярный скрининг на ТБ.

Обоснование рекомендации

В целом ГРР признала, что правило скрининга на основе оценки четырех симптомов является полезным диагностическим инструментом для исключения активной формы ТБ перед началом проведения профилактического лечения по поводу ТБ в группе людей, живущих с ВИЧ, независимо от того, получают ли они АРТ. Эксперты Группы отметили потенциальные преимущества добавления данных об отклонениях от нормы, обнаруженных при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, к указанному правилу скрининга на основе оценки четырех симптомов, признав вместе с тем, что это дает лишь незначительное улучшение в диагностической эффективности обследования. Кроме того, более частое использование рентгенографии органов грудной клетки увеличит количество ложноположительных результатов, сопровождающих правило скрининга, что вызовет необходимость в дополнительных обследованиях для исключения ТБ и других заболеваний. Поэтому ГРР еще раз подчеркнула, что рентгенологическое исследование органов грудной клетки следует использовать в качестве дополнительного метода обследования только в том случае, если его проведение не помешает назначению профилактического лечения людям, живущим с ВИЧ. Несмотря на отсутствие исследований, посвященных дополнительным преимуществам добавления рентгенографии органов грудной клетки к диагностическому алгоритму обследования беременных, ГРР отметила, что использование этого обследования может принести пользу беременным, живущим с ВИЧ, при условии соблюдения правил надлежащей клинической практики по предотвращению любого существенного риска для плода (31).

3.1.2 Дети, живущие с ВИЧ

Младенцы и дети более старшего возраста, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается низкая прибавка массы тела, повышение температуры тела или постоянный кашель либо имеется контакт с больным ТБ в анамнезе, должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания с похожей симптоматикой. Если обследование не выявит наличие ТБ, таким детям следует назначить профилактическое лечение по поводу ТБ независимо от их возраста. (Сильная рекомендация, низкое качество доказательств. Обновленная рекомендация)

Низкая прибавка массы тела определяется как жалобы на снижение массы тела, либо очень низкая масса тела для данного возраста (z-показатель менее -3), либо недостаточная масса тела (z-показатель соответствия массы тела возрасту менее -2), либо подтвержденный факт снижения массы тела (>5%) со времени последнего посещения, либо уплощение кривой роста на соответствующем графике.

Детям в возрасте до 1 года, живущим с ВИЧ, следует проводить профилактическое лечение ТБ только в том случае, если они контактировали с больными ТБ в домашних условиях и прошли обследование на ТБ, которое позволило исключить активную форму заболевания.

Резюме доказательств

Необходимо регулярно проводить скрининг на ТБ среди младенцев и детей более старшего возраста, живущих с ВИЧ, при этом данное обследование следует выполнять в рамках оказания стандартной медицинской помощи и независимо от того, получают ли они профилактическую терапию по поводу ТБ или АРТ. В ходе систематического обзора, проведенного при подготовке предыдущего руководства, были обнаружены ограниченные данные, касающиеся оптимального подхода к скринингу на ТБ среди младенцев и детей более старшего возраста (7). Исходя из результатов этих единичных исследований и мнений экспертов Группа по разработке предыдущего руководства рекомендовала использовать правило скрининга на основе оценки таких признаков, как низкая прибавка массы тела, повышение температуры тела, постоянный кашель и контакт с больным ТБ в анамнезе. Авторы настоящего руководства провели новый систематический обзор, предназначенный оценить диагностическую эффективность этого правила. Единственной обнаруженной публикацией по данному вопросу были тезисы конференции, представляющие данные проведенного в Кении исследования с участием 176 госпитализированных детей с ВИЧ в возрасте до 12 лет (32). Согласно его результатам, чувствительность этого правила составила 100% (95% ДИ: 76,8–100,0%), а специфичность — 4,3% (95% ДИ: 1,8–8,7%).

Обоснование рекомендации

ГРР отметила недостаточность данных о пользе применения разработанного правила скрининга при обследовании детей, живущих с ВИЧ. Хотя в одном исследовании было показано, что рекомендуемое в настоящее время правило проведения скрининга детей с ВИЧ на основе оценки симптомов обладает хорошей диагностической эффективностью, ни в одном из исследований не сообщалось о вреде или трудностях, сопряженных с его использованием, например таких, как ресурсы, необходимые для его практического

внедрения. Скрининг, основанный на оценке симптомов, в целом приемлем для лиц, подлежащих обследованию, и может быть практически реализован в условиях ограниченности ресурсов.

Поэтому ГРП приняла решение вынести такую же сильную рекомендацию. Дети, живущие с ВИЧ, у которых получены положительные результаты скрининга на ТБ (т.е. выявлен какой-либо из симптомов), могут болеть активным ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания. Если обследование не выявит наличия ТБ, таким детям следует назначить профилактическое лечение по поводу ТБ независимо от их возраста, в то время как детям в возрасте до 12 месяцев профилактическое лечение назначается только в том случае, если они контактировали с больными ТБ в домашних условиях и были обследованы на ТБ в соответствии с национальными руководствами. ГРП также отметила, что врачам следует расширить дифференциальную диагностику и включить в нее и другие заболевания, способные вызывать постоянный кашель, повышение температуры тела и замедление прибавки массы тела у детей, живущих с ВИЧ. Алгоритм проведения скрининга на ТБ у детей старше 1 года, живущих с ВИЧ, показан на [рисунке 2](#).

Рис. 2. Алгоритм проведения скрининга на ТБ среди детей старше 1 года, живущих с ВИЧ



^а Все дети в возрасте до 1 года должны получать профилактическое лечение, если они контактировали с больными ТБ в домашних условиях.

^б Низкая прибавка массы тела определяется как жалобы на снижение массы тела, либо очень низкая масса тела для данного возраста (z-показатель менее -3), либо недостаточная масса тела (z-показатель соответствия массы тела возрасту менее -2), либо подтвержденный факт снижения массы тела (>5%) со времени последнего посещения, либо уплощение кривой роста на соответствующем графике.

^с К противопоказаниям относятся активный гепатит (острый или хронический) и симптомы периферической нейропатии. Туберкулез в анамнезе не должен быть противопоказанием к началу профилактического лечения. В некоторых ситуациях компонентом скрининга на соответствие критериям для начала профилактического лечения по поводу ТБ может быть тестирование на ЛТИ, хотя оно не является обязательным исследованием.

^д В качестве первоначального диагностического теста на ТБ следует использовать тест Xpert MTB/RIF. Подробные алгоритмы по ведению людей, живущих с ВИЧ, с подозрением на ТБ приведены в опубликованном ВОЗ документе «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции» (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/332848/Consolidated-guidelines-ARV-treating-preventing-HIV-2nd-edition-2016-ru.pdf?ua=1&ua=1).

^е После завершения лечения активной формы заболевания возобновите регулярный скрининг на ТБ.

3.2 ВИЧ-отрицательные младенцы, дети более старшего возраста и взрослые, контактировавшие в домашних условиях с больными легочным ТБ

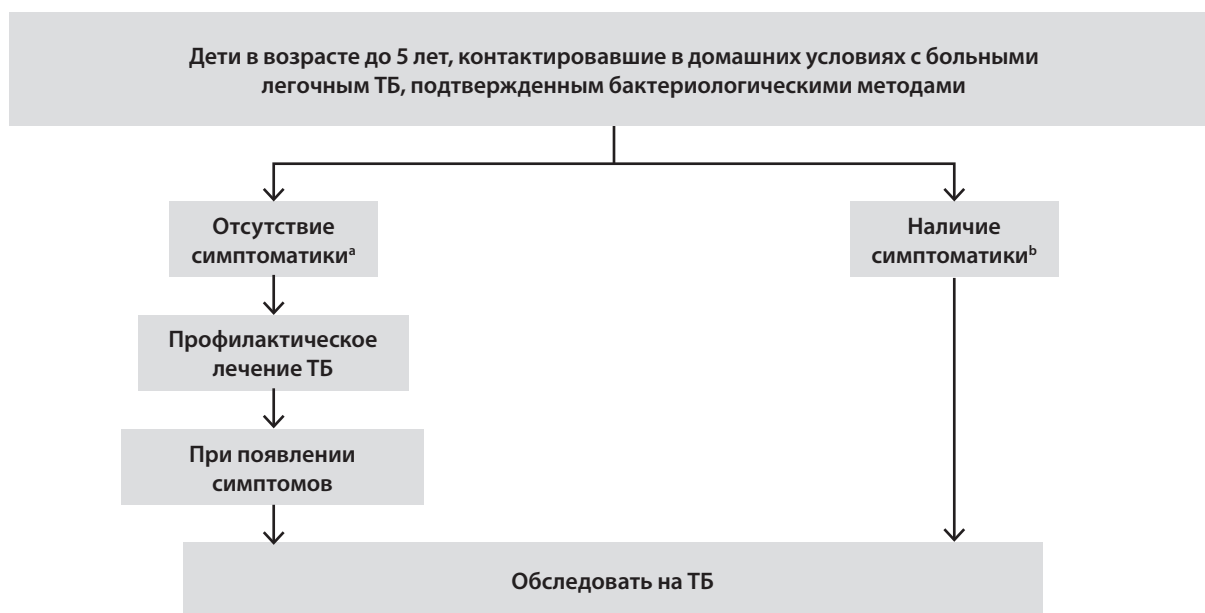
3.2.1 ВИЧ-отрицательные младенцы и дети в возрасте до 5 лет

Резюме доказательств

Авторы этого руководства обновили предыдущий систематический обзор, посвященный оценке алгоритмов скрининга людей с отрицательным или неизвестным ВИЧ-статусом (33). В ходе этого обзора было обнаружено только одно исследование с участием детей раннего возраста (средний возраст 19,2 месяца), в котором оценивались различные симптомы, такие как отставание в росте и развитии и длительный кашель. В отчете о данных исследования не содержалось сведений об использовании сочетания симптомов для исключения ТБ (34).

На **рисунке 3** представлен простой алгоритм исключения активной формы ТБ у детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, перед назначением профилактического лечения по поводу ТБ (8). Он предназначен для использования медицинскими работниками на периферийном уровне. Исследования применения основанного на оценке симптомов скрининга детей, контактных по ТБ, показали, что такая стратегия ведения контактных лиц безопасна и более целесообразна с точки зрения осуществимости в условиях ограниченных ресурсов, чем проведение скрининга контактных лиц на основе постановки диагноза (35, 36). Более того, данные одного из последних исследований с использованием моделирования свидетельствуют о том, что проведение профилактического лечения по поводу ТБ без предварительного тестирования на ЛТИ является экономически эффективным вмешательством в группе контактных по ТБ детей в возрасте до 5 лет (37).

Рис. 3. Алгоритм проведения скрининга среди ВИЧ-отрицательных младенцев и детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях



^а У ребенка должны отсутствовать любые симптомы, как связанные, так и не связанные с ТБ.

^б К наиболее распространенным симптомам, связанным с наличием ТБ, относятся упорные жалобы на кашель, повышение температуры тела, плохой аппетит или анорексию, потерю массы тела или отставание в росте и развитии, утомляемость, снижение активности и желания играть. Для определения тактики ведения детей с подозрением на заболевание ТБ обратитесь к главе 3 методического пособия ВОЗ «Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children» [Руководство по ведению случаев туберкулеза у детей, предназначенное для национальных программ по борьбе с туберкулезом]. (www.who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/).

^с Изониазид 10 мг/кг массы тела (7–15 мг/кг) ежедневно в течение 6 месяцев. В качестве альтернативы можно использовать 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов либо 3-месячный курс комбинированной терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов (см.раздел 5).

^д Если у ребенка диагностирован ТБ, необходимо начать ему противотуберкулезное лечение и зарегистрировать его в национальной программе борьбы с туберкулезом. Если активная форма ТБ исключена, следует оценить ребенка на предмет соответствия критериям назначения профилактического лечения ТБ.

3.2.2 ВИЧ-отрицательные лица в возрасте старше 5 лет, контактировавшие с больными ТБ в домашних условиях, и другие группы риска

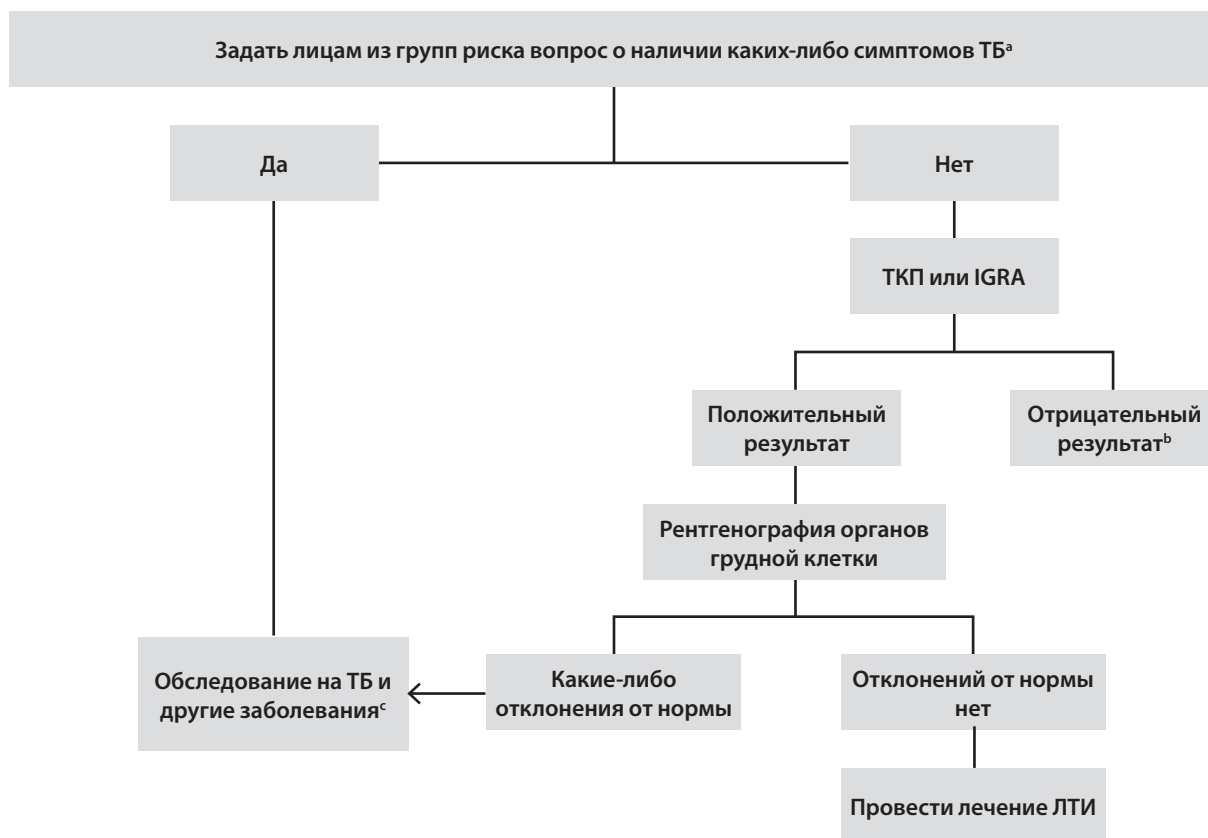
Для исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц в возрасте старше 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, и у представителей других групп риска, которым планируется назначить профилактическое лечение, можно использовать такие критерии, как отсутствие любых симптомов туберкулеза и отсутствие отклонений от нормы при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

Резюме доказательств

Для определения чувствительности и специфичности скрининга на основе оценки симптомов и (или) данных рентгенографии органов грудной клетки, проводимого с целью исключения активной формы ТБ у лиц с отрицательным или неизвестным ВИЧ-статусом, авторы настоящего руководства обновили предыдущий систематический обзор, выполненный в ходе подготовки руководства 2015 года (9, 10). Обзор охватил 33 исследования, 17 из которых были выявлены впервые. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в **Приложениях 1 и 2**. Для иллюстрации ожидаемых результатов применения различных алгоритмов скрининга и диагностики в целях исключения активной формы ТБ была построена простая модель сравнения следующих шести критериев скрининга: i) любой симптом ТБ; ii) любой кашель; iii) кашель на протяжении более 2–3 недель; iv) рентгенография органов грудной клетки с отклонениями от нормы, позволяющими предположить ТБ; v) рентгенография органов грудной клетки с каким-либо отклонением от нормы; и vi) сочетание какого-либо отклонения от нормы на рентгенограмме органов грудной клетки и какого-либо симптома ТБ. Результаты применения модели свидетельствуют о том, что сочетание какого-либо отклонения от нормы на рентгенограмме органов грудной клетки с наличием каких-либо симптомов, позволяющих предположить ТБ (т. е. одного из таких симптомов, как кашель любого характера и любой продолжительности, кровохарканье, повышение температуры тела, потливость по ночам, потеря массы тела, боль в области грудной клетки, одышка и усталость) обеспечивает самую высокую чувствительность (100%) и прогностическую ценность отрицательного результата (100%) для исключения ТБ.

На **рисунке 4** представлен алгоритм проведения целевой диагностики и лечения ЛТИ и исключения активной формы ТБ у лиц старше 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, и представителей других групп риска.

Рис. 4. Алгоритм проведения целевой диагностики и лечения ЛТИ и исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц старше 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, и представителей других групп риска



^а Любой из симптомов ТБ: кашель, кровохарканье, повышение температуры тела, потливость по ночам, потеря массы тела, боль в области грудной клетки, одышка и усталость. В соответствии с национальными или местными руководствами либо на основании клинической оценки можно предложить обследуемым пройти тестирование на ВИЧ. Аналогичным образом, на этом этапе можно провести рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

^б Лицам, у которых нет показаний для лечения ЛТИ, должна быть предоставлена информация о ТБ, включая сведения о необходимости обратиться за медицинской помощью в случае появления симптомов ТБ.

^с Обследования на ТБ должны проводиться в соответствии с национальными руководствами по ТБ. Кроме того, лицам, у которых ТБ был исключен по результатам обследований (включая лиц с фиброзом, выявленным по результатам рентгенографического обследования), может быть назначено лечение ЛТИ.

Обоснование рекомендаций в отношении тактики ведения ВИЧ-отрицательных лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях

ГРР отметила отсутствие каких-либо новых данных по этому вопросу и решила продолжать использовать для обследования ВИЧ-отрицательных младенцев и детей более старшего возраста, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, существующие алгоритмы на основе оценки симптомов (см. рис. 3). Эксперты ГРР еще раз подчеркнули, что для исключения активной формы ТБ необходимо главным образом использовать соответствующие методы обследования — в соответствии с национальными руководствами. Они отметили, что хотя для скрининга детей, контактных по ТБ, можно использовать тестирование на ЛТИ и рентгенографию органов грудной клетки, отсутствие этих методов обследования не должно препятствовать диагностике активной формы ТБ или назначению профилактического лечения. Даже при недоступности этих исследований для решения вопроса о соответствии пациента критериям назначения профилактического лечения по поводу ТБ вполне достаточно одной клинической оценки. Прежде всего это касается детей в возрасте до 5 лет, контактировавших в домашних условиях с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами.

Члены ГРР также отметили, что скрининг симптомов, как в сочетании с рентгенографией органов грудной клетки, так и без нее, должен быть приемлемым вариантом обследования для пациентов и руководителей программ. Проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки может повысить уверенность медицинских работников в том, что у пациента действительно нет активной формы ТБ, и снять опасения по поводу развития лекарственной устойчивости; с другой стороны, добавление этого метода обследования

может повлечь за собой дополнительные расходы и неудобства для пациентов, так как это увеличит количество людей, подлежащих обследованию на ТБ и другие заболевания. ГРР отметила, что оценить предпочтения детей было сложно в связи с отсутствием систематической регистрации этих сведений в медицинской документации.

3.3 Соображения по вопросам практического осуществления

Добавление к правилу скрининга симптомов данных об отклонениях от нормы, обнаруженных при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, усложнит материально-техническое обеспечение обследования, увеличит расходы, создаст дополнительную нагрузку на персонал и инфраструктуру и потребует обеспечить наличие квалифицированного персонала. ГРР отметила, что рентгенография органов грудной клетки не должна быть условием или препятствием для начала профилактического лечения по поводу ТБ в группе людей, живущих с ВИЧ — что может произойти из-за необходимости обеспечения дополнительных ресурсов — так как ее проведение лишь незначительно улучшает прогностическую ценность отрицательного результата.

Люди, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается любой из четырех симптомов или отклонения от нормы, обнаруженные при рентгенологическом исследовании грудной клетки, могут болеть активной формой ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания. В качестве первоначального диагностического теста на ТБ следует использовать тест Xpert MTB/RIF. Необходимо обследовать пациента на наличие других заболеваний, которые могут вызывать какие-либо из этих четырех симптомов, в соответствии с национальными руководствами и принципами надлежащей клинической практики. Если после обследования людей, живущих с ВИЧ, у которых наблюдаются какие-либо из этих четырех симптомов, активная форма ТБ была исключена, следует рассмотреть целесообразность назначения им профилактического лечения по поводу ТБ.

Рекомендуется, чтобы все люди, живущие с ВИЧ, проходили скрининг на основе оценки четырех симптомов при каждом посещении медицинского учреждения или контакте с медицинским работником. Поскольку проведение рентгенографии органов грудной клетки в дополнение к скринингу симптомов при каждом посещении врача представляет собой значительное бремя как для системы здравоохранения, так и для пациентов, такое сочетание методов исследования должно использоваться только для исключения активной формы ТБ перед назначением профилактического лечения, при этом следует должным образом соблюдать принципы надлежащей клинической практики. Роль рентгенологического исследования органов грудной клетки в рамках регулярного скрининга на ТБ и оптимальная частота его проведения пока не определены. Местные компетентные органы должны определить область и частоту его применения на основе местной эпидемиологической ситуации, инфраструктуры системы здравоохранения и наличия ресурсов.

Крайне важно обеспечить надлежащее контрольное наблюдение за всеми лицами, контактировавшими с больными ТБ в домашних условиях, у которых были обнаружены симптомы ТБ или отклонения от нормы на рентгенограмме органов грудной клетки, и обследовать их на ТБ и другие заболевания. Такое обследование должно проводиться в соответствии с национальными руководствами и принципами надлежащей клинической практики. Контактным по ТБ лицам, у которых активный ТБ был исключен по результатам обследований, можно назначить профилактическое лечение.

Для практического осуществления правила скрининга необходимы возможности для проведения рентгенографии органов грудной клетки, а также квалифицированный медицинский персонал (например, врачи-рентгенологи). Если рентгенография органов грудной клетки недоступна, в качестве критерия для назначения профилактического лечения по поводу ТБ можно рассматривать отсутствие любых симптомов ТБ. Такой подход обеспечивает самую высокую чувствительность среди всех правил скрининга на основе оценки симптомов, при этом прогностическая ценность отрицательного результата такого скрининга высока в большинстве условий.

4. Тестирование на латентную туберкулезную инфекцию

- Для тестирования на ЛТИ могут использоваться туберкулиновая кожная проба (ТКП) или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест). *(Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

Примечание: Выбор конкретного теста врачами и руководителями программ будет зависеть от его наличия и экономической доступности. Ни ТКП, ни IGRA-тест не используются для диагностики активной формы ТБ или диагностического обследования людей с подозрением на активный ТБ.

- Люди, живущие с ВИЧ и имеющие положительный результат ТКП, получают более значительную пользу от профилактического лечения по поводу ТБ, чем лица с отрицательными ТКП; таким образом, проведение ТКП может быть использовано там, где это осуществимо, для выявления таких лиц *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Проведение тестирования на ЛТИ посредством ТКП или IGRA-теста не является обязательным условием для начала профилактического лечения по поводу ТБ у людей, живущих с ВИЧ, или у детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях. *(Сильная рекомендация, среднее качество доказательств. Обновленная рекомендация)*

Эта существующая рекомендация взята из следующего пособия: «Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf).

Резюме доказательств

Не существует «золотого стандарта» диагностики ЛТИ. Чтобы ТКП и IGRA-тест могли выявлять людей, инфицированных ТБ, необходимо, чтобы у обследуемых был сформирован полноценный иммунный ответ на антигены возбудителя туберкулеза; кроме того, эти тесты не позволяют надежно оценить прогрессирование ЛТИ до стадии активного заболевания.

Для сравнения прогностической эффективности IGRA-теста и ТКП в плане выявления новых случаев активной формы ТБ в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ был обновлен предыдущий систематический обзор (38). В обзор были включены только те исследования, в которых ТКП сравнивали с IGRA-тестом в одной и той же исследуемой популяции (т.е. прямые сравнительные исследования). Было рассчитано соотношение относительных рисков заболевания ТБ у людей с положительными результатами ТКП и IGRA-теста по сравнению с теми, у кого эти тесты были отрицательными. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в **Приложениях 1 и 2**.

В ходе обзора было обнаружено пять проспективных когортных исследований с участием 7769 субъектов, при этом четыре исследования были выявлены впервые. Три исследования были проведены в Южной Африке, а два — в Индии (18, 39-42). В исследованиях приняли участие люди, живущие с ВИЧ, беременные, подростки, работники здравоохранения и лица, бывшие в контакте с больными ТБ в домашних условиях. Расчетное отношение объединенных рисков для ТКП составило 1,49 (ДИ 95%: 0,79–2,80), а для IGRA — 2,03 (ДИ 95%: 1,18–3,50). Несмотря на то, что расчетные показатели для IGRA-теста несколько превышали соответствующие показатели, полученные в отношении ТКП, их 95% ДИ частично совпадали и были неточными. Кроме того, данных о прогностической ценности применения этих тестов в конкретных группах риска было недостаточно.

Обоснование рекомендации

Рассмотренные фактические данные и соответствующие рекомендации относятся к использованию только двух коммерческих тест-систем для анализа IGRA (QuantiferON®-TB Gold In-Tube и T-SPOT®.TB). ГПП пришла к выводу о том, что сравнительный анализ тестов ТКП и IGRA посредством их применения в одной и той же исследуемой популяции не доказал преимуществ одного анализа перед другим в плане оценки прогрессирования инфекции до активной формы ТБ. ГПП отметила, что для проведения ТКП требуется значительно меньше ресурсов, чем для IGRA-

теста, и практические врачи, работающие в условиях ограниченных ресурсов, гораздо лучше знакомы именно с этим видом анализа. Однако повторяющиеся случаи нехватки или истощения запасов ТКП на мировом уровне ограничивают использование этого теста при расширении масштабов программного ведения случаев ЛТИ.

ГРП также отметила, что на выбор конкретного вида анализа могут влиять уровень справедливости при оказании услуг и доступность того или иного теста. Тем не менее, предпочтения лиц, проходящих обследование, и руководителей программ зависят от целого ряда факторов, таких как потребность в сложной лабораторной инфраструктуре (например, для IGRA-тестов) и возможные дополнительные расходы для обследуемых (например, на проезд к месту тестирования) и программ (например, на наращивание материально-технического потенциала и проведение тестирования). ГРП настоятельно рекомендовала рассматривать оба эти теста как равнозначные варианты обследования, обладающие относительно одинаковыми преимуществами и недостатками.

ГРП подчеркнула, что необходимо в срочном порядке решить проблему глобальной нехватки запасов ТКП, и призвала увеличить инвестиции в научно-исследовательскую деятельность по разработке новых тестов на ЛТИ с более высокой прогностической ценностью.

ГРП предупредила, что недостаточная диагностическая эффективность этих тестов может приводить к регистрации ложноотрицательных результатов, прежде всего среди детей раннего возраста и людей с ослабленной иммунной системой, например таких, как люди, живущие с ВИЧ. ГРП отметила, что эти тесты имеют большое значение для выявления недавно произошедшего изменения (конверсии) результатов проб с отрицательных на положительные, прежде всего среди людей, контактировавших с больными легочным ТБ, так как это является убедительным основанием для начала профилактического лечения по поводу ТБ. С другой стороны, данные последних исследований из США с участием работников здравоохранения, проходивших серийное тестирование на ЛТИ, свидетельствуют о том, что изменения результатов тестов с отрицательных на положительные (конверсия) и с положительных на отрицательные (реверсия) гораздо чаще выявляются с помощью IGRA-теста, чем ТКП (43). Следовательно, при интерпретации результатов серийно проводимых тестов необходима тщательная клиническая оценка.

Согласно рекомендации ГРП тестирование на ЛТИ не должно быть обязательным условием для начала профилактического лечения по поводу ТБ в группе людей, живущих с ВИЧ, и детей до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, прежде всего в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ, поскольку в этом случае польза лечения явно перевешивает риск. Среди ВИЧ-отрицательных младенцев и детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, а также людей, живущих с ВИЧ, с отрицательными результатами тестирования на ЛТИ необходимо провести оценку индивидуального риска заражения ТБ и дополнительной пользы, которую может принести профилактическое лечение (отдельно по каждому конкретному случаю).

Соображения по вопросам практического осуществления

ГРП отметила, что выбор метода тестирования на ЛТИ может зависеть от наличия и экономической доступности тестов. К другим определяющим факторам относятся структура системы здравоохранения, возможности практического внедрения и требования, касающиеся инфраструктуры.

По-видимому, эффективность дополнительных затрат в отношении IGRA и ТКП обусловлена в основном диагностической точностью этих методов. Вакцинация бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ) играет решающую роль в снижении специфичности ТКП и склоняет чашу весов в пользу стратегии с использованием только метода IGRA. Тем не менее, ГРП отметила, что влияние вакцинации БЦЖ на специфичность ТКП зависит от типа использованного штамма вакцины, возраста проведения вакцинации и количества введенных доз. При введении вакцины БЦЖ при рождении, как это принято в большинстве регионов мира, это воздействие проявляется в различной степени и в целом носит ограниченный характер (44). Поэтому ГРП согласилась с тем, что наличие в анамнезе вакцинации БЦЖ незначительно влияет на интерпретацию результатов ТКП, выполненной на более поздних этапах жизни, и, следовательно, не должно быть определяющим фактором при выборе теста.

IGRA является более дорогостоящим и технически сложным анализом по сравнению с ТКП. В ходе принятия решения, какой метод тестирования выбрать, следует учитывать и практические трудности. Например, для проведения IGRA-теста необходимы взятие крови из вены, что может представлять определенные сложности, прежде всего у очень маленьких детей, соответствующая лабораторная инфраструктура, технически подготовленный персонал и дорогостоящее оборудование; с другой стороны, для получения результата достаточно одного посещения медицинского учреждения (хотя пациентам может понадобиться прийти повторно, чтобы узнать их результаты). ТКП отличаются более низкой стоимостью и могут быть выполнены в полевых условиях, однако для хранения тест-системы необходима холодовая цепь, пациентам требуется два раза посетить медицинское учреждение, а персонал, проводящий пробу, должен владеть навыками выполнения внутрикожных инъекций, а также считывания и интерпретации результатов теста.

5. Варианты лечения латентной туберкулезной инфекции

- Для лечения ЛТИ у взрослых и детей в странах с высоким и низким уровнем заболеваемости ТБ рекомендуется проводить монотерапию изониазидом в течение 6 месяцев. *(Сильная рекомендация, высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*
- Для профилактического лечения детей и подростков в возрасте до 15 лет в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ в качестве альтернативы 6-месячному курсу монотерапии изониазидом следует использовать комбинированную схему терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов в течение 3 месяцев. *(Сильная рекомендация, низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*
- Для профилактического лечения взрослых и детей в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ в качестве альтернативы 6-месячному курсу монотерапии изониазидом можно назначать комбинированную схему терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов в течение 3 месяцев. *(Условная рекомендация, среднее качество доказательств. Новая рекомендация)*
- Для лечения ЛТИ в странах с низким уровнем заболеваемости ТБ в качестве альтернативы 6-месячному курсу монотерапии изониазидом рекомендуется использовать следующие схемы терапии: 9 месяцев лечения изониазидом или 3 месяца комбинированной схемы терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов, или 3–4 месяца комбинированного лечения изониазидом и рифампицином, или 3–4 месяца лечения только рифампицином. *(Сильная рекомендация, среднее и высокое качество доказательств. Существующая рекомендация)*

Примечание: Схемы лечения, содержащие рифампицин или рифапентин, следует с осторожностью назначать ВИЧ-инфицированным лицам, которые проходят антиретровирусную терапию, из-за возможного взаимодействия между лекарственными средствами.

- В условиях с высоким уровнем заболеваемости ТБ и передачи ТБ взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых имеются положительные или неизвестные результаты ТКП и, по всей вероятности, отсутствует активная форма ТБ, должны пройти как минимум 36-месячный курс ПТИ, независимо от того, получают они АРТ или нет. ПТИ также должна быть назначена независимо от степени иммуносупрессии, наличия беременности или прохождения курса противотуберкулезной терапии в анамнезе. *(Условная рекомендация, низкое качество доказательств. Существующая рекомендация)*

Примечание: Людям, живущим с ВИЧ, в условиях с высоким уровнем заболеваемости ТБ и передачи ТБ, независимо от результатов их ТКП, более полезно получать ПТИ в течение 36 месяцев и более, чем в течение 6 месяцев. Длительная ПТИ обеспечивает более выраженный защитный эффект лицам с положительными результатами ТКП и приносит значительную дополнительную пользу лицам, получающим АРТ. Следует всегда проводить ТКП, когда это представляется возможным, однако эта проба не является обязательным предварительным условием для начала ПТИ. 36-месячный курс ПТИ не следует назначать лицам с отрицательными результатами ТКП. Регионы с высоким уровнем заболеваемости ТБ и передачи ТБ должны быть определены национальными органами власти, с учетом местной эпидемиологической ситуации и уровня передачи ТБ и ВИЧ.

Эти существующие рекомендации взяты из следующих пособий: «Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/5/9789244548905_rus.pdf?ua=1&ua=1).

«Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов». Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/3/9789244500705_rus.pdf).

«Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition» [Руководство по ведению случаев туберкулеза у детей, предназначенное для национальных программ по борьбе с туберкулезом. Второе издание]. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf).

«Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update» [Рекомендации по проведению 36-месячного курса профилактической терапии изониазидом у детей и подростков, живущих с ВИЧ, в условиях ограниченных ресурсов и высокой распространенности ТБ и ВИЧ-инфекции: обновление 2015 г.]. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/174052/1/9789241508872_eng.pdf).

5.1 Монотерапия изониазидом с ежедневным приемом препарата

6-месячный курс монотерапии изониазидом

Стандартная схема лечения детей и взрослых, проживающих в странах с высоким или низким уровнем заболеваемости ТБ, заключается в проведении 6-месячного курса монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата. Эффективность химиопрофилактики изониазидом была продемонстрирована в целом ряде систематических обзоров. Систематический обзор РКИ с участием людей, живущих с ВИЧ (17), показал, что монотерапия изониазидом снижает общий риск заболевания ТБ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,51–0,87), а в группе лиц с положительными результатами ТКП профилактическая эффективность этой схемы терапии достигает 64% (ОР 0,36; 95% ДИ: 0,22–0,61). Более того, эффективность 6-месячного и 12-месячного курсов монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата существенно не отличаются друг от друга (ОР 0,58; 95% ДИ: 0,3–1,12) (17). В недавнем систематическом обзоре РКИ также было показано, что применение 6-месячной схемы терапии приводит к значительно более выраженному снижению заболеваемости ТБ по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,83) (45).

9-месячный курс монотерапии изониазидом

Не было обнаружено ни одного контролируемого клинического исследования сравнительной эффективности курсов монотерапии изониазидом в течение 6 и 9 месяцев. Тем не менее, повторный анализ и моделирование исследований применения изониазида, выполненных Службой общественного здравоохранения США в 1950-х и 1960-х годах, показали, что полезный эффект терапии изониазидом возрастает по мере увеличения длительности терапии до 9–10 месяцев, а затем стабилизируется (46).

36-месячный курс монотерапии изониазидом

Систематический обзор и мета-анализ трех РКИ, выполненных с участием людей, живущих с ВИЧ, в условиях с высоким уровнем распространенности и передачи ТБ, показали, что проведение непрерывной ПТИ может обеспечить дополнительное снижение риска развития активной формы ТБ на 38% по сравнению с 6-месячным курсом терапии изониазидом (47). Этот эффект был более выражен у лиц с положительными результатами ТКП (снижение риска развития активного ТБ на 49% и снижение смертности на 50%). У лиц с отрицательными результатами ТКП не было получено статистически значимых эффектов, хотя точечная оценка указывала на снижение заболеваемости ТБ на 27%.

5.2 3–4-месячный курс комбинированной терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов

Систематический обзор (48) и его обновление в 2017 году (45) показали, что 3–4-месячные курсы комбинированной терапии рифампицином и изониазидом (с ежедневным приемом препаратов) и 6-месячный курс терапии изониазидом сопоставимы по эффективности и безопасности. Поэтому предыдущая ГРП пришла к выводу, что ежедневный прием рифампицина в сочетании с изониазидом можно использовать как альтернативу терапии изониазидом в условиях с низким уровнем заболеваемости ТБ (9, 10). Авторами настоящего руководства был выполнен новый обзор, посвященный сравнительному анализу эффективности 3-месячного курса комбинированной терапии рифампицином и изониазидом (с ежедневным приемом препаратов) и 6–9-месячного курса терапии изониазидом при их применении у детей. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в **Приложениях 1 и 2**. В ходе обзора были обнаружены одно РКИ и два наблюдательных исследования (49–51). Авторы РКИ (50) сообщили, что в ходе исследования не было зарегистрировано никаких клинических признаков заболевания ни в одной из исследуемых групп, в связи с чем в качестве косвенного показателя клинических проявлений ТБ они использовали вновь выявленные отклонения от нормы на рентгенограмме органов грудной клетки, позволяющие предположить активную форму ТБ. Согласно результатам исследования, изменения на рентгенограмме реже наблюдались у пациентов, ежедневно принимавших рифампицин с изониазидом, чем у получавших изониазид в течение 9 месяцев (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,32–0,76). Авторы также сообщили о снижении риска развития нежелательных явлений (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,20–0,56) и повышении уровня соблюдения режима предписанного лечения (ОР 1,07; 95% ДИ: 1,01–1,14) в группе детей, получавших рифампицин в сочетании с изониазидом (с ежедневным приемом препаратов). В двух наблюдательных исследованиях были получены сходные результаты (49, 51).

5.3 3–4-месячный курс монотерапии рифампицином с ежедневным приемом препарата

Результаты предыдущего систематического обзора, проведенного в ходе подготовки руководства по ЛТИ 2015 года (48) и обновленного в 2017 году (45), свидетельствуют о сравнимой эффективности 3–4-месячного курса терапии рифампицином (с ежедневным приемом препарата) и 6-месячного курса терапии изониазидом (отношение шансов 0,78; 95% ДИ: 0,41–1,46). Обзор также показал, что ежедневный прием рифампицина в течение 3–4 месяцев реже вызывает развитие гепатотоксичности, чем монотерапия изониазидом (отношение шансов 0,03; 95% ДИ: 0,00–0,48).

5.4 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов

Для сравнительного анализа эффективности 3-месячного курса комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (с еженедельным приемом препаратов) и курса монотерапии изониазидом был выполнен новый систематический обзор. При рассмотрении четырех РКИ, включенных в этот обзор (52–55), были проанализированы три подгруппы: взрослые, живущие с ВИЧ, взрослые без ВИЧ-инфекции и дети и подростки, которых невозможно было стратифицировать по ВИЧ-статусу из-за отсутствия соответствующих исследований. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в [Приложениях 1 и 2](#).

В двух РКИ участвовали взрослые люди, живущие с ВИЧ, из Южной Африки, Перу и ряда других стран с низким уровнем заболеваемости ТБ. Различия в уровнях заболеваемости активной формой ТБ между группами, получавшими 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (еженедельно) и 6–9-месячный курс монотерапии изониазидом оказалось статистически незначимым (ОР 0,73; 95% ДИ 0,23–2,30). Более того, 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (с еженедельным приемом препаратов) сопровождался значительным снижением риска гепатотоксичности как в группе взрослых пациентов, живущих с ВИЧ (ОР 0,26; 95% ДИ: 0,12–0,55), так и в группе неинфицированных ВИЧ пациентов (ОР 0,16; 95% ДИ: 0,10–0,27). Еженедельный режим приема препаратов также коррелировал с повышением частоты прохождения полного курса лечения во всех подгруппах (взрослые, живущие с ВИЧ: ОР 1,25; 95% ДИ: 1,01–1,55; взрослые без ВИЧ: ОР 1,19; 95% ДИ: 1,16–1,22, дети и подростки: ОР 1,09; 95% ДИ: 1,03–1,15). В одном РКИ сравнивали 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (с еженедельным приемом препаратов) и монотерапию изониазидом (с ежедневным приемом препарата) у взрослых с ВИЧ-инфекцией (52). При анализе данных в зависимости от назначенного вмешательства не было обнаружено никакого статистически значимого различия в заболеваемости ТБ между обоими режимами терапии; тем не менее, анализ данных в зависимости от полученного вмешательства показал, что частота развития туберкулезной инфекции и уровень смертности были ниже на фоне терапии изониазидом (с ежедневным приемом препарата). Во всех исследованиях пациенты получали 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (с еженедельным приемом препаратов) под непосредственным наблюдением врача.

В исследовании применения 3-месячного курса комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (с еженедельным приемом препаратов) у беременных (с участием 112 женщин) частота возникновения самопроизвольного прерывания беременности и врожденных аномалий плода была сопоставима с теми же показателями, зарегистрированными среди общего населения США (56).

Таблица 2. Рекомендуемые дозы лекарственных средств, применяемых для лечения ЛТИ

Схема терапии	Доза (количество препарата) на 1 кг массы тела	Максимальная доза
Монотерапия изониазидом, ежедневно в течение 6 или 9 месяцев	Взрослые, 5 мг Дети, 10 мг (7–15 мг)	300 мг
Монотерапия рифампицином, ежедневно в течение 3–4 месяцев	Взрослые, 10 мг Дети, 15 мг (10–20 мг)	600 мг
Комбинированная терапия изониазидом и рифампицином, ежедневно в течение 3–4 месяцев	Изониазид: Взрослые, 5 мг Дети, 10 мг (7–15 мг) Рифампицин: Взрослые, 10 мг Дети, 15 мг (10–20 мг)	Изониазид, 300 мг Рифампицин, 600 мг
Комбинированная терапия рифапентином и изониазидом, еженедельно в течение 3 месяцев (12 доз)	Пациенты старше 12 лет: изониазид 15 мг Пациенты в возрасте от 2 до 11 лет: изониазид 25 мг Рифапентин: 10,0–14,0 кг = 300 мг 14,1–25,0 кг = 450 мг 25,1–32,0 кг = 600 мг 32,1–50,0 кг = 750 мг > 50 кг = 900 мг	Изониазид, 900 мг Рифапентин, 900 мг

Обоснование рекомендации

При выборе вариантов лечения руководители программ и практические врачи должны учитывать характеристики пациентов, которых необходимо пролечить, с тем чтобы обеспечить завершение ими курса начатой терапии. ГРП согласилась с тем, что польза всех рассмотренных вариантов лечения перевешивает потенциальный вред. Члены ГРП также отметили, что пациенты могут лечиться самостоятельно при использовании любого из этих вариантов. Согласно данным одного РКИ, 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным самостоятельным приемом препаратов пациентами не уступает по своим показателям лечению под непосредственным наблюдением врача (57); однако новые данные о результатах самостоятельного лечения при использовании этого варианта терапии практически отсутствуют. ГРП отметила, что требование принимать препараты под непосредственным наблюдением врача может серьезно осложнить практическое внедрение лечебно-профилактических мероприятий. Эксперты ГРП также отметили, что пациенты, проходящие лечение, практические врачи, проводящие лечение, и руководители программ предпочитают более короткие схемы лечения более длительным.

Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований, ГРП решила, что, опираясь на опыт существующей клинической практики, можно считать 9-месячный курс лечения изониазидом вариантом лечения, равнозначным 6-месячному курсу изониазида, в странах с низким уровнем заболеваемости ТБ и развитой инфраструктурой системы здравоохранения. Тем не менее, следует отметить, что 6-месячный курс монотерапии изониазидом предпочтительнее 9-месячного с точки зрения осуществимости, потребности в ресурсах и приемлемости для пациентов.

Рекомендация, предписывающая назначать людям, живущим с ВИЧ, курс монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата длительностью не менее 36 месяцев, носит условный характер, так как целесообразность применения курса ПТИ (с ежедневным приемом препарата) зависит от эпидемиологической ситуации по ТБ и интенсивности передачи ТБ, инфраструктуры системы здравоохранения и приоритетов программ.

ГРП пришла к единодушному согласию, что польза проведения 3-месячного курса комбинированной терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов в группе младенцев и детей в возрасте до 15 лет перевешивает возможный вред, учитывая хороший профиль безопасности этой схемы терапии, более частое прохождение полного курса лечения пациентами по сравнению с монотерапией изониазидом, а также наличие лекарственных форм в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами, удобных для применения у детей. Поэтому ГРП представила сильную рекомендацию по этому вопросу, несмотря на низкое качество имеющихся доказательств.

Соображения по вопросам практического осуществления

Лекарственная устойчивость и эпиднадзор в этой области

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии значимой связи между развитием бактериальной устойчивости к противотуберкулезным препаратам и приемом изониазида и рифамицинов с целью лечения ЛТИ (58, 59). Тем не менее, перед началом профилактического лечения по поводу ТБ необходимо исключить активную форму ТБ (см. раздел 3), а затем осуществлять регулярное контрольное наблюдение за пациентами, получающими эту терапию, чтобы обеспечить раннее выявление людей, у которых развилась активная форма ТБ. В странах, которые внедряют программное ведение случаев ЛТИ, необходимо создать национальные системы эпиднадзора за устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

Взаимодействие с антиретровирусными лекарственными средствами

Схемы лечения, содержащие рифампицин или рифапентин, следует с осторожностью назначать людям, живущим с ВИЧ, которые получают АРТ, из-за возможного взаимодействия между лекарственными средствами. Эти режимы терапии нельзя назначать пациентам, получающим ингибиторы протеазы или невирапин. ГРП отметила, что, с учетом имеющихся данных исследований фармакокинетики, пациентам, получающим схему антиретровирусной терапии на основе эфавиренза, можно назначать 3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов без коррекции дозы (60). В другом исследовании была подтверждена безопасность и хорошая переносимость назначения рифапентина одновременно с ралтегравиром (61). Не следует назначать схемы терапии, содержащие рифапентин, пациентам, получающим долутегравир, пока не появятся новые данные по их взаимодействию. ГРП указала на настоятельную необходимость провести исследования фармакокинетики одновременного применения 3-месячного курса комбинированной терапии рифапентином с изониазидом (с еженедельным приемом препаратов) и других лекарственных средств, прежде всего АРТ.

Мониторинг нежелательных явлений

Поскольку у пациентов, проходящих лечение ЛТИ, нет активного заболевания, необходимо свести к минимуму риск развития нежелательных явлений на фоне лечения. Нежелательные реакции на лекарственные средства могут появляться при лечении изониазидом (бессимптомное повышение концентрации печеночных ферментов в сыворотке крови, периферическая нейропатия и гепатотоксичность), а также при лечении рифампицином и рифапентином (кожные реакции, реакции гиперчувствительности, желудочно-кишечные расстройства и гепатотоксичность). Несмотря на то, что большинство этих реакций являются незначительными и встречаются редко, особое внимание следует уделять профилактике гепатотоксичности, обусловленной действием лекарственных средств.

Необходимо регулярно контролировать состояние пациентов, проходящих лечение ЛТИ, в ходе ежемесячных посещений врача, который должен разъяснить больному, как протекает заболевание, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть, насколько важно довести курс лечения до конца. Пациентам, проходящим лечение, следует объяснить, что им необходимо обратиться к своему врачу при появлении следующих симптомов: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в области живота, постоянная усталость или слабость, потемнение цвета мочи, светлый стул или желтуха. Если при возникновении таких симптомов обратиться в медицинское учреждение не удается, то прием препарата следует немедленно прекратить.

Отсутствуют убедительные данные в пользу проведения функциональных тестов печени перед началом лечения (62). Тем не менее настоятельно рекомендуется выполнять эти тесты по мере возможности для обследования лиц со следующими факторами риска: наличие заболевания печени в анамнезе; регулярное употребление алкоголя; хроническое заболевание печени; ВИЧ-инфекция; возраст старше 35 лет; беременность или послеродовой период (в течение 3 месяцев после родов). При выявлении патологических результатов функциональных тестов печени на исходном уровне необходимо провести тщательную клиническую оценку состояния пациентов, призванную подтвердить, что у данного пациента польза проведения профилактического лечения по поводу ТБ перевешивает связанные с этим лечением риски. Такие пациенты должны регулярно проходить тестирование при последующих посещениях медицинских учреждений. Кроме того, необходимо проводить соответствующие лабораторные исследования у всех пациентов, у которых на фоне лечения появляется какая-либо симптоматика (например, при развитии симптомов гепатотоксичности следует выполнить функциональные тесты печени).

При повышенном риске развития периферической нейропатии, который наблюдается у пациентов с нарушением питания, хронической алкогольной зависимостью, ВИЧ-инфекцией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также у беременных и кормящих женщин, необходимо на время прохождения курса терапии на основе изониазида дополнительно назначить витамин В6.

Приверженность пациента к лечению и прохождение полного курса профилактического лечения

Приверженность пациента к лечению и прохождение полного курса лечения являются важными факторами обеспечения клинической пользы для пациентов и успешной реализации программ. Поскольку данные, полученные в результате систематического обзора, проведенного в ходе подготовки руководства ВОЗ по ЛТИ 2015 года (9, 10) и посвященного изучению вмешательств, направленных на обеспечение соблюдения режима предписанного лечения и прохождения полного курса лечения, носили неоднородный характер, доказательства по этому вопросу были признаны неопределенными. ГРР отметила, что для достижения этих задач необходимо при разработке вмешательств учитывать особые потребности групп риска и местные условия. В руководстве ВОЗ по лечению лекарственно-чувствительных форм активного ТБ предложен целый ряд вмешательств, направленных на обеспечение приверженности лечению (63), которые можно использовать при проведении лечения ЛТИ. Следует по мере возможности применять комбинированные препараты с фиксированными дозами, например такие, как ко-тримоксазол с изониазидом или изониазид с рифампицином, чтобы уменьшить количество принимаемых пациентами таблеток. Опасения по поводу соблюдения режима предписанного лечения не должны мешать проведению профилактического лечения по поводу ТБ.

6. Профилактическое лечение лиц, контактировавших с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Профилактическое лечение по поводу ТБ может быть назначено отдельным лицам из групп высокого риска, контактировавшим с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в домашних условиях, исходя из индивидуальной оценки риска и наличия весомого клинического обоснования. *(Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств. Новая рекомендация)*

Примечания

Схемы профилактического лечения необходимо подбирать на индивидуальной основе — после тщательной оценки таких факторов, как интенсивность контакта с больным ТБ, степень уверенности в обнаружении исходного больного, который является источником инфекции, достоверность информации о типе лекарственной резистентности штаммов, выделяемых от исходного больного, и риск потенциальных нежелательных явлений.

Профилактическое лечение следует назначать только тем лицам, контактировавшим с больными ТБ в домашних условиях, кто относится к группам высокого риска (например таким, как дети, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, и люди, живущие с ВИЧ).

Выбор лекарственного средства должен производиться в соответствии с профилем лекарственной чувствительности штаммов, выделенных от исходного больного (источника инфекции).

Инфицирование возбудителем ТБ должно быть подтверждено с помощью тестов на ЛТИ.

Соблюдение этой рекомендации не должно затрагивать продолжающиеся плацебо-контролируемые клинические исследования с участием лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, несмотря на связанные с ней этические соображения. Результаты подобных клинических исследований имеют решающее значение для обновления этой рекомендации.

Необходимо обеспечить тщательное клиническое наблюдение и строгий контроль развития активной формы ТБ среди лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, в течение как минимум двух лет, независимо от того, было назначено профилактическое лечение или нет.

Резюме доказательств

Был обновлен систематический обзор, посвященный оценке эффективности профилактического лечения лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, первоначально выполненный в ходе подготовки руководства ВОЗ по ЛТИ 2015 года (9, 10). В обновленный обзор вошло десять исследований (шесть новых и четыре из предыдущего обзора), на основании которых можно было сравнить исходы у лиц, получивших профилактическое лечение по поводу МЛУ-ТБ, и у тех, кому лечение не назначалось. В связи с «клинической неоднородностью» исследований (т.е. различиями между исследованиями по основным характеристикам участников, вмешательства или по параметрам оценки исхода) провести мета-анализ не представлялось возможным. Некоторые из этих десяти исследований были исключены из анализа по ряду причин: в одном исследовании для профилактики ТБ использовали только монотерапию изониазидом, а в других пяти курс профилактического лечения завершили менее 20 участников. Поэтому качество доказательств было основано на данных только четырех исследований. Таблицы принятия решений на основе оценки доказательств и таблицы GRADE представлены в [Приложениях 1 и 2](#).

В одном исследовании не было зарегистрировано ни одного случая заболевания ТБ ни в группе, получавшей лечение, ни в группе контроля (64), в то время как в другом исследовании был выявлен один случай развития активной формы ТБ, вызванного лекарственно-чувствительным штаммом, который отличался от штамма, выделенного у исходного больного (65). В двух остальных исследованиях (66, 67) оценивали эффективность профилактического лечения. В одном когортном исследовании, включившем 119 участников, 104 контактных по МЛУ-ТБ лиц с подтвержденной ЛТИ приступили к профилактическому лечению ТБ на основе препаратов из группы фторхинолонов, которое завершили 93 (89%) участника, при этом ни у одного из них не развилась активная форма ТБ, в то время как у 3 из 15 (20%) контактных лиц, отказавшихся от

прохождения профилактического лечения, развился МЛУ-ТБ (отношение шансов – 0,02; ДИ 95%: 0,00–0,39) (66). В другом исследовании подтвержденный или вероятный ТБ развился у 2 из 41 (4,9%) ребенка, проходившего индивидуально подобранное профилактическое лечение, и у 13 из 64 (20,3%) детей, не получивших надлежащее профилактическое лечение (отношение шансов – 0,2; ДИ 95%: 0,04–0,94) (67).

В этих исследованиях в основном использовались препараты из группы фторхинолонов (например, моксифлоксацин, левофлоксацин) в виде монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами (такими как этамбутол, этионамид). Ни в одном из исследований не проводилась сравнительная оценка риска развития нежелательных явлений в группах лечения и контроля, хотя в одном исследовании сообщалось об отсутствии серьезных нежелательных явлений на фоне профилактического лечения препаратами из группы фторхинолонов (66). Медиана доли участников исследования, прекративших лечение в связи с развитием нежелательных явлений, во всех исследованиях составила 5,1% (межквартильный диапазон – 1,9–30,2%).

Обоснование рекомендации

В целом эксперты ГРП рассудили, что потенциальная польза целенаправленного профилактического лечения лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, которое назначается на основе индивидуальной оценки риска, перевешивает вред, но признали существующую неопределенность в отношении эффективности данного вмешательства, связанную с отсутствием РКИ по данному вопросу. Они также отметили, что назначение профилактического лечения контактных по МЛУ-ТБ лиц будет приемлемым вариантом, прежде всего для пациентов и работников здравоохранения. ГРП подчеркнула, что профилактическое лечение следует назначать только отдельным лицам после тщательной оценки риска, в частности таких факторов, как интенсивность контакта с больным ТБ, степень уверенности в обнаружении исходного больного, который является источником инфекции, достоверность информации о типе лекарственной резистентности штаммов у индексного больного и риск возможных нежелательных явлений. Профилактическое лечение следует назначать только лицам, контактировавшим с больными МЛУ-ТБ в домашних условиях, из групп высокого риска (например таким, как дети, пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, и люди, живущие с ВИЧ). Прежде чем начинать индивидуально подобранное лечение, необходимо подтвердить наличие инфекции посредством тестирования на ЛТИ.

Соображения по вопросам практического осуществления

Тщательный мониторинг и соблюдение режима предписанного лечения

Крайне важно проводить тщательный мониторинг нежелательных явлений и контроль за соблюдением режима предписанного лечения. Характер нежелательных явлений зависит от вида используемых лекарственных средств. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом каждого препарата, перечислены в дополнительном справочнике, прилагаемом к руководству ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза (68). Мониторинг нежелательных эффектов следует проводить в соответствии с рамочной основой ВОЗ по мониторингу и контролю безопасности лекарственных средств, применяемых для лечения активной формы ТБ (69). ГРП еще раз подчеркнула, что необходимо обеспечить тщательное клиническое наблюдение и строгий контроль развития активной формы ТБ среди лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, в течение как минимум двух лет после их выявления в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и национальными руководствами, независимо от того, было назначено профилактическое лечение или нет. Кроме того, при назначении профилактического лечения необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий противотуберкулезных препаратов с антиретровирусными препаратами, иммунодепрессантами и другими лекарственными средствами.

Информированное согласие

Поскольку эта рекомендация основана на доказательствах очень низкого качества, необходимо подробно разъяснить пациентам пользу и вред профилактического лечения и получить у них ясно выраженное информированное согласие. Необходимость получить информированное согласие пациента, предпочтительно в письменной форме, связана с неопределенностью соотношения пользы и вреда предлагаемого вмешательства, при этом следует учитывать местные условия и практические подходы, применяемые в аналогичных ситуациях.

Выбор схемы терапии

Определение схемы профилактического лечения, назначаемого лицам, контактировавшим с больными МЛУ-ТБ, должно быть основано на достоверной информации о профиле лекарственной устойчивости штаммов, выделенных от исходного больного (источника инфекции). Важнейшим компонентом профилактического

лечения контактных по МЛУ-ТБ лиц считаются препараты из группы фторхинолонов последнего поколения (например, левофлоксацин и моксифлоксацин), за исключением случаев, когда штаммы исходного больного устойчивы к ним. Несмотря на определенные опасения по поводу применения фторхинолонов у детей, связанные с тем, что в исследованиях на животных была показана их способность оказывать тормозящее действие на развитие хрящевой ткани (70), дальнейшие исследования у людей не подтвердили развитие такого эффекта на фоне приема данной группы препаратов (68, 71, 72). Учитывая ограниченность данных о длительности лечения, его сроки следует определять на основе клинической оценки. В исследованиях, проведенных до настоящего времени, использовали схемы терапии продолжительностью 6, 9 и 12 месяцев.

Ресурсы и возможности практического осуществления

Для осуществления программного подхода необходимо наличие всех необходимых ресурсов, в частности таких как возможности для проведения тестирования на лекарственную чувствительность, отвечающего стандартам качества, необходимые лекарственные средства и действующая система тщательного мониторинга неблагоприятных последствий и нежелательных явлений. Необходимо тщательно оценить целесообразность назначения профилактического лечения с учетом наличия ресурсов, а также опыта применения и положения дел в отношении профилактического лечения лекарственно-чувствительного ТБ.

7. Вопросы практического осуществления

7.1 Этические соображения

Тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ влечет за собой ряд этических вопросов (73, 74). Во-первых, ЛТИ по определению является бессимптомным состоянием. Это приводит к изменению тех этических требований, которые возникали бы в случае активной формы ТБ. Например, отсутствие непосредственного риска передачи, связанной с ЛТИ, делает неэтичным ужесточение миграционной политики на основании наличия ЛТИ у того или иного лица. Во-вторых, невозможность точно оценить индивидуальный риск развития активной формы ТБ осложняет коммуникацию. Для получения информированного согласия пациента необходимо должным образом разъяснить ему и удостовериться, что ему стали понятны такие вопросы, как существующая неопределенность при тестировании на ЛТИ, риск развития активной формы ТБ, возможные побочные эффекты лечения и его благоприятное защитное действие. Риски и неопределенности должны быть разъяснены пациенту простым и привычным для него языком, с учетом местных культурных традиций и условий, а после проведения программ скрининга необходимо получить отзывы обследованных. В-третьих, ЛТИ в несоразмерно большей степени поражает отдельных лиц и группы населения, и так уже уязвимые в социальном и медицинском плане. В этой связи необходимо прилагать усилия по обеспечению справедливости и защиты прав человека, чтобы уязвимость целевых групп населения не препятствовала их доступу к услугам скрининга и лечения. При проведении любого вмешательства в отношении целевых групп населения необходимо свести к минимуму риск стигматизации. После реализации программ необходимо провести их оценку с этической точки зрения – как в целях учета возможных непредвиденных последствий, так и для проверки того, что фактические данные, на которых они основаны, по-прежнему остаются актуальными (75).

7.2 Управление программой, мониторинг и оценка программы

В рамках национальных программ необходимо подготовить национальный план по программному ведению случаев ЛТИ, включающий определение степени приоритетности групп высокого риска на основе местной эпидемиологической ситуации по ТБ и характеристик системы здравоохранения. Кроме того, необходимо разработать благоприятную политику и программную среду, включая разработку национальных и местных мер политики и стандартных операционных процедур, способствующих реализации рекомендаций, приведенных в данном руководстве. Такие меры должны включать в себя содействие обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения и предоставление государственного финансирования ведения случаев ЛТИ. Кроме того, необходимо выделить целевые ресурсы, включая ресурсы на развитие кадрового потенциала и ресурсы для оказания услуг в местном сообществе. В рамках национальных программ борьбы с ТБ необходимо обеспечить конструктивное участие затронутых групп населения, местных сообществ, к которым они относятся, частного сектора и других соответствующих программ системы здравоохранения и отраслевых министерств как в планировании, так и в осуществлении соответствующих мероприятий. Программам также предлагается обеспечить доступ затронутых групп населения к комплексной помощи в связи с сопутствующими факторами риска заболевания ТБ, такими как сахарный диабет, недостаточное питание и табакокурение.

Проведение профилактического лечения по поводу ТБ в группе людей, живущих с ВИЧ, должно быть одним из основных компонентов профилактики ВИЧ-инфекции и должно входить в сферу ответственности национальных программ по СПИДу и служб, оказывающих услуги в связи с ВИЧ. Профилактическое лечение не следует рассматривать как отдельное вмешательство – оно должно быть частью комплексного пакета мер по оказанию помощи.

Охват контактных по ТБ детей и людей, живущих с ВИЧ, мероприятиями по расследованию контактов и лечению ЛТИ входит в число десяти основных показателей, применяемых для мониторинга реализации стратегии по ликвидации ТБ (стратегия «Ликвидировать ТБ»). В рамках программного ведения случаев ЛТИ необходимо предусмотреть системы мониторинга и оценки в соответствии с национальными системами мониторинга и надзора за пациентами (76). Необходимо разработать соответствующие инструменты регистрации и отчетности, а также проводить оценку стандартизированных показателей (таблица 3) в целях регулярного предоставления информации в качестве основы для принятия решений по реализации программы. В некоторых

случаях для этого могут потребоваться изменения в национальной законодательной базе (например, внесение ЛТИ в перечень состояний, подлежащих уведомлению) и основах политики в соответствии с местными и национальными условиями. Важно привлечь к осуществлению программ частный сектор здравоохранения и обеспечить выполнение надлежащей регистрации и отчетности и в частном, и в государственном секторах. Использование для мониторинга электронных баз данных будет способствовать проведению регистрации и отчетности в рамках ведения случаев ЛТИ.

Таблица 3. Рекомендованные ВОЗ показатели, применяемые для мониторинга и оценки деятельности в рамках программного ведения случаев ЛТИ

ПОКАЗАТЕЛЬ	ЧИСЛИТЕЛЬ	ЗНАМЕНАТЕЛЬ	ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ
ОСНОВНЫЕ ГЛОБАЛЬНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ			
1 Доля детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях (в соответствии с определениями национальных руководств), которые прошли полное обследование на ТБ	Общее количество детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, которые прошли полное обследование на ТБ (в соответствии с национальными руководствами) в течение отчетного периода	Общее количество детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях и подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ в течение отчетного периода	Измеряет возможности программы обеспечить эффективное расследование контактов — основной компонент мероприятий по диагностике и профилактике ТБ среди детей в возрасте до 5 лет
2 Доля детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях (в соответствии с национальными руководствами), подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и приступивших к лечению	Общее количество детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях и приступивших к профилактическому лечению по поводу ТБ в течение отчетного периода	Общее количество детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях и подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ в течение отчетного периода	Измеряет возможности программы начать лечение детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях и подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ
3 Доля людей, живущих с ВИЧ, впервые зарегистрированных в системе оказания помощи в связи с ВИЧ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и начавших это лечение	Общее количество людей, живущих с ВИЧ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и начавших это лечение в течение отчетного периода	Общее количество людей, живущих с ВИЧ, впервые зарегистрированных в системе оказания помощи в связи с ВИЧ и подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ в течение отчетного периода	Измеряет возможности программы начать лечение всех лиц, зарегистрированных в системе оказания помощи в связи с ВИЧ и подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ
ОСНОВНЫЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ			
4 Доля лиц из групп повышенного риска (согласно определению национальных руководств), подлежащих тестированию на ЛТИ и прошедших это тестирование	Общее количество лиц из групп повышенного риска, прошедших тестирование на ЛТИ в течение отчетного периода	Общее количество лиц из групп повышенного риска, подлежащих тестированию на ЛТИ в течение отчетного периода	Измеряет охват услугами тестирования лиц из групп повышенного риска, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ
5 Доля лиц из групп повышенного риска (согласно определению национальных руководств) с положительными результатами тестов на ЛТИ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и начавших это лечение	Общее количество лиц из групп повышенного риска, начавших профилактическое лечение по поводу ТБ в течение отчетного периода	Общее количество лиц из групп повышенного риска с положительными результатами тестов на ЛТИ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ в течение отчетного периода	Измеряет возможности программ начать лечение всех лиц из групп повышенного риска, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ
6 Доля лиц из групп повышенного риска (согласно определению национальных руководств) с положительными результатами тестов на ЛТИ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ, начавших профилактическое лечение по поводу ТБ и завершивших полный курс лечения	Количество лиц из групп повышенного риска, завершивших полный курс профилактического лечения по поводу ТБ в течение отчетного периода	Общее количество лиц из групп повышенного риска с положительными результатами тестов на ЛТИ, начавших профилактическое лечение по поводу ТБ в течение отчетного периода	Измеряет возможности программ принять меры для того, чтобы все лица из групп повышенного риска прошли полный курс лечения

7	Доля людей, живущих с ВИЧ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и завершивших полный курс этого лечения	Количество людей, живущих с ВИЧ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и завершивших полный курс этого лечения в течение отчетного периода	Общее количество людей, живущих с ВИЧ, подлежащих профилактическому лечению по поводу ТБ и начавших это лечение в течение отчетного периода	Измеряет возможности программ принять меры для того, чтобы люди, живущие с ВИЧ, прошли полный курс лечения
8	Доля детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях (в соответствии с определениями национальных руководств) и завершивших полный курс профилактического лечения по поводу ТБ	Количество детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях (в соответствии с определениями национальных руководств) и завершивших полный курс профилактического лечения по поводу ТБ в течение отчетного периода	Общее количество детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях (в соответствии с определениями национальных руководств) и приступивших к профилактическому лечению по поводу ТБ в течение отчетного периода	Измеряет возможности программ принять меры для того, чтобы дети в возрасте до 5 лет, контактировавшие с больными ТБ в домашних условиях, прошли полный курс лечения
ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ				
9	Показатель заболеваемости ТБ в группах повышенного риска (по определению национальных руководств)	Общее количество новых зарегистрированных случаев ТБ в группах повышенного риска в течение отчетного периода	Общее количество лиц из групп повышенного риска	Измеряет эффект от реализации программы в плане влияния на уровень заболеваемости ТБ в группах повышенного риска

См. библиографию (12)

8. Приоритетные направления научных исследований

В результате обзора доказательств при подготовке рекомендаций был выявлен ряд пробелов в научных исследованиях, которые необходимо заполнить как можно скорее — в дополнение к тем нерешенным вопросам, которые были обнаружены при подготовке руководства 2015 года.

8.1 Риск развития активной формы ТБ в различных группах риска

Получение фактических данных о риске прогрессирования ЛТИ до активной формы заболевания в различных группах риска будет иметь ключевое значение для определения потенциальной пользы лечения ЛТИ и разработки надлежащих мероприятий системы общественного здравоохранения. В частности, отсутствуют убедительные данные клинических исследований в отношении следующих групп населения: больные сахарным диабетом, лица, злоупотребляющие алкоголем, табакокурельщики, лица с дефицитом массы тела, лица, подвергавшиеся воздействию диоксида кремния, пациенты, проходящие лечение стероидами, пациенты с ревматологическими заболеваниями, коренное население и онкологические больные. Для выполнения поставленной задачи можно использовать как прямое измерение уровня заболеваемости активной формой ТБ, так и методы оценки риска заболевания ТБ, например использование генотипирования для определения риска реактивации.

Кроме того, необходимо получить фактические данные о различиях в формах вредного влияния и уровне приемлемости тестирования и лечения по поводу ЛТИ в конкретных группах риска, в частности об общественно значимых нежелательных явлениях, таких как стигматизация.

8.2 Определение оптимального алгоритма исключения активной формы ТБ

Необходимо провести операционные и клинические исследования, посвященные исключению активной формы ТБ до начала профилактического лечения. В рамках этих исследований следует оценить диагностическую эффективность и возможность практической реализации алгоритмов, предложенных в данном руководстве. В частности, очень мало данных об использовании алгоритмов диагностики у детей и беременных женщин. Кроме того, следует изучить различные стратегии, направленные на снижение затрат и улучшение практической осуществимости диагностического обследования (например, использование передвижной аппаратуры для рентгенографии органов грудной клетки).

8.3 Использование более совершенных диагностических тестов и улучшение диагностической эффективности тестов на ЛТИ, применяемых для обследования лиц из групп риска

Крайне необходимо разработать диагностические тесты с улучшенной диагностической эффективностью и прогностической ценностью полученного результата в отношении реактивации ТБ. Кроме того, необходимо оценить диагностическую эффективность тестов на ЛТИ в различных группах риска с тем, чтобы определить оптимальный способ использования имеющихся диагностических средств (например, комбинированное или последовательное использование ТКП и IGRA-теста) в каждой группе риска.

8.4 Варианты лечения ЛТИ

Приоритетным направлением научных исследований является разработка схем лечения меньшей продолжительности и с лучшей переносимостью по сравнению со схемами, рекомендованными в настоящее время. Крайне важно оценить эффективность лечения и риск нежелательных явлений в определенных группах риска (например таких, как лица, употребляющие наркотики, лица, злоупотребляющие алкоголем, и пожилые люди). В частности, отсутствуют либо весьма ограничены данные по использованию рифапентина у детей в возрасте до 2 лет и у беременных женщин. Необходимо провести фармакокинетические исследования лекарственного взаимодействия между схемами лечения с использованием рифамицинов и другими лекарственными средствами, прежде всего антиретровирусными препаратами. Кроме того, следует оценить стойкость защитного действия профилактического лечения по поводу ТБ в регионах, эндемичных по ТБ, включая изучение эффективности повторных курсов.

8.5 Мониторинг нежелательных явлений

Необходимы проспективные рандомизированные исследования для измерения дополнительных преимуществ регулярного мониторинга уровня печеночных ферментов по сравнению с проведением только просветительских программ и клинического наблюдения в целях предотвращения серьезных нежелательных явлений, протекающих с клинической симптоматикой. Полученные данные следует представить с разбивкой по группам риска.

8.6 Риск развития лекарственной устойчивости после лечения ЛТИ

В целях отслеживания риска развития бактериальной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, используемым для лечения ЛТИ, необходимы программные системы эпиднадзора и клинические исследования. Особое внимание следует уделить схемам лечения с использованием рифамицинов, учитывая нехватку данных.

8.7 Приверженность терапии и прохождение полного курса профилактического лечения

Необходимы тщательно разработанные исследования, в том числе РКИ, в ходе которых можно собрать данные об эффективности мер по обеспечению приверженности терапии и прохождения полного курса лечения, разработанных с учетом местных условий. Следует обеспечить участие в этих исследованиях особых групп риска с учетом имеющихся ресурсов и инфраструктуры системы здравоохранения. Важным направлением деятельности по улучшению соблюдения режима предписанного лечения является использование технологий «цифрового здравоохранения». Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности самостоятельного лечения при назначении пациентам 3-месячного курса комбинированной терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов.

8.8 Исследования по вопросам экономической эффективности

Несмотря на наличие целого ряда исследований, посвященных изучению экономической эффективности профилактического лечения по поводу ТБ, их значительная неоднородность не позволяет провести комплексную оценку экономической эффективности мероприятий по ведению случаев ЛТИ, стратифицированных по группам населения и типам мероприятий. Прямое определение экономической эффективности в конкретных условиях и для конкретных групп населения могло бы способствовать более широкой реализации стратегии в области ЛТИ на национальном или местном уровнях.

8.9 Профилактическое лечение лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ

Для обновления рекомендации по профилактическому лечению лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, срочно необходимы РКИ надлежащей статистической мощности. Исследования должны быть проведены как среди взрослого населения, так и среди детей, а также среди групп риска, таких как люди, живущие с ВИЧ. Состав, дозировка и продолжительность схем профилактического лечения по поводу МЛУ-ТБ требуют оптимизации; также необходимо исследовать возможную роль более современных препаратов, обладающих надежным стерилизующим действием. Необходимо оценить эффективность и безопасность профилактического лечения лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, в рабочих условиях. Для того чтобы оценить пользу профилактического лечения лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, важное значение имеет получение новых данных о риске развития активной формы ТБ среди этой категории лиц.

8.10 Управление программой

Необходимо провести эпидемиологическое исследование, направленное на определение бремени ЛТИ в различных географических условиях и среди различных групп риска и получение информации для разработки мероприятий с учетом национальных и местных условий, в том числе комплексных подходов, осуществляемых при участии местных сообществ. Для обеспечения надлежащей тактики ведения пациентов необходимо также изучить различные модели оказания услуг, в том числе предоставление дополнительных вмешательств в группе табакокурльщиков, лиц, употребляющих запрещенные наркотики, а также лиц, злоупотребляющих алкоголем. Одним из способов улучшить эффективность и экономическую эффективность проведения мероприятий может быть использование моделей реализации вмешательств на уровне домохозяйства. Также необходимо разработать и оценить инструменты, предназначенные для мониторинга и оценки программного ведения случаев ЛТИ.

9. Библиография

1. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127-35.
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1009-21.
3. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(8):e453-9.
4. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
5. 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.
6. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015;385(9979):1799-801.
7. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 г.
8. WHO. Guidance for National tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014.
9. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г.
10. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76.
11. WHO. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries. Geneva. 2012.
12. WHO. Global TB Report, 2017. World Health Organisation, Geneva, Switzerland. 2017. Доступно резюме на русском языке «Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2017 год».
13. Lonroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015;45(4):928-52.
14. WHO. WHO Handbook for Guideline Development – 2nd Edition. Geneva. 2014.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924.
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):20714.
17. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1.
18. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014.
19. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373(9):808–22.

20. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guehi C, Kabran M, Ntakpe JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-e9.
21. Bruins WS, van Leth F. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(3):161-9.
22. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum Tuberculosis Incidence and Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002–2005. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(2):241-9.
23. Bothamley G. Drug Treatment for Tuberculosis during Pregnancy: Safety Considerations. *Drug Safety*. 2001;24(7):553-65.
24. WHO. Recommendation on 36 months isoniazid preventive therapy to adults and adolescents living with HIV in resource-constrained and high TB and HIV-prevalence settings: 2015 update. Geneva. 2015.
25. Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, Karpakis J, Hussey G, Schaaf HS, et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334(7585):136.
26. Madhi SA, Nachman S, Violari A, Kim S, Cotton MF, Bobat R, et al. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(1):21-31.
27. Gray DM, Workman LJ, Lombard CJ, Jennings T, Innes S, Grobbelaar CJ, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected children on antiretroviral therapy: a pilot study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(3):322-7.
28. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax*. 2011;66(6):496-501.
29. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Второе издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 г.
30. Getahun H, Kittikraisak W, Heilig CM, Corbett EL, Ayles H, Cain KP, et al. Development of a standardized screening rule for tuberculosis in people living with HIV in resource-constrained settings: individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(1):e1000391.
31. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection-Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva. 2016.
32. Cranmer L, Pavlinac P, Njuguna I, Otieno V, Maleche-Obimbo E, Mora H, et al. Performance of WHO TB symptom screen in hospitalized HIV-positive Kenyan children. 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016; Liverpool, United Kingdom.
33. van't Hoog AHL, Mitchell E, et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO. 2013. www.who.int/tb/Review2Accuracyofscreeningtests.pdf. 2013.
34. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1157-62.
35. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008;121(6):e1646-52.
36. Triasih R, Robertson CF, Duke T, Graham SM. A prospective evaluation of the symptom-based screening approach to the management of children who are contacts of tuberculosis cases. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):12-8.
37. Mandalakas AM, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ, Sinanovic E. Modelling the cost-effectiveness of strategies to prevent tuberculosis in child contacts in a high-burden setting. *Thorax*. 2013;68(3):247-55.
38. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):45-55.
39. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One*. 2011;6(3):e17984.

40. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(12):1421-8.
41. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculous infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):647-53.
42. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRA in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169539.
43. Dorman SE, Belknap R, Graviss EA, Reves R, Schluger N, Weinfurter P, et al. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(1):77-87.
44. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011;8(3):e1001012.
45. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An updated network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):248-55.
46. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):847-50.
47. Den Boon S, Matteelli A, Ford N, Getahun H. Continuous isoniazid for the treatment of latent tuberculosis infection in people living with HIV. *AIDS*. 2016;30(5):797-801.
48. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(6):419-28.
49. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6).
50. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715-22.
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365(1):11-20.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55.
56. Moro R, Scott N, Vernon A, Goldberg S, Schwartzman K, Narita M, et al. Pregnancy Safety Assessment of 3 Months of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid and 9 Months of Daily Isoniazid: A Post-Hoc Analysis of the PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A7859. In: American Thoracic Society 2016 International Conference; 2016; San Francisco.
57. Belknap R, Holland D, Feng PJ, Millet JP, Cayla JA, Martinson NA, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):689-97.
58. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):744-51.
59. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculous infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1065-71.
60. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1322-7.

61. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JA, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):1079-85.
62. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Sañé Schepisi M, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *The European Respiratory Journal.* 2015;45(4):1170-3.
63. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva. 2017.
64. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):1292-8.
65. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):500-3.
66. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):912-8.
67. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.* 2002;109(5):765-71.
68. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Geneva: World Health Organization 2014.; 2014.
69. WHO. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation, Geneva. 2015.
70. Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18(6):392-9.
71. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use--safety report. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):127-9; discussion 60-2.
72. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(1):118-22; discussion 23-6.
73. Denholm JT, Matteelli A, Reis A. Latent tuberculous infection: ethical considerations in formulating public health policy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):137-40.
74. WHO. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva. 2017.
75. Kass NE. An ethics framework for public health. *Am J Public Health.* 2001;91(11):1776-82.
76. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *European Respiratory Journal.* 2016;47(5):1327-30.

Приложение 1. Таблицы GRADE, содержащие профили доказательств, на которые опираются новые рекомендации

Вопрос в формате PICO1: Каковы распространенность ЛТИ, риск ее прогрессирования до активной формы ТБ и суммарная распространенность активного ТБ среди ВИЧ-отрицательных лиц из разных возрастных групп, контактировавших в домашних условиях с больными ТБ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?

Распространенность и риск ЛТИ среди ВИЧ-отрицательных лиц, контактировавших в домашних условиях с больными ТБ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ

Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки	Оценка качества				Неточность определения размера эффекта	Кол-во лиц с ЛТИ/ Кол-во прошедших тестирование		Эффект		Качество	Значение
			Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Имплементация	Имплементация		Группа сравнения	0–5 лет	OR (95% ДИ)	Абсолютный на 1000 (95% ДИ)		
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: 5–10 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ													
14 (1–14)	Поперечные	Небольшой ^{1,2}	Большая ³	Большой косвенности нет	Большой неточности нет ⁴	2265/ 8507	1298/ 9526	1,62 (1,25–2,11)	85,1 (34,2–151,1)	Среднее	Большое		
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: 10–15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ													
11 (1,3,5,7–14)	Поперечные	Небольшой ⁵	Большая ⁶	Большой косвенности нет	Большой неточности нет ⁷	2616/ 6782	1093/ 9005	2,33 (1,55–3,50)	161,6 (67,2–303,3)	Среднее	Большое		
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: 5–15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ													
16 (3,5,8, 10,12,15–25)	Поперечные	Большой риск ⁸	Большая ⁹	Большой косвенности нет	Большой неточности нет ¹⁰	3709/ 8772	1605/ 5095	1,32 (1,11–1,56)	99,7 (34,9–176,5)	Низкое	Большое		
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: СТАРШЕ 15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ													
19 (3–5,8–10, 12–14,16,17, 19,20–26)	Поперечные	Небольшой ¹¹	Большая ¹²	Большой косвенности нет	Большой неточности нет ¹³	13218/ 21962	1979/ 6763	2,04 (1,53–2,63)	293,9 (155,1–475,7)	Среднее	Большое		

¹ Потенциальная систематическая ошибка, обусловленная отбором, в исследовании (2), так как только 69% из участников исследования контактировали с больными ТБ в домашних условиях

² Потенциальная ошибочная классификация (неправильное отнесение объекта исследования к категории, к которой он не относится; в восьми исследованиях (3–5,7,10,11,13,14) не было указано, исключали ли из анализа данные пациентов с активным ТБ, ранее контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, или же в них не было представлено достаточное количество таких пациентов в разбивке по возрасту.

³ Высокая степень неоднородности исследований ($I^2 = 94\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ. В двух исследованиях (1,5) отношения рисков продемонстрировали обратный эффект

⁴ Малый размер выборки в исследовании (5) ($n < 50$)

⁵ Потенциальная ошибочная классификация: в семи исследованиях (3,5,6,10,11,13,14) не было указано, исключались ли из анализа данные пациентов с активными ТБ, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, или же в них не было представлено достаточно данных, позволяющих рассчитать количество таких пациентов в разбивке по возрасту.

⁶ Высокая степень неоднородности исследований ($I^2 = 97\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ. В одном исследовании (5) показатель отношения рисков свидетельствовал об обратном эффекте

⁷ Широкий доверительный интервал для объединенного отношения рисков. Малый размер выборки в исследованиях (5) ($n < 50$) и (12) ($n < 100$)

⁸ Потенциальная систематическая ошибка, обусловленная отбором, в исследовании (15), так как только 89% из участников исследования контактировали с больными ТБ в домашних условиях

⁹ Высокая степень неоднородности исследований ($I^2 = 93\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ. В трех исследованиях показатели отношения рисков свидетельствовали об обратных эффектах (5,19,27).

¹⁰ Малый размер выборки в исследованиях (5) и (18) ($n < 50$)

¹¹ Потенциальная ошибочная классификация: в десяти исследованиях (3–5,10,13,14,20,21,23,26) не было указано, исключались ли из анализа данные пациентов с активными ТБ, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, или же в них не было представлено достаточно данных, позволяющих рассчитать количество таких пациентов в разбивке по возрасту.

¹² Высокая степень неоднородности исследований ($I^2 = 98\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ.

¹³ Малый размер выборки в исследованиях (5) и (26) ($n < 100$)

Развитие активной формы ТБ у лиц с ЛТИ, контактировавших в домашних условиях с больными ТБ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ

Оценка качества							Кол-во контактных лиц (кол-во случаев активного ТБ/ кол-во случаев ЛТИ)	Эффект		Качество	Значение
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки	Недостатки	Несоответственность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта		Группа сравнения	ОР (95% ДИ)		
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: 5–15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ											
4 (8,13,15,16)	Когортное	Небольшой	Больших недостатков нет	Большая ¹	Большой косвенности нет	Большая ²	54/1329	0,28 (0,12–0,65)	83,8 (40,3–102,3)	Низкое	Очень большое
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: СТАРШЕ 15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ											
3 (8,13,16)	Когортное	Небольшой	Больших недостатков нет	Большая ³	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	186/4746	0,22 (0,08–0,60)	95,5 (49,1–112,6)	Среднее	Очень большое

В связи с малым количеством исследований других категорий в данной таблице представлены только данные исследований из стран с высоким уровнем заболеваемости ТБ с периодом наблюдения в течение 1–2 лет.

¹ Большая несогласованность результатов, связанная с неоднородностью исследований ($I^2 = 71\%$); в одном исследовании были получены данные, свидетельствующие о существовании повышенного риска в возрастной группе 5–15 лет. В других исследованиях такого не наблюдалось.

² Малое количество событий

³ Высокая степень неоднородности исследований, вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ и использованных методах диагностики активной формы ТБ ($I^2 = 89,3\%$).

Суммарная распространенность активной формы ТБ у лиц, контактировавших в домашних условиях с больными ТБ, вне зависимости от наличия у них ЛТИ на исходном уровне, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ

Оценка качества							Кол-во контактных лиц (кол-во случаев активного ТБ/ кол-во случаев ЛТИ)	Эффект		Качество	Значение
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск систематической ошибки	Недостатки	Несоответственность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта		Группа сравнения	ОР (95% ДИ)		
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: 5–15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ											
6 (8,13,15,16,18,27) ¹	Когортное	Небольшой	Больших недостатков нет	Большая ²	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	131/4389	0,39 (0,18–0,85)	42,9 (10,6–57,6)	Среднее	Большое
СРАВНИВАЕМЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ: СТАРШЕ 15 ЛЕТ И 0–5 ЛЕТ											
4 (8,13,16,27)	Когортное	Небольшой	Больших недостатков нет	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	417/10856	0,68 (0,56–0,83)	22 (12,1–30,3)	Высокое	Большое

В связи с малым количеством исследований других категорий в данной таблице представлены только данные исследований из стран с высоким уровнем заболеваемости ТБ с периодом наблюдения в течение 1–2 лет.

¹ Одно неподходящее исследование (28) было исключено в связи с неопределенностью в отношении включенных в него случаев (все случаи заболевания, включая существовавшие на момент начала исследования, или только новые случаи заболевания (co-prevalent vs incident cases)).

² Высокая степень неоднородности исследований ($I^2 = 87,6\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ.

Частота развития активной формы ТБ у лиц сЛТИ, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, и в общей популяции в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ (за 12 месяцев)

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ У ЛИЦ СЛТИ, КОНТАКТИРОВАВШИХ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ С БОЛЬНЫМИ ТБ, В СТРАНАХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТБ ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ (ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ — 12 МЕСЯЦЕВ)											
Оценка качества											
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствия между результатами исследований	Косвенность доказательств	Неясность определения размера эффекта	Кол-во контактных лиц (кол-во случаев ЛТИ)		Эффект		Значение	
						Группа сравнения	Общее население ¹	ОР (95% ДИ)	Абсолютный на 1000 (95% ДИ)		Качество
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 0–5 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
2 (8,15)	Когортное	Большой риск ²	Большая ³	Большой косвенности нет	Очень большая ⁴	0/35 32/230	41/10 000 13/10 000	24,32 (0,73–811,02)	63 (-0,7–2187,1)	Очень низкое	Очень большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–9 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁶	12/298	13/10 000	30,98 (14,26–67,31)	39 (17,2–86,2)	Низкое	Очень большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 10–14 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁶	26/363	13/10 000	55,1 (28,55–106,33)	70,3 (35,8–136,9)	Низкое	Очень большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
2 (8,15)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет ⁵	Большой косвенности нет	Большая ⁶	4/67 38/661	41/10 000 13/10 000	27,13 (17,47–54,07)	70,5 (21,3–220,7)	Низкое	Очень большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ³	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁶	155/3879	13/10 000	30,74 (17,46–54,07)	38,7 (21,4–69)	Низкое	Очень большое

¹ ЛТИ в знаменателе не применимо к общей популяции

² Высокая вероятность систематической ошибки, связанной с выявлением исхода, поскольку случаи заболевания ТБ в общей популяции выявляли пассивно (по обращаемости), в то время как среди контактных лиц проводили активное выявление ТБ. В результате могла произойти переоценка величины относительного и абсолютного рисков. Состав общей и исследуемой популяций различались между собой (общая популяция, охватывающая все возрастные категории, по сравнению с конкретной возрастной группой)

³ Высокая степень неоднородности исследований (I² = 83,9%), по-видимому, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ.

⁴ Большая неточность определения размера эффекта (широкий доверительный интервал), по-видимому, связанная с малым размером выборки исследований и небольшим числом зарегистрированных изучаемых исходов

⁵ I² = 72,5% указывает на среднюю степень неоднородности исследований, по-видимому, связанную с различием в уровнях фоновой распространенности ТБ; тем не менее, наблюдается определенная тенденция применения применительно к различным возрастным группам и исследованиям в целом.

⁶ Малое количество событий и широкий ДИ.

Частота развития активной формы ТБ у лиц с ЛТИ, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, по сравнению с общей популяцией в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ (за 24 месяца)

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ У ЛИЦ С ЛТИ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С БОЛЬНЫМИ ТБ, В СТРАНАХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТБ ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ (ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ ДО 24 МЕСЯЦЕВ) ¹											
Оценка качества					Кол-во контактных лиц (кол-во случаев активного ТБ/кол-во случаев ЛТИ)			Effect		Значение	
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствия результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Группа сравнения	Общая популяция ²	ОР (95% ДИ)	Абсолютный на 1000 (95% ДИ)		Качество
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 0–5 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
3 (8,15,16)	Когортное	Большой риск ³	Большая ⁴	Большой косвенности нет	Большая ⁵	0/35 26/320 32/230	82/10 000 41/10 000 26/10 000	22,87 (7,65–68,63)	108,6 (33–334,6)	Очень низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–9 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ³	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁵	12/298	26/10 000	15,49 (7,89–30,4)	37,7 (17,9–76,4)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 10–14 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ³	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁵	26/363	26/10 000	27,55 (16,16–46,96)	69 (39,4–119,5)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
3 (8,15,16)	Когортное	Большой риск ³	Большая ⁶	Большой косвенности нет	Большая ⁵	4/67 6/475 38/661	82/10 000 41/10 000 26/10 000	8,22 (2,3–29,36)	35,8 (6,5–140,8)	Очень низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
2 (8,16)	Когортное	Большой риск ³	Большой несогласованности нет ⁷	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	26/571 155/3879	41/10 000 26/10 000	13,35 (9,46–18,83)	41,4 (28,3–59,7)	Среднее	Большое

¹ Сравнительная оценка проводилась с использованием данных исследований, в которых период наблюдения продолжался до 24 месяцев; поэтому уровень заболеваемости ТБ в общей популяции был увеличен в два раза, чтобы оценить количество новых случаев заболевания за 24 месяца.

² ЛТИ в знаменателе не применимо к общей популяции

³ Высокая вероятность систематической ошибки, связанной с выявлением исхода: случаи заболевания ТБ в общей популяции выявляли пассивно (по обращаемости), в то время как среди контактных лиц проводили активное выявление ТБ. В результате могло произойти переоценка величины относительного и абсолютного рисков. Состав общей и исследуемой популяций различались между собой (общая популяция, охватывающая все возрастные категории, по сравнению с конкретной возрастной группой). Для расчета заболеваемости ТБ в популяции частоту уведомления о случаях ТБ за год увеличили в два раза.

⁴ Высокая степень неоднородности исследований, вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ ($I^2 = 84,4\%$)

⁵ Мало количество событий и широкий ДИ

⁶ $I^2 = 88,1\%$ указывает на высокую степень неоднородности исследований, по-видимому, связанную с различием в уровнях фоновой распространенности ТБ, тем не менее, наблюдается определенная тенденция применительно к различным возрастным группам и исследованиям в целом.

⁷ $I^2 = 16\%$.

Частота развития активной формы ТБ у лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, независимо от наличия ЛТИ на исходном уровне, по сравнению с общей популяцией в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ (за 12 месяцев)

СУММАРНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ У ЛИЦ, КОНТАКТИРОВАВШИХ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ С БОЛЬНЫМИ ТБ, ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ У НИХ ЛТИ НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ, В СТРАНАХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТБ ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ (ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ — 12 МЕСЯЦЕВ)											
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Оценка качества				Кол-во контактных лиц (кол-во случаев активного ТБ/общее количество контактных по ТБ лиц)		Эффект		Значение
			Несоответствия результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Группа сравнения	Общая популяция	ОР (95% ДИ)	Абсолютный риск на 1000 (95% ДИ)	Качество	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 0–5 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
3 (8,15,18)	Когортное	Большой риск ¹	Большой несогласованности нет ²	Большой косвенности нет	Большая ³	2/31	28/10 000	25,86 (16,87–39,66)	68 (43,4–105,7)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–9 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ¹	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ³	35/1464	13/10 000	18,39 (9,75–34,68)	22,6 (11,4–43,8)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 10–14 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ¹	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ³	45/1340	13/10 000	25,83 (13,97–47,76)	32,3 (16,9–60,8)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
3 (8,15,18)	Когортное	Большой риск ¹	Большой несогласованности нет ²	Большой косвенности нет	Большая ³	8/102	28/10 000	24,11 (16,89–34,43)	63,2 (43,4–91,4)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ¹	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	307/9380	13/10 000	24,68 (14,18–42,98)	30,8 (17,1–54,6)	Среднее	Большое

¹ Высокая вероятность систематической ошибки, связанной с выявлением исхода, поскольку случаи заболевания ТБ в общей популяции выявляли пассивно (по обращаемости), в то время как среди контактных лиц проводили активное выявление ТБ. В результате такого подхода могла произойти переоценка величины относительного и абсолютного рисков. Состав общей и исследуемой популяций различались между собой (общая популяция, охватывающая все возрастные категории, по сравнению с конкретной возрастной группой).

² I² = 0%.

³ Малое количество событий и широкий ДИ.

Частота развития активной формы ТБ у лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, независимо от наличия ЛТИ на исходном уровне, по сравнению с общей популяцией в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ (за 24 месяца)

СУММАРНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ У ЛИЦ, КОНТАКТИРОВАВШИХ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ С БОЛЬНЫМИ ТБ, ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ У НИХ ЛТИ НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ, В СТРАНАХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТБ ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ (ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ — 24 МЕСЯЦА) ¹											
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Оценка качества				Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Кол-во контактных лиц (кол-во случаев активного ТБ /общее количество контактных по ТБ лиц)		Значение	
		Риск возникновения систематической ошибки	Несоответственность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта			Группа сравнения	Общее население		Эффект
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 0–5 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
5 (8,15,16, 18,27)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет ³	Большой косвенности нет	Большая ⁴	2/31	55/10 000	14,8 (9,82–22,3)	83,9 (53,6–129,5)	Низкое	Большое
						37/335	100/10 000				
						9/108	82/10 000				
						55/508	41/10 000				
						73/1791	26/10 000				
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–9 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁴	35/1464	26/10 000	9,2 (5,55–15,23)	21,3 (11,8–37)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 10–14 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
1 (8)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁴	45/1340	26/10 000	12,92 (8,0–20,86)	31 (18,2–51,6)	Низкое	Большое
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ 5–15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
5 (8,15,16, 18,27)	Когортное	Большой риск ²	Большая ⁵	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	8/102	55/10 000	6,29 (2,88–13,72)	32,2 (11,4–77,4)	Низкое	Большое
						5/439	100/10 000				
						16/161	82/10 000				
						10/691	41/10 000				
						80/2804	26/10 000				
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА: ЛИЦА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 15 ЛЕТ, КОНТАКТИРОВАВШИЕ С БОЛЬНЫМИ ТБ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ, ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИЕЙ											
3 (8,16,27)	Когортное	Большой риск ²	Большой несогласованности нет ⁶	Большой косвенности нет	Большой неточности нет	34/432	100/10000	11,67 (7,55–18,02)	59,4 (36,5–94,7)	Среднее	Большое

¹ Сравнительная оценка проводилась с использованием данных исследований, в которых период наблюдения продолжался до 24 месяцев; поэтому уровень заболеваемости ТБ в общей популяции был увеличен в два раза, чтобы оценить количество новых случаев заболевания за 24 месяца.
² Высокая вероятность систематической ошибки, связанной с выявлением исхода, поскольку случаи заболевания ТБ в общей популяции выявляли пассивно (по обращаемости), в то время как среди контактных лиц проводили активное выявление ТБ. В результате могла произойти переоценка величины относительного и абсолютного рисков. Состав общей и исследуемой популяций различались между собой (общая популяция, охватывающая все возрастные категории, по сравнению с конкретной возрастной группой). Для расчета заболеваемости ТБ популяция частоту уведомления о случаях ТБ за год увеличили в два раза.
³ Умеренная степень неоднородности исследований ($I^2 = 67,1\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ.
⁴ Малое количество событий и широкий ДИ.
⁵ Высокая степень неоднородности исследований ($I^2 = 87,5\%$), по-видимому, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ.
⁶ Умеренная степень неоднородности исследований ($I^2 = 72,5\%$), вероятно, связанная с различием в уровнях фоновой заболеваемости ТБ.

Вопрос в формате PICO2: Какова диагностическая точность разработанного ВОЗ скрининга симптомов в плане исключения активной формы ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию (АРТ)?

Использование скрининга на основе четырех симптомов в сочетании с выявлением отклонений от нормы на рентгенографии органов грудной клетки с целью исключения активной формы ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией

Исследуемая популяция: Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ и получающие АРТ

Чувствительность	0,85 (95% ДИ: 0,70–0,93)													
	0,30 (95% ДИ: 0,26–0,33)													
Специфичность	Распространенность													
Исход	Кол-во исследованных и пациентов	Дизайн исследования	Факторы, приводящие к снижению уровня качества доказательств						Эффект на 1000 обследованных пациентов			Диагностическая точность теста Качество доказательств		
			Риск возникновения систематической ошибки	Косвенность доказательств	Несоответствие результатов между исследованиями	Неточность определения размера эффекта	Публикационная систематическая ошибка	Претестовая вероятность заболевания, 1%	Претестовая вероятность заболевания, 5%	Претестовая вероятность заболевания, 10%				
Истинно положительные результаты (пациенты с активной формой ТБ)	2 исследования 646 пациентов	Поперечное (когортное исследование диагностической точности)	Небольшой	Большой косвенности нет	Большой несоответствия нет	Большая ¹	Отсутствуют ²	8 (7–9)	42 (35–46)	85 (70–93)	8 (7–9)	42 (35–46)	85 (70–93)	⊕⊕⊕⊕ Среднее
Истинно отрицательные результаты (пациенты, у которых нет активной формы ТБ)	2 исследования 646 пациентов	Поперечное (когортное исследование диагностической точности)	Небольшой	Большой косвенности нет	Большой несоответствия нет	Большой неточности нет	Отсутствуют ²	295 (260–327)	283 (250–314)	268 (237–297)	295 (260–327)	283 (250–314)	268 (237–297)	⊕⊕⊕⊕ Высокое

См. библиографию (29,30)

¹ Начальная оценка чувствительности. Качество доказательств снижено на один уровень.

² Не исключена вероятность систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, однако она была признана недостаточно значительной, чтобы оправдать понижение уровня доказательств.

Вопрос в формате PICO3: Какова диагностическая точность скрининга на основе симптомов и (или) рентгенографии органов грудной клетки, используемых с целью исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц, контактировавших с больными легочным ТБ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ

Использование рентгенографии органов грудной клетки с целью исключения активной формы ТБ у контактных по ТБ ВИЧ-отрицательных лиц в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ

Исследуемый диагностический тест: Рентгенография органов грудной клетки; любое отклонение от нормы | **Референтный метод диагностики:** бактериологическое исследование мокроты (посев) и (или) микроскопия мазка мокроты
Место тестирования: Сортировка

Лечебно-диагностический алгоритм: Положительный результат рентгенографии органов грудной клетки (выявление отклонений от нормы) → подтверждающее тестирование (выделение культуры микобактерии туберкулеза методом посева или тест GeneXpert) → противотуберкулезная терапия (6–9-месячный курс антибиотикотерапии)

Исход	Кол-во исследованных пациентов	Дизайн исследования	Факторы, приводящие к снижению уровня качества доказательств					Эффект на 100 000 Чувствительность: 0,94 (95% ДИ: 0,86–0,98) Специфичность: 0,87 (95% ДИ: 0,80–0,92)	Качество доказательств
			Риск возникновения систематической ошибки	Косвенность доказательств	Несоответствие результатов между исследованиями	Неточность определения размера эффекта	Публикационная систематическая ошибка		
Истинно положительные результаты (пациенты с активной формой ТБ)	7 исследований 251 410 пациентов	Поперечное (когортное) исследование (диагностической точности)	Большой риск ¹	Большой косвенности нет ²	Большой несоответствия нет ³	Большой неточности нет ⁴	Отсутствуют ⁵	Распространенность (2%): 1882 (1716–1954)	⊕⊕⊕○ Среднее
								Распространенность (5%): 4705 (4290–4885)	
Ложноотрицательные результаты теста (больные ТБ, у которых активный ТБ был ошибочно исключен)	7 исследований 251 410 пациентов	Поперечное (когортное) исследование (диагностической точности)	Большой риск ¹	Большой косвенности нет ²	Большой несоответствия нет ³	Большой неточности нет ⁴	Отсутствуют ⁵	Распространенность (2%): 85 064 (78 106–89 866)	⊕⊕⊕○ Среднее
								Распространенность (5%): 82 460 (75 715–87 115)	

См. библиографию (31–37)

- Ограничения, связанные с дизайном исследования (см. QUADAS-2): высокий риск систематической ошибки, обусловленной отбором, обусловленной менее половинными участниками прошли обследование с использованием референтного метода диагностики; при оценке диагностической точности теста было сделано допущение, что все эти лица имели бы отрицательные результаты посева и (или) микроскопии мазка мокроты (т.е. было предположено, что они не больны активным ТБ).
- Косвенность доказательств (см. QUADAS-2): некоторые сомнения в применимости референтного метода диагностики в 2 исследованиях – без понижения уровня качества доказательств.
- Несоответствие результатов между исследованиями: незначительная неоднородность исследований в отношении чувствительности и специфичности (исходя из визуальной оценки ДИ).
- Неточность определения размера эффекта: точные оценки чувствительности и специфичности
- Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований: неприменимо (доказательная база по систематическим ошибкам публикации применительно к исследованиям диагностической точности тестов крайне ограничена).

Выявление любого из симптомов при скрининге с целью исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных лиц, контактировавших с больными ТБ, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ

Исследуемый диагностический тест: любой симптом | **Референтный метод диагностики:** бактериологическое исследование мокроты (посев) и (или) микроскопия мазка мокроты **Место тестирования:** Сортировка

Лечебно-диагностический алгоритм: Выявление любого симптома (положительный тест) → подтверждающее тестирование (выделение культуры микобактерии туберкулеза методом посева или тест GeneXpert) → противотуберкулезная терапия (6–9-месячный курс антибиотикотерапии)

Исход	Кол-во исследованных и пациентов	Дизайн исследования	Факторы, приводящие к понижению уровня качества доказательств					Эффект на 100 000 Чувствительность: 0,73 (95% ДИ: 0,64–0,80) Специфичность: 0,77 (95% ДИ: 0,61–0,87)	Качество доказательств
			Риск возникновения систематической ошибки	Косвенность доказательств	Несоответствие результатов между исследованиями	Неточность определения размера эффекта	Публикационная систематическая ошибка		
Истинно положительные результаты (пациенты с активной формой ТБ)	11 исследованных 357 609 пациентов	Поперечное (когортное) исследование диагностической точности	Очень большой риск ¹	Большой косвенности нет ²	Большой несоответствия нет ³	Большой неточности нет ⁴	Отсутствуют ⁵	Распространенность (2%): 1460 (1282–1608) Распространенность (5%): 3650 (3205–4020)	⊕⊕○○○ Низкое
Истинно отрицательные результаты (пациенты, у которых нет активной формы ТБ)	11 исследованных 357 609 пациентов	Поперечное (когортное) исследование диагностической точности	Очень большой риск ¹	Большой косвенности нет ²	Большая ³	Большая ⁴	Отсутствуют ⁵	Распространенность (2%): 74 970 (60 074–85 260) Распространенность (5%): 72 675 (58 235–82 650)	⊕○○○○ Очень низкое

См. библиографию (31–34,36,38–43)

- Ограничения, связанные с дизайном исследования (см. QUADAS-2): высокий риск систематической ошибки, обусловленной отбором, в одном исследовании (de Jong, 2006) и неясный риск систематической ошибки, обусловленной применением референтного метода диагностики, в двух других исследованиях. В 9 из 11 исследований менее половины участников прошли обследование с использованием референтного метода диагностики; при оценке диагностической точности теста было сделано допущение, что все эти лица имели бы отрицательные результаты посева и (или) микроскопии мазка мокроты (т.е. было предположено, что они не больны активным ТБ)
- Косвенность доказательств (см. QUADAS-2): отсутствие весомых причин сомневаться в применимости
- Несоответствие результатов между исследованиями: умеренная степень неоднородности исследований в отношении чувствительности и значительная — в отношении специфичности (исходя из визуальной оценки ДИ), в результате чего уровень качества доказательств применительно к специфичности теста был понижен
- Неточность определения размера эффекта: точная оценка чувствительности и неточная — специфичности
- Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований: неприменимо (доказательная база по систематическим ошибкам публикации применительно к исследованиям диагностической точности тестов крайне ограничена)

Вопрос в формате PICO 4: Можно ли использовать анализ высвобождения гамма-интерферона как альтернативу туберкулиновым кожным пробам с целью выявления лиц с наиболее высоким риском прогрессирования ЛТИ и развития активной формы ТБ в условиях с высоким уровнем заболеваемости ТБ?

Применение ТКП или IGRA-теста с целью выявления лиц с максимальным риском прогрессирования ЛТИ до активной формы ТБ

Прямая сравнительная оценка ТКП и IGRA-теста (N = 5)

Вопрос, рассматриваемый в ходе обзора: Какой из тестов (положительный результат ТКП или IGRA-теста) позволяет наилучшим образом выявить среди лиц с высоким риском ЛТИ, не получавших профилактического лечения по поводу ТБ, тех, кто подвергается наибольшему риску прогрессирования инфекции до активного ТБ?

Исход: прогностическая ценность ТКП по сравнению с коммерческими IGRA-тестами в плане прогнозирования развития активной формы ТБ

Пациенты/группы населения: продольные исследования с участием взрослых и детей, не имевших на момент начала исследования активной формы ТБ и не получавших профилактическое лечение по поводу ТБ

Субъекты и места проведения исследования: когорты, сформированные на базе местного сообщества, лица, посещающие амбулаторно-поликлинические учреждения (например, люди, живущие с ВИЧ), лица, участвующие в РКИ, лица, контактировавшие с больными ТБ в домашних условиях; все из стран с высоким уровнем заболеваемости ТБ.

Исследуемый диагностический тест: ТКП (очищенный дериват протеина туберкулина серии RT23 или серии S) и (или) коммерческие IGRA-тесты, используемые с образцами крови (QFT-GIT или T.SPOT.-TB)

Значение: продольные исследования прогностической ценности положительного результата IGRA-теста все еще только появляются в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ ($\geq 100/100\,000$). Важно оценить, можно ли заменить широко используемую ТКП на IGRA-тест.

Референтный метод диагностики: все случаи установления диагноза новых случаев активной формы ТБ (подтвержденные микробиологическими методами или нет)

Исследования: продольные исследования с любым дизайном (например, проспективные или ретроспективные когортные исследования), выполненные в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ и включавшие в качестве субъектов исследования лиц вне зависимости от их иммунологического статуса (например, от наличия ВИЧ-инфекции) или проведения вакцинации БЦЖ в анамнезе. Средний период наблюдения должен быть не менее года, хотя наблюдение могло быть пассивным или активным.

Кол-во исследований и пациентов	Дизайн исследования	Качество			Эффект		Качество	Значение
		Риск систематической ошибки	Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Относительный (объединенный)		
А. ИСХОД (В РАМКАХ СО): РИСК РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЯ								
5 (N = 7675 для ТКП, N = 7641 для IGRA-теста) (44-48)	Проспективное когортное исследование	Большой риск (A1)(-1)	Большая ТКП: $I^2 = 64,4\%$ IGRA-тест: $I^2 = 49,6\%$ (A2)(-1)	Большой косвенности нет A3	ТКП: Большая неточность IGRA-тест: Большая неточности нет (A4)(-1)	ТКП: OP = 1,49 (95% ДИ: 0,79–2,80) $I^2 = 64,4\%$ IGRA-тест: OP = 2,03 (95% ДИ: 1,18–3,50) $I^2 = 49,6\%$	ТКП: на 10 больше на 1000 (на 4 меньше – на 37 больше) IGRA-тест: на 15 больше на 1000 (на 3 больше – на 36 больше)	Очень низкое $\oplus\circ\circ\circ$ Очень большое

Кол-во исследований и пациентов	Дизайн исследования	Качество				Эффект		Качество	Значение
		Риск систематической ошибки	Несоогласованность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Относительный (объединенный)	Абсолютный эффект		
В. ИСХОД (В РАМКАХ СО) (АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ): РИСК РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ У ЛИЦ С ОСЛАБЛЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ (ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ДРУГИЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ)									
2 (N = 725 для ТКП, N = 710 для IGRA-теста) (44,45)	Проспективное когортное исследование с участием ВИЧ-инфицированных женщин, наблюдавшихся в дородовом и послеродовом периоде и получавших АРТ Проспективное когортное исследование с участием ВИЧ-инфицированных лиц	Большой риск (B1)(-1)	Большая ТКП: I ² = 77,4% IGRA-тест: I ² = 78,7% (B2)(-1)	Большая (B3)(-1)	Очень большая (B4)(-2)	ТКП: OR = 1,64 (95% ДИ: 0,24–11,18) IGRA-тест: OR = 4,07 (95% ДИ: 0,18–92,72)	ТКП: на 39 больше на 1000 (на 46 меньше – на 616 больше) IGRA-тест: на 149 больше на 1000 (на 40 меньше – на 4438 больше)	Очень низкое ⊕○○○○	Очень большое
С. ИСХОД (В РАМКАХ СО) (АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ): РИСК РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ СРЕДИ КОНТАКТНЫХ ПО ТБ ЛИЦ									
1 (N = 1511 для ТКП, N = 1498 для IGRA-теста) (48)	Проспективное исследование с периодом контрольного наблюдения	Большой риск (C1)(-1)	Не оценивалась; единственное исследование C2	Большая C3 (-1)	Большая C4 (-1)	ТКП: OR, единственное исследование = 1,31 (95% ДИ: 0,85–2,04) IGRA-тест: OR, единственное исследование = 1,87 (95% ДИ: 1,12–3,11)	ТКП: на 14 больше на 1000 (на 7 меньше – на 45 больше) IGRA-тест: на 28 больше на 1000 (на 4 больше – на 69 больше)	Очень низкое ⊕○○○○	Очень большое
Д. ИСХОД (В РАМКАХ СО) (АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ): РИСК РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ									
1 (N = 195 для ТКП, N = 189 для IGRA-теста) (47)	Проспективное исследование с периодом контрольного наблюдения	Большой риск системной ошибки (D1)(-1)	Не оценивалась; единственное исследование. D2	Большая D3 (-1)	Очень большая D4 (-2)	ТКП: OR, единственное исследование = 0,40 (95% ДИ: 0,02–9,81) IGRA-тест: OR, единственное исследование = 3,10 (95% ДИ: 0,13–75,04)	ТКП: на 6 меньше на 1000 (на 9 меньше – на 82 больше) IGRA-тест: (Невозможно рассчитать разность показателей)	Очень низкое ⊕○○○○	Очень большое
Е. ИСХОД (В РАМКАХ СО) (АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ): РИСК РАЗВИТИЯ АКТИВНОЙ ФОРМЫ ТБ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТБ									
1 (N = 5244 для обоих тестов) (46)	Проспективное исследование с периодом контрольного наблюдения	Большой риск (E1)(-1)	Не оценивалась; единственное исследование E2	Большая E3 (-1)	Большой неточности нет E4	ТКП: OR, единственное исследование = 2,71 (95% ДИ: 1,42–5,15) IGRA-тест: OR, единственное исследование = 2,89 (95% ДИ: 1,55–5,41)	ТКП: на 9 больше на 1000 (на 2 больше – на 21 больше) IGRA-тест: на 10 больше на 1000 (на 3 больше – на 22 больше)	Очень низкое ⊕○○○○	Очень большое

Примечания к сводной таблице GRADE

Общее качество доказательств:

Качество доказательств всех исследований изначально было понижено на один уровень, так как ни одно из них не относилось к категории РКИ. Минимальная возможная балльная оценка качества составила один балл из четырех, отрицательные баллы не присваивались. Оценка качества: Основана на оценке относительного эффекта ОР или относительный показатель заболеваемости, ОПЗ применительно к ТКП и IGRA-тестам. Качество доказательств исследований не понижалось, если расчетные оценки для обоих тестов получали высокий балл применительно к конкретной категории качества в системе GRADE.

Другие соображения по вопросам качества исследований: При оценке риска систематических ошибок учитывались категории оценки качества по шкале Ньюкасл-Оттава. При выявлении хотя бы одного несоответствия снимался один балл.

A1: Возможен риск возникновения систематических ошибок. К недостаткам исследований относятся систематическая ошибка, обусловленная отбором, риск возникновения ошибки, связанной с использованием результатов исследуемого теста для постановки окончательного диагноза, ошибки, связанной с выявлением исхода, а также ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. К методам диагностики ТБ относились микробиологические методы, однако не все новые случаи ТБ были окончательно подтверждены методом культурального исследования (посева). Хотя формальная оценка систематической ошибки публикации не проводилась, были основания предполагать наличие такой ошибки. Ряд крупных проспективных исследований продолжают в настоящее время и (или) не были опубликованы; их результаты не были включены в этот анализ. Однако предполагается, что добавление этих результатов не повлияет на итоговое заключение проведенного обзора.

A2: Большая необъяснимая несогласованность расчетных показателей ОР в отношении ТКП. Обнаружение большой несогласованности между значениями любой расчетной оценки привело к снятию баллов.

A3: Несмотря на небольшое число включенных исследований, в них изучали различные группы населения, в том числе взрослых и детей, лиц с иммунодефицитными состояниями и контактных по ТБ лиц, что позволяло получить прямые доказательства для этих групп.

A4: Большая неточность оценки ОР в отношении ТКП. Нижняя граница 95% ДИ указывает на отсутствие прогностической ценности теста. Обнаружение большой неточности в отношении каждой расчетной оценки привело к снятию баллов.

B1: Возможен риск возникновения систематических ошибок. К недостаткам исследований относятся систематическая ошибка, обусловленная отбором, риск возникновения ошибки, связанной с использованием результатов исследуемого теста для постановки окончательного диагноза, ошибки, связанной с выявлением исхода, а также ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Исключить систематическую ошибку, связанную с использованием результатов исследуемого теста для постановки окончательного диагноза, в когорте, включавшей женщин в дородовом и послеродовом периоде, не представлялось возможным в связи с отсутствием соответствующей информации; кроме того, в исследовании присутствовал ряд несоответствий, связанных с отбором. В когортом исследовании с участием пациентов, получавших ART, использовали референсный метод диагностики без учета исследуемых тестов; тем не менее, в отношении лиц, проводивших оценку, слепой метод не применялся и они знали об исходных результатах ТКП, которые были занесены в медицинские карты пациентов. К методам диагностики ТБ относились микробиологические методы, однако не все новые случаи ТБ были окончательно подтверждены. Хотя формальная оценка систематической ошибки публикации не проводилась, были основания предполагать наличие такой ошибки. Ряд крупных проспективных исследований продолжают в настоящее время и (или) не были опубликованы; их результаты не были включены в этот анализ. Однако предполагается, что добавление этих результатов не повлияет на итоговое заключение проведенного обзора.

B2: Большая необъяснимая несогласованность расчетных показателей ОР в отношении ТКП, и IGRA-тестов.

B3: Эта объединенная оценка основана на результатах только двух исследований: одно исследование с участием ВИЧ-инфицированных лиц на ART, у которых медиана количества клеток CD4+ составляла примерно 250, и другое исследование с участием ВИЧ-инфицированных лиц (например, наблюдавшихся в дородовом и послеродовом периоде. Отсутствуют прямые доказательства в отношении пациентов, ранее не получавших лечение, и (или) ВИЧ-инфицированных пациентов с высоким уровнем клеток CD4, или других подгрупп ВИЧ-инфицированных лиц (например, детей).

B4: Очень большая неточность оценки ОР в отношении и ТКП, и IGRA-тестов. Широкие ДИ указывают на значительную прогностическую эффективность и отсутствие прогностической ценности. В исследовании было зарегистрировано очень мало событий.

C1: Возможен риск возникновения систематических ошибок. К недостаткам исследований относятся систематическая ошибка, обусловленная отбором, риск возникновения ошибки, связанной с использованием результатов исследуемого теста для постановки окончательного диагноза (отсутствии информации) и ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Хотя формальная оценка систематической ошибки публикации не проводилась, были основания предполагать наличие такой ошибки. Ряд крупных проспективных исследований продолжают в настоящее время и (или) не были опубликованы; их результаты не были включены в этот анализ. Однако предполагается, что добавление этих результатов не повлияет на итоговое заключение проведенного обзора.

C2: Оценка несогласованности результатов между исследованиями не проводилась.

C3: В этом единственном исследовании изучали лиц, контактировавших с больными ТБ в домашних условиях, в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ. Отсутствуют прямые доказательства в отношении других подгрупп контактных по ТБ лиц.

C4: Большая неточность оценки эффекта в отношении ТКП. Нижняя граница 95% ДИ указывает на отсутствие прогностической ценности теста.

D1: Возможен риск возникновения систематических ошибок. К недостаткам исследований относятся систематическая ошибка, обусловленная отбором, отсутствие применения микробиологических методов для диагностики ТБ, риск возникновения ошибки, связанной с использованием результатов исследуемого теста для постановки окончательного диагноза и ошибки публикации. Хотя формальная оценка систематической ошибки публикации не проводилась, были основания предполагать наличие такой ошибки. Ряд крупных проспективных исследований продолжают в настоящее время и (или) не были опубликованы; их результаты не были включены в этот анализ. Однако предполагается, что добавление этих результатов не повлияет на итоговое заключение проведенного обзора.

D2: Оценка несогласованности результатов между исследованиями не проводилась.

D3: В этом единственном исследовании изучали медицинских работников, работающих на базе учреждений первичной медико-санитарной помощи. Отсутствуют прямые доказательства в отношении других подгрупп медицинских работников или всеустановив оказания медицинской помощи.

D4: Очень большая неточность оценки эффекта в отношении ТКП и IGRA-тестов; широкие ДИ указывают на значительную прогностическую эффективность и отсутствие прогностической ценности.

E1: Возможен риск возникновения систематических ошибок. К недостаткам исследований относятся систематическая ошибка, обусловленная отбором, включение исследуемых тестов в набор методов, используемых для диагностики новых случаев ТБ, и ошибка публикации. Хотя формальная оценка систематической ошибки публикации не проводилась, были основания предполагать наличие такой ошибки. Ряд крупных проспективных исследований продолжают в настоящее время и (или) не были опубликованы; их результаты не были включены в этот анализ. Однако предполагается, что добавление этих результатов не повлияет на итоговое заключение проведенного обзора.

E2: Оценка несогласованности результатов между исследованиями не проводилась.

E3: В этом единственном исследовании изучали подростков в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ. Отсутствуют прямые доказательства в отношении других подгрупп детей или подростков.

E4: Большой неточности нет: Малое количество событий при большом размае выборки.

Вопрос в формате PICO 5: Следует ли предлагать использовать комбинированную схему терапии рифампицином в сочетании с изониазидом с ежедневным приемом препаратов в течение 3 месяцев (3RH) в качестве альтернативы курсу монотерапии изониазидом (INH) в течение 6 или 9 месяцев при проведении профилактического противотуберкулезного лечения детей и подростков в возрасте до 15 лет в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?

3-месячный курс комбинированной терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов в группе детей и подростков в возрасте до 15 лет

Общее качество доказательств: Низкое

Кол-во исследований	Оценка качества						Кол-во пациентов			Эффект		Качество	Значение
	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	3–4-месячный курс комбинированной терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)			
ЗАБОЛЕВАНИЕ ТБ, ДИАГНОСТИРОВАННОЕ НА ОСНОВАНИИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ; ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ: ОТ 3–7 ЛЕТ ДО 7–11 ЛЕТ; КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ: РЕНТГЕНОГРАФИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ													
1 (49)	Рандомизированное исследование	Большой риск ¹	Большой несогласованности нет	Большая ²	Большой неточности нет	Отсутствуют	26/220 (11,8%)	48/200 (24,0%)	ОР 0,492 (0,318–0,762)	на 122 меньше на 1000 (на 57 меньше – на 164 меньше)	⊕⊕○○ Низкое	Очень большое	
СМЕРТНОСТЬ													
0									Невозможно оценить		–	Большое	
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ: ОТ 3–7 ЛЕТ ДО 7–11 ЛЕТ; КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ: ВЫЯВЛЕНИЕ СИМПТОМОВ И ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ													
1 (49)	Рандомизированное исследование	Очень большой риск ^{1,3}	Большой несогласованности нет	Большая ⁴	Большой неточности нет	Отсутствуют	27/650 (4,2%)	25/200 (12,5%)	ОР 0,332 (0,197–0,559)	на 83 меньше на 1000 (на 55 меньше – на 100 меньше)	⊕○○○ Очень низкое	Очень большое	
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ: ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ: МЕДИАНА 97–197 ДНЕЙ; КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ: ТЕСТ НА ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ													
1 (50)	Обсервационное исследование	Большой риск ⁵	Большой несогласованности нет	Большая ⁴	Большая ⁶	Отсутствуют	1/220 (0,5%)	5/264 (1,9%)	ОР 0,24 (0,03–2,04)	на 14 меньше на 1000 (на 18 меньше – на 20 больше)	⊕○○○ Очень низкое	Очень большое	

Оценка качества												
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	Кол-во пациентов		Эффект		Качество	Значение
							3–4-месячный курс комбинированной терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)		
ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОХОЖДЕНИЯ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ: ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ: ОТ 3–7 ЛЕТ ДО 7–11 ЛЕТ*												
1 (49)	Рандомизированное исследование	Большой риск ⁷	Большой несогласованности нет	Большая ⁴	Большой неточности нет	Отсутствуют	220/238 (92,4%)	200/232 (86,2%)	OR 1,07 (1,01–1,14)	на 60 больше на 1000 (на 9 больше – на 121 больше)	⊕⊕○○ Низкое	Очень большое
ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОХОЖДЕНИЯ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ: КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ: ЗАВЕРШЕНИЕ БОЛЕЕ 80% КУРСА ЛЕЧЕНИЯ БЕЗ ПРЕРЫВАНИЯ БОЛЕЕ ЧЕМ НА 2 МЕСЯЦА												
1 (51)	Обсервационное исследование	Большой риск ⁵	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет	Большая ⁸	Отсутствуют	48/72 (66,7%)	29/105 (27,6%)	OR 2,41 (1,70–3,43)	на 389 больше на 1000 (на 193 больше – на 671 больше)	⊕○○○ Очень низкое	Очень большое
ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ												
0									Невозможно оценить		–	Большое

См. библиографию (49–51)

- 1 Несмотря на существование риска возникновения систематической ошибки, обусловленной отбором, две группы были сопоставимы по своим характеристикам. Данные пациентов с низким уровнем соблюдения режима предписанного лечения не использовались при анализе исходов лечения. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 2 Не было зарегистрировано развитие заболевания с клинической симптоматикой. За оцениваемый исход принимали вновь выявленные отклонения от нормы на рентгенограмме грудной клетки, позволяющие предположить наличие активной формы ТБ. Отсутствуют данные сравнения с режимом бН. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 3 Высокий риск систематической ошибки, связанной с выявлением исхода, поскольку слепой метод не применялся. Во втором периоде исследования в группу лечения рифампицином (РН) были включены пациенты, отличающиеся по своим характеристикам; они не были рандомизированы между группой, получавшей рифампицин (РН), и группой, получавшей изониазид (ИН). Понижение качества доказательств на два уровня.
- 4 Отсутствуют данные сравнения с режимом бН. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 5 Риск систематических ошибок вследствие низкой сопоставимости этих двух групп. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 6 Низкая частота событий и широкий 95% ДИ. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 7 Слепой метод не применялся. Тест на степень соблюдения режима приема лекарственных средств проводили родители пациента дома. Несмотря на существование риска возникновения систематической ошибки, обусловленной отбором, две группы были сопоставимы по своим характеристикам. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 8 Широкий 95% ДИ. Понижение качества доказательств на один уровень.
- 9 В исследовании приведены данные о показателях приверженности к лечению; уровень соблюдения режима предписанного лечения считался низким, если при исследовании мочи пациента с помощью тест-полосок лекарственное средство не обнаруживалось или если пациенты не приходили на контрольные визиты или были потерянны для наблюдения. При проведении анализа низкий уровень соблюдения режима отнесли к категории завершения полного курса лечения.

Вопрос в формате PICO6: Следует ли предлагать использовать комбинарованную схему терапии рифапентином в сочетании с изониазидом с еженедельным приемом препаратов в течение 3 месяцев в качестве альтернативы курсу монотерапии изониазидом при проведении лечения ЛТИ в странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ?

3-месячный курс комбинарованной терапии рифапентином и изониазидом (еженедельно) или монотерапия изониазидом (ежедневно) при лечении ЛТИ у лиц с ВИЧ-инфекцией

Исследуемая популяция: взрослые пациенты с ВИЧ-инфекцией

Сравнительная оценка: 6–9-месячный курс монотерапии изониазидом

Общее качество доказательств: высокое

Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Оценка качества					Кол-во пациентов			Эффект		Качество	Значение
			Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	3-месячный курс терапии рифапентином и изониазидом (еженедельно)	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)	Качество	Значение		
АКТИВНАЯ ФОРМА ТБ														
2 (52,53)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет ¹	Большая ²	Отсутствуют	26/534 (4,9%)	28/520 (5,4%)	ОР 0,733 (0,234–2,295)	на 14 меньше на 1000 (на 41 меньше – на 70 больше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое		
СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН														
2 (52,53)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет ¹	Большая ²	Отсутствуют	23/535 (4,3%)	30/513 (5,8%)	ОР 0,746 (0,438–1,270)	на 15 меньше на 1000 (на 16 больше – на 33 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Большое		
ЛЮБОЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ (III ИЛИ IV СТЕПЕНИ)														
2 (52,53)	РКИ	Большой риск ³	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	39/535 (7,3%)	59/513 (11,5%)	ОР 0,627 (0,426–0,921)	на 43 меньше на 1000 (на 9 меньше – на 66 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое		
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ														
2 (52,53)	РКИ	Небольшой ⁴	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	8/535 (1,5%)	30/513 (5,8%)	ОР 0,256 (0,118–0,553)	на 44 меньше на 1000 (на 26 меньше – на 52 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Высокое	Очень большое		
ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ														
2 (52,53)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет ¹	Очень большая ⁵	Отсутствуют	3/534 (0,6%)	1/520 (0,2%)	ОР 2,001 (0,259–15,436)	на 2 больше на 1000 (на 1 меньше – на 28 больше)	⊕⊕⊕⊕ Низкое	Большое		

Оценка качества												
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	Кол-во пациентов		Эффект		Качество	Значение
							3-месячный курс терапии рифапентином и изониазидом (еженедельно)	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)		
2 (52,53)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большой косвенности нет ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	497/534 (93,1%)	397/520 (76,3%)	ОР 1,255 (1,014–1,553)	на 195 больше на 1000 (на 11 больше – на 422 больше)	⊕⊕⊕⊕⊕ Высокое	Очень большое
ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОХОЖДЕНИЯ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ												

1 Хотя одно из исследований было проведено в странах с низким уровнем заболеваемости ТБ, это не должно повлиять на относительный эффект, рассчитанный для схемы комбинированной терапии рифапентином и изониазидом по сравнению с монотерапией изониазидом. Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

2 95% ДИ как абсолютного, так и относительного эффектов охватывают значения, отражающие ощутимые пользу и вред применения терапии рифапентином и изониазидом в течение 3 месяцев (3НР).

3 Поскольку оба исследования были открытыми, это могло создать предпосылки для возникновения систематической ошибки при выявлении нежелательных явлений.

4 Хотя оба исследования были открытыми, маловероятно, чтобы это повлияло на выявление гепатотоксичности, которая обычно диагностируется с помощью объективных измерений (т.е. анализов крови). Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

5 Очень низкая частота событий. Верхняя граница 95% ДИ как для абсолютного, так и для относительного эффектов охватывает значения, отражающие ощутимый вред применения терапии рифапентином и изониазидом в течение 3 месяцев (3НР). Понижение качества доказательств на два уровня.

3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (еженедельно) или монотерапия изониазидом (ежедневно) при лечении ЛТИ у лиц без ВИЧ-инфекции

Исследуемая популяция: взрослые пациенты без ВИЧ-инфекции
Сравнительная оценка: 6–9-месячный курс монотерапии изониазидом
Общее качество доказательств: среднее

Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Оценка качества					Кол-во пациентов		Эффект		Качество	Значение
			Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)			
											Риск		
АКТИВНАЯ ФОРМА ТБ													
1 (54)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет ²	Отсутствуют	7/3986 (0,2%)	15/3745 (0,4%)	ОР 0,438 (0,179–1,074)	на 2 меньше на 1000 (на 0 меньше – на 3 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое	
СМЕРТНОСТЬ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН													
1 (54)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет ³	Отсутствуют	31/3986 (0,8%)	39/3759 (1,0%)	ОР 0,740 (0,462–1,183)	на 3 меньше на 1000 (на 2 больше – на 6 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Большое	
ЛЮБОЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ (III ИЛИ IV СТЕПЕНИ)													
1 (54)	РКИ	Большой риск ⁴	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	229/4040 (5,7%)	244/3759 (6,5%)	ОР 0,873 (0,733–1,040)	на 8 меньше на 1000 (на 3 больше – на 17 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Низкое	Очень большое	
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ													
1 (54)	РКИ	Небольшой ⁵	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	18/4040 (0,4%)	103/3759 (2,7%)	ОР 0,163 (0,099–0,268)	на 23 меньше на 1000 (на 20 меньше – на 25 меньше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое	
ТУБЕРКУЛЕЗ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ													
1 (54)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет ³	Отсутствуют	1/3986 (0,0%)	2/3745 (0,1%)	ОР 0,470 (0,043–5,179)	на 0 меньше на 1000 (на 1 меньше – на 2 больше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Большое	

Оценка качества												
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	Кол-во пациентов		Эффект		Качество	Значение
							3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)		
1 (54)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	3273/3985 (82,1%)	2585/3745 (69,0%)	ОР 1,190 (1,159–1,221)	на 131 больше на 1000 (на 110 больше – на 153 больше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое
ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОХОЖДЕНИЯ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ												

¹ Не проводилось сравнение с 6-месячным курсом монотерапии изониазидом. В составе участников исследования было проведено в странах с низким уровнем заболеваемости Тб, это не должно повлиять на относительный эффект, рассчитанный для схемы комбинированной терапии рифапентином и изониазидом по сравнению с монотерапией изониазидом. Понижение качества доказательств на один уровень.

² Широкий 95% ДИ для ОР, но небольшое количество событий и узкий ДИ для абсолютного эффекта. Кроме того, результат соответствовал заранее установленной границе «неменьшей» эффективности. Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

³ Широкий 95% ДИ для ОР, но небольшое количество событий и узкий ДИ для абсолютного эффекта. Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

⁴ Открытый дизайн исследования мог привести к возникновению систематической ошибки при выявлении исходов.

⁵ Хотя это исследование было открытым, маловероятно, чтобы это повлияло на выявление гепатотоксичности, которая обычно диагностируется с помощью объективных измерений (т.е. анализов крови). Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом (еженедельно) или монотерапия изониазидом (ежедневно), применяемые для лечения ЛТИ у детей и подростков

Исследуемая популяция: дети и подростки
Сравнительная оценка: 6–9-месячный курс монотерапии изониазидом
Общее качество доказательств: среднее

Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Оценка качества					Кол-во пациентов		Эффект		Качество	Значение
			Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)			
АКТИВНАЯ ФОРМА ТУБЕРКУЛЕЗА													
1 (55)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет ²	Отсутствуют	0/471 (0,0%)	3/434 (0,7%)	ОР 0,132 (0,007–2,542)	на 6 меньше на 1000 (на 7 меньше – на 11 больше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое	
СМЕРТНОСТЬ													
1 (55)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет ²	Отсутствуют	0/539 (0,0%)	2/493 (0,4%)	ОР 0,183 (0,009–3,802)	на 3 меньше на 1000 (на 4 меньше – на 11 больше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Большое	
ЛЮБОЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ (III ИЛИ IV СТЕПЕНИ)													
1 (55)	РКИ	Большой риск ⁴	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет ²	Отсутствуют	7/539 (1,3%)	8/493 (1,6%)	ОР 0,875 (0,320–2,396)	на 2 меньше на 1000 (на 11 меньше – на 23 больше)	⊕⊕⊕⊕ Низкое	Очень большое	
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ													
1 (55)	РКИ	Небольшой ⁵	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	0/539 (0,0%)	0/493 (0,0%)	Невозможно оценить	на 0 меньше на 1000 (на 4 меньше – на 4 больше)	⊕⊕⊕⊕ Среднее	Очень большое	
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ													
0									Невозможно оценить		–	Большое	

Оценка качества												
Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Несогласованность результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	Кол-во пациентов		Эффект		Качество	Значение
							3-месячный курс комбинированной терапии рифапентином и изониазидом	6–9-месячный курс монотерапии изониазидом	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)		
ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОХОЖДЕНИЯ ПОЛНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ												
1 (55)	РКИ	Небольшой	Большой несогласованности нет	Большая ¹	Большой неточности нет	Отсутствуют	415/471 (88,1%)	351/434 (80,9%)	ОР 1,089 (1,030–1,153)	на 72 больше на 1000 (на 24 больше – на 124 больше)	⊕⊕⊕⊕⊖ Среднее	Очень большое

¹ Не проводилось сравнение с 6-месячным курсом монотерапии изониазидом. Хотя это исследование было проведено в странах с низким уровнем заболеваемости ТБ, это не должно повлиять на относительный эффект, рассчитанный для схемы комбинированной терапии рифапентином и изониазидом по сравнению с монотерапией изониазидом. Понижение качества доказательств на один уровень.

² Широкий 95% ДИ для ОР, но небольшое количество событий и узкий ДИ для абсолютного эффекта. Кроме того, результат соответствовал заранее установленной границе «неменьшей» эффективности. Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

³ Широкий 95% ДИ для ОР, но небольшое количество событий и узкий ДИ для абсолютного эффекта. Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

⁴ Открытый дизайн исследования мог привести к возникновению систематической ошибки при выявлении исходов.

⁵ Хотя это исследование было открытым, маловероятно, чтобы это повлияло на выявление гепатотоксичности, которая обычно диагностируется с помощью объективных измерений (т.е. анализов крови). Понижение уровня качества доказательств не проводилось.

Вопрос в формате PICO 7: Следует ли рекомендовать профилактическое лечение лицам, контактировавшим с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или ТБ с устойчивостью к рифампицину?

Профилактическое лечение лиц, контактировавших с больными ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или ТБ с устойчивостью к рифампицину

Из анализа были исключены пять исследований, в которых полный курс профилактического лечения по поводу ТБ завершили менее 20 участников. Кроме того, было исключено исследование, выполненное Křístí, так как в нем применяли только монотерапию изониазидом.

Общее качество доказательств: низкое

Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Оценка качества				Кол-во пациентов			Эффект		Качество	Значение
			Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	Профилактическое лечение ТБ	Отсутствие лечения	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)			
ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (КАК ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО, ТАК И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО)													
4 (56–59)	Обсервационное	Очень большой ¹	Большой несоответствия	Большой косвенности	Очень большая ³	Отсутствуют	2/41 (4,9%)	13/64 (20,3%)	0,20 (0,04–0,94) ⁴	на 154 меньше на 1000 (на 273 меньше – на 36 меньше)	⊕○○○ Очень низкое	Очень большое	
			НЕТ	НЕТ			0/93 (0%)	3/15 (20%)	0,02 (0,00–0,39) ⁵	на 200 меньше на 1000 (на 403 меньше – на 3 больше)			
							0/21 (0%)	0/10 (0%)	– ⁶	на 0 больше на 1000 (на 138 меньше – на 138 больше)			
							0/30 (0%)	0/166 (0%)	– ⁷	на 0 больше на 1000 (на 45 меньше – на 45 больше)			
ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ НОВЫХ СЛУЧАЕВ МЛУ-ТБ													
3 ² (56, 57, 59)	Обсервационное	Очень большой ¹	Большой несоответствия	Большой косвенности	Очень большая ³	Отсутствуют	0/93 (0%)	3/15 (20%)	0,02 (0,00–0,39) ⁵	на 200 меньше на 1000 (на 403 меньше – на 3 больше)	⊕○○○ Очень низкое	Очень большое	
			НЕТ	НЕТ			0/21 (0%)	0/10 (0%)	– ⁶	на 0 больше на 1000 (на 138 меньше – на 138 больше)			
							0/30 (0%)	0/166 (0%)	– ⁷	на 0 больше на 1000 (на 45 меньше – на 45 больше)			

Кол-во исследований	Дизайн исследования	Риск возникновения систематической ошибки	Оценка качества					Кол-во пациентов			Эффект		Качество	Значение	
			Несоответствие результатов между исследованиями	Косвенность доказательств	Неточность определения размера эффекта	Другие соображения	Профилактическое лечение ТБ	Отсутствие лечения	Относительный (95% ДИ)	Абсолютный (95% ДИ)					
СМЕРТНОСТЬ															
0	Нет данных											Невозможно оценить		–	Большое
НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ															
0	Нет данных											Невозможно оценить		–	Очень большое
РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ															
0	Нет данных														Большое

1 Риск возникновения систематической ошибки при отборе контрольной группы. Ни в одном из исследований не проводился скорректированный анализ для учета факторов, искажающих результат. Понижение качества доказательств на два уровня.

2 Было исключено исследование, выполненное Zhaaf et al., поскольку в нем не сообщалось об уровне заболеваемости МЛУ-ТБ.

3 Малые размеры выборки и широкие 95% ДИ. Понижение качества доказательства на два уровня.

4 Библиография (56)

5 Библиография (58)

6 Библиография (57)

7 Библиография (59)

Библиография

1. Kasambira TS, Shah M, Adrian PV, Holshouser M, Madhi SA, Chaisson RE, et al. QuantiFERON-TB Gold In-Tube for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(5):628-34.
2. Kenyon TA, Creek T, Laserson K, Makhoa M, Chimidza N, Mwasekaga M, et al. Risk factors for transmission of Mycobacterium tuberculosis from HIV-infected tuberculosis patients, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):843-50.
3. Klausner JD, Ryder RW, Baende E, Lelo U, Williame JC, Ngamboli K, et al. Mycobacterium tuberculosis in household contacts of human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients with active pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis.* 1993;168(1):106-11.
4. Bokhari SY, Ahmad A, Shaikh MY, Ahmad I. A study of tuberculosis contacts. *J Pak Med Assoc.* 1987;37(2):48-52.
5. Biraro IA, Kimuda S, Egesa M, Cose S, Webb EL, Joloba M, et al. The Use of Interferon Gamma Inducible Protein 10 as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Uganda. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146098.
6. Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, et al. QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(4):496-502.
7. Tornee S, Kaewkungwal J, Fungladda W, Silachamroon U, Akarasewi P, Sunakorn P. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 2004;35(2):375-83.
8. Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderon R, et al. Bacillus Calmette-Guerin and isoniazid preventive therapy protect contacts of patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(7):853-9.
9. Tuberculosis Research Centre ICoMRCI. Risk of tuberculosis among contacts of isoniazid-resistant and isoniazid-susceptible cases. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(6):782-8.
10. Radhakrishna S, Frieden TR, Subramani R, Santha T, Narayanan PR, Indian Council of Medical R. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):282-8.
11. Narain R, Nair SS, Rao GR, Chandrasekhar P. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ.* 1966;34(4):639-54.
12. Centre WHOTC. An investigation of household contacts of open cases of pulmonary tuberculosis amongst the Kikuyu in Kiambu, Kenya. *Bull World Health Organ.* 1961;25(6):831-50.
13. Andrews RH, Devadatta S, Fox W, Radhakrishna S, Ramakrishnan CV, Velu S. Prevalence of tuberculosis among close family contacts of tuberculous patients in South India, and influence of segregation of the patient on early attack rate. *Bull World Health Organ.* 1960;23:463-510.
14. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc.* 1958;77(4):623-43.
15. Triasih R, Robertson C, Duke T, Graham SM. Risk of infection and disease with Mycobacterium tuberculosis among children identified through prospective community-based contact screening in Indonesia. *Trop Med Int Health.* 2015;20(6):737-43.
16. Whalen CC, Zalwango S, Chiunda A, Malone L, Eisenach K, Joloba M, et al. Secondary attack rate of tuberculosis in urban households in Kampala, Uganda. *PLoS One.* 2011;6(2):e16137.
17. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Boom WH, et al. Whole blood interferon-gamma responses to mycobacterium tuberculosis antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One.* 2008;3(10):e3407.

18. Amanullah F, Ashfaq M, Khowaja S, Parekh A, Salahuddin N, Lotia-Farrukh I, et al. High tuberculosis prevalence in children exposed at home to drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(5):520-7.
19. Ma N, Zalwango S, Malone LL, Nsereko M, Wampande EM, Thiel BA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of individuals resistant to *M. tuberculosis* infection in a longitudinal TB household contact study in Kampala, Uganda. *BMC Infect Dis.* 2014;14:352.
20. Rathi SK, Akhtar S, Rahbar MH, Azam SI. Prevalence and risk factors associated with tuberculin skin test positivity among household contacts of smear-positive pulmonary tuberculosis cases in Umerkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):851-7.
21. Lienhardt C, Fielding K, Sillah J, Tunkara A, Donkor S, Manneh K, et al. Risk factors for tuberculosis infection in sub-Saharan Africa: a contact study in The Gambia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(4):448-55.
22. Jones-Lopez EC, White LF, Kirenga B, Mumbowa F, Ssebidandi M, Moine S, et al. Cough Aerosol Cultures of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights on TST / IGRAs Discordance and Transmission Dynamics. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138358.
23. Kifai EJ, Bakari M. Mantoux skin test reactivity among household contacts of HIV-infected and HIV un-infected patients with sputum smear positive TB in Dar es Salaam, Tanzania. *East Afr J Public Health.* 2009;6(2):211-8.
24. Nunn P, Mungai M, Nyamwaya J, Gicheha C, Brindle RJ, Dunn DT, et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1994;75(1):25-32.
25. Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet.* 2000;355(9200):275-80.
26. Hesselning AC, Mandalakas AM, Kirchner HL, Chegou NN, Marais BJ, Stanley K, et al. Highly discordant T cell responses in individuals with recent exposure to household tuberculosis. *Thorax.* 2009;64(10):840-6.
27. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, et al. Tuberculosis in household contacts of infectious cases in Kampala, Uganda. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):887-98.
28. Lees AW, Allan GW, Smith J, Tyrrell WF. Pulmonary tuberculosis in contacts: a ten year survey. *Dis Chest.* 1961;40:516-21.
29. Ahmad Khan F, Verkuil S, Parrish A, Chikwava F, Ntuny R, El-Sadr W, et al. Performance of symptom-based tuberculosis screening among people living with HIV: not as great as hoped. *AIDS.* 2014;28(10):1463-72.
30. Nguyen DT, Bang ND, Hung NQ, Beasley RP, Hwang LY, Graviss EA. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(2):211-7.
31. den Boon S, White NW, van Lill SW, Borgdorff MW, Verver S, Lombard CJ, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(8):876-82.
32. Ministry of Health DoHGoM (2012) Report on National TB Prevalence Survey 2009-2010, Myanmar.
33. van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA, et al. Screening strategies for tuberculosis prevalence surveys: the value of chest radiography and symptoms. *PLoS One.* 2012;7(7):e38691.
34. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, Metitiri M, Klinkenberg E, Kalisvaart N, et al. The Prevalence of Tuberculosis in Zambia: Results from the First National TB Prevalence Survey, 2013-2014. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146392.
35. Kebede AH, Alebachew Z, Tsegaye F, Lemma E, Abebe A, Agonafir M, et al. The first population-based national tuberculosis prevalence survey in Ethiopia, 2010-2011. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(6):635-9.
36. Senkoro M, Mfinanga S, Egwaga S, Mtandu R, Kamara DV, Basra D, et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis in adult population of Tanzania: a national survey, 2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(8):1014-21.
37. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, Nzabintwali F, Paboriboune P, Lem V, et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010-2011). *Trop Med Int Health.* 2015;20(9):1146-54.
38. Adetifa IM, Kendall L, Bashorun A, Linda C, Omoleke S, Jeffries D, et al. A tuberculosis nationwide prevalence survey in Gambia, 2012. *Bull World Health Organ.* 2016;94(6):433-41.
39. Ayles H, Schaap A, Nota A, Sismanidis C, Tembwe R, De Haas P, et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One.* 2009;4(5):e5602.
40. Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, Bandason T, Dauya E, Munyati SS, et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):13-21.

41. Datta M, Radhamani MP, Sadacharam K, Selvaraj R, Rao DL, Rao RS, et al. Survey for tuberculosis in a tribal population in North Arcot District. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(3):240-9.
42. Gopi PG, Subramani R, Radhakrishna S, Kolappan C, Sadacharam K, Devi TS, et al. A baseline survey of the prevalence of tuberculosis in a community in south India at the commencement of a DOTS programme. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(12):1154-62.
43. Ministry of Health Kingdom of Cambodia (2005) Report National TB Prevalence Survey, 2002 Cambodia.
44. Mathad JS, Bhosale R, Balasubramanian U, Kanade S, Mave V, Suryavanshi N, et al. Quantitative IFN-gamma and IL-2 Response Associated with Latent Tuberculosis Test Discordance in HIV-infected Pregnant Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(12):1421-8.
45. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9944):682-90.
46. Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold(R) in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *PLoS One.* 2011;6(3):e17984.
47. McCarthy KM, Scott LE, Gous N, Tellie M, Venter WD, Stevens WS, et al. High incidence of latent tuberculosis infection among South African health workers: an urgent call for action. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):647-53.
48. Sharma SK, Vashishtha R, Chauhan LS, Sreenivas V, Seth D. Comparison of TST and IGRAs in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in a High TB-Burden Setting. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169539.
49. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):715-22.
50. Galli L, Lancella L, Tersigni C, Venturini E, Chiappini E, Bergamini BM, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
51. van Zyl S, Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):13-8.
52. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11-20.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS.* 2016;30(10):1607-15.
54. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine.* 2011;365(23):2155-66.
55. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):247-55.
56. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):912-8.
57. Garcia-Prats AJ, Zimri K, Mramba Z, Schaaf HS, Hesselning AC. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(11):1292-8.
58. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Hesselning AC, Seddon JA. Managing multidrug-resistant tuberculosis in children: review of recent developments. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(3):211-9.
59. Trieu L, Proops DC, Ahuja SD. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):500-3.



**Всемирная организация
здравоохранения**

Более подробную информацию можно получить по адресу:

Всемирная организация здравоохранения
20, avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland
Глобальная программа по борьбе с туберкулезом
Эл. почта: tbdocs@who.int
Веб-сайт: <http://www.who.int/tb/>

ISBN 978-92-4-555023-5

