

# Практический справочник ВОЗ по туберкулезу

Модуль 5.  
Ведение туберкулеза  
у детей и подростков



Всемирная организация  
здравоохранения

Европейский регион



# Практический справочник ВОЗ по туберкулезу

Модуль 5.  
Ведение туберкулеза  
у детей и подростков



Всемирная организация  
здравоохранения

---

Европейский регион

ISBN 978-92-890-5890-2 (PDF)

© **Всемирная организация здравоохранения, 2023 г.**

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO «С указанием авторства – Некоммерческая – Распространение на тех же условиях» (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 – «WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

**Пример оформления библиографической ссылки для цитирования.** Всемирная организация здравоохранения. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков. Копенгаген: Европейское региональное бюро; 2023 г. 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.** Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке: <https://www.who.int/ru/about/policies/publishing/copyright>.

**Материалы третьих лиц.** Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы (например, таблицы, диаграммы или изображения), 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.

**Общая оговорка об отказе от 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 четко выраженной или подразумеваемой гарантии. 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.

Дизайн: Inis Communication.



# Перечень исправлений

**Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков**

**ISBN 978-92-890-5890-2 (электронная версия)**

**Страница 110, строки 20–21**

*Удалено:* Во вставке 5.3 приведены критерии оценки тяжести заболевания в разных условиях, в т. ч. при отсутствии доступа к РОГК и бактериологическому тестированию.

*Вставлено:* Во вставке 5.3 приведены критерии назначения 4-месячной схемы лечения в различных условиях, в т. ч. при отсутствии доступа к РОГК и бактериологическому тестированию.

**Страницы 110–111, вставка 5.3**

Вставка 5.3 отредактирована следующим образом.

## **Вставка 5.3. Критерии назначения 4-месячной схемы лечения (2HRZ(E)/2HR) детям и подросткам в возрасте от 3 месяцев до 16 лет в различных условиях**

А. Детям и подросткам, прошедшим бактериологическое тестирование и РОГК, 4-месячная схема лечения назначается при выполнении трех перечисленных ниже критериев.

- Результаты РОГК, не противоречащие нетяжелому ТБ (РОГК желательно провести до начала лечения):
  - ТБ внутригрудных лимфатических узлов без существенного нарушения проходимости дыхательных путей;
  - ЛТБ, ограниченный одной долей легкого в отсутствие каверн и картины милиарного ТБ;
  - неосложненный экссудативный плеврит (без пневмоторакса и эмпиемы).
- Отрицательный, следовой, очень низкий или низкий результат анализа на ТБ с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra либо отрицательный результат мазка (если тест-системы Xpert MTB/RIF или Ultra недоступны).
- У ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации<sup>а</sup>.

Б. Если РОГК недоступна, то 4-месячная схема лечения может назначаться детям и подросткам при выполнении следующих критериев.

- Отрицательный, следовой, очень низкий или низкий результат анализа на ТБ с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra либо отрицательный результат мазка (если тест-системы Xpert MTB/RIF или Ultra недоступны); И у ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации;
- ИЛИ
- ТБ отдельного внегрудного (периферического) лимфатического узла в отсутствие других подтвержденных или подозреваемых внелегочных очагов болезни; И у ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации<sup>а</sup>.

В. В отсутствие бактериологического тестирования и РОГК 4-месячная схема лечения может назначаться *детям* при выполнении *одного из* следующих критериев:

- ТБ отдельного внегрудного (периферического) лимфатического узла в отсутствие других подтвержденных или подозреваемых внелегочных очагов болезни; И у ребенка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации;
- ИЛИ

→ у ребенка клинически диагностирован ТБ легких И наблюдаются легкие симптомы ТБ, не требующие госпитализации<sup>а</sup>.

<sup>а</sup> Под легкими симптомами, не требующими госпитализации, подразумевается состояние, характеризующееся:

- отсутствием признаков опасности или приоритетных симптомов, перечисленных в [таблице 4.5](#) в [подразделе 4.3.9.2](#);
- отсутствием асимметричного и стойкого свистящего дыхания;
- отсутствием симптомов ВЛТБ за исключением ТБ периферических лимфатических узлов;
- отсутствием любого из следующих факторов: ТОНП, дыхательная недостаточность, высокая температура тела (более 39°C), сильная бледность, беспокойство, раздражительность или вялость.

За детьми и подростками, начавшими лечение по 4-месячной схеме *без рентгенографии органов грудной клетки* необходимо вести ежемесячное последующее наблюдение:

- полное устранение симптомов в течение одного месяца после начала лечения;
- ожидается, что дети будут полностью выздоравливать, включая нормализацию нутритивного статуса (возвращение к состоянию до момента появления симптомов ТБ), после четырех месяцев лечения.

Лечение следует продолжать в общей сложности в течение 6 месяцев при отсутствии клинического эффекта (то есть набора массы тела и/или устранения симптомов ТБ) у детей и подростков после четырех месяцев терапии. Пациентов, у которых лечение не дало клинического эффекта, следует обследовать на ЛУ-ТБ и не связанные с ТБ заболевания (например, злокачественные новообразования или ВИЧ-обусловленные болезни легких), а также проверить на несоблюдение схемы лечения.

### Страница 111, строки 1–6

*Удалено:* Лечение следует продолжать в течение 6 месяцев или корректировать при отсутствии клинического эффекта (то есть набора массы тела и/или устранения симптомов ТБ) у детей и подростков после четырех месяцев терапии. Пациентов, у которых лечение не дало клинического эффекта, следует тщательно обследовать на ЛУ-ТБ и не связанные с ТБ заболевания (например, злокачественные новообразования или ВИЧ-обусловленные болезни легких), а также проверить на несоблюдение схемы лечения.

### Страница 281, таблица, столбец 11, ряд 5 (пиразинамид)

*Удалено:* 2 [табл.]

*Вставлено:* 2,5 [табл.]

### Страница 281, таблица, столбцы 5–10, ряд 7 (меропенем)

<i>Удалено:</i>	1 мл	2 мл	4 мл	6 мл	9 мл	11 мл
<i>Вставлено:</i>	1 мл 3 р/сут	2 мл 3 р/сут	4 мл 3 р/сут	6 мл 3 р/сут	9 мл 3 р/сут	11 мл 3 р/сут

### Страница 282, таблица, столбцы 5–12, ряд 5 (клавулановая кислота (как амоксициллин/клавуланат)

<i>Удалено:</i>	1,5 мл 2 р/сут	2 мл 2 р/сут	3 мл 2 р/сут	5 мл 2 р/сут	8 мл 2 р/сут	10 мл 2 р/сут	10 мл 2 р/сут	10 мл 2 р/сут
<i>Вставлено:</i>	1,5 мл 3 р/сут	2 мл 3 р/сут	3 мл 3 р/сут	5 мл 3 р/сут	8 мл 3 р/сут	10 мл 3 р/сут	10 мл 2 или 3 р/сут	10мл 2 или 3 р/сут

**Представленные исправления отражены в электронном файле.**

# Оглавление

Выражение признательности .....	VII
Сокращения и аббревиатуры.....	XI
Определения.....	XIII
<b>1. Введение.....</b>	<b>1</b>
1.1. Общие сведения.....	1
1.2. Дети и подростки как ключевая уязвимая группа населения.....	2
1.3. Обоснование и цели данного практического справочника.....	2
1.4. Предпочтения конечных пользователей относительно содержания и структуры настоящего практического справочника.....	3
1.5. Структура практического справочника.....	4
1.6. Целевая аудитория.....	5
<b>2. Скрининг на ТБ и расследование контактов.....</b>	<b>7</b>
2.1. Введение.....	7
2.2. Расследование контактов.....	9
2.3. Подходы к скринингу на ТБ у детей и подростков.....	22
2.4. Скрининг детей и подростков, живущих с ВИЧ.....	30
<b>3. Профилактика ТБ у детей и подростков.....</b>	<b>35</b>
3.1. Введение.....	35
3.2. Вакцинация БЦЖ.....	35
3.3. Профилактическое лечение ТБ.....	41
3.4. Профилактика инфицирования ТБ и инфекционный контроль.....	62
<b>4. Подходы к диагностике ТБ для детей и подростков.....</b>	<b>65</b>
4.1. Введение.....	65
4.2. Диагностика ТБ у детей и подростков.....	66
4.3. Подходы к диагностике: ЛТБ.....	67
4.4. Подходы к диагностике: ВЛТБ.....	95

4.5. Тяжесть заболевания.....	99
4.6. Подходы к диагностике: ЛУ-ТБ.....	99
<b>5. Лечение лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого легочного и внелегочного ТБ у детей и подростков.....</b>	<b>103</b>
5.1. Введение.....	103
5.2. Лечение лекарственно-чувствительного ТБ у детей и подростков.....	104
5.3. Лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину у детей и подростков.....	137
5.4. Практические указания по оценке и поддержанию здоровья у детей и подростков после лечения ТБ.....	158
<b>6. Модели ведения ТБ у детей и подростков.....</b>	<b>163</b>
6.1. Введение.....	163
6.2. Децентрализованные ориентированные на нужды и интересы семьи комплексные услуги в связи с ТБ.....	167
6.3. Участие частного сектора в оказании помощи детям и подросткам с ТБ.....	185
6.4. Дифференцированное оказание услуг при ТБ.....	191
6.5. ТБ и чрезвычайные ситуации в области здравоохранения.....	194
<b>7. Особые ситуации.....</b>	<b>199</b>
7.1. Ведение ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ.....	199
7.2. ТБ при беременности и ведение новорожденных, родившихся у матерей с ТБ.....	212
7.3. Паллиативная помощь детям и подросткам с ТБ.....	216
7.4. Оказание помощи подросткам с ТБ или риском ТБ.....	221
7.5. ТБ у детей с тяжелой острой пневмонией.....	227
7.6. Ведение детей с ТБ и нарушениями питания.....	230
<b>8. Библиография.....</b>	<b>237</b>
<b>Приложение 1. Избранные ресурсы по детскому и подростковому ТБ.....</b>	<b>251</b>
<b>Приложение 2. ТКП: введение, расшифровка и интерпретация результатов.....</b>	<b>254</b>
<b>Приложение 3. Методики забора образцов.....</b>	<b>258</b>
<b>Приложение 4. Стандартные операционные процедуры для методик забора образцов.....</b>	<b>261</b>
<b>Приложение 5. Алгоритмы принятия решений относительно лечения.....</b>	<b>269</b>
<b>Приложение 6. Дозировка лекарственных средств, используемых в схемах терапии МЛУ-ТБ, в зависимости от массы тела (менее 46 кг).....</b>	<b>278</b>
<b>Приложение 7. Обзор вариантов нейрокогнитивного и функционального тестирования по окончании лечения ТБМ.....</b>	<b>284</b>



# Выражение признательности

Над созданием настоящего практического справочника под началом Farai Mavhunga работали Sabine Verkuyl, Annemieke Brands, Kerri Viney и Tiziana Masini, а общее руководство осуществляла директор Глобальной программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом (ТБ) Tereza Kasaeva.

Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ с благодарностью отмечает вклад всех экспертов, участвовавших в разработке данного практического справочника. Если не указано иное, перечисленные ниже лица являются сотрудниками Глобальной программы ВОЗ по борьбе с ТБ.

**Глава 1** («Введение») подготовлена Annemieke Brands при участии Sabine Verkuyl, Kerri Viney и Tiziana Masini.

**Глава 2** («Скрининг на ТБ и расследование контактов») написана Annemieke Brands и Sabine Verkuyl при участии Saskia Den Boon, Dennis Falzon, Cecily Miller и Kerri Viney. Примеры опыта стран относительно внедрения методов расследования контактов с опорой на учреждения и местные сообщества предоставлены финансируемым ЮНИТЭЙД проектом Catalyzing Pediatric Tuberculosis Innovation (CaP-TB) [«Стимулирование инноваций в области лечения детского туберкулеза»] Фонда Элизабет Глейзер по борьбе со СПИДом у детей (EGPAF), Институтом исследований в области развития (IRD) и группой исследования CONTACT, организованного Epicentre.

**Глава 3** («Профилактика ТБ у детей и подростков») составлена Sabine Verkuyl при участии Annemieke Brands, Dennis Falzon, Avinash Kanchar и Kerri Viney.

Авторами **главы 4** («Методы диагностики ТБ у детей и подростков») выступили Bryan Vonasek (Бейлорский медицинский колледж, Висконсинский университет, Соединенные Штаты Америки) и Anna Maria Mandalakas (Бейлорский медицинский колледж, Детская больница штата Техас, США). Алгоритмы принятия решений относительно лечения разработаны Kenneth S. Gunasekera (факультет общественного здравоохранения Йельского университета, США) и James A. Seddon (Имперский колледж Лондона, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии; Стелленбосский университет, Южная Африка). Данные о получении аспирата из носоглотки предоставлены финансируемым ЮНИТЭЙД проектом TB-SPEED: Maryline Bonnet (Институт исследований в области развития, Франция), Laurence Borand (Институт Пастера в Камбодже, Камбоджа), Chishala Chabala (Клиническая больница при Университете Лусаки, Замбия), Guillaume Breton (SOLTHIS, Франция), Celso Khosa (Национальный институт здравоохранения, Мозамбик), Olivier Marcu и Joanna Orne-Gliemann (Университет Бордо, Франция), Raoul Moh (Программа PAC-CI, Университетская больница Трейшвиля, Кот-д'Ивуар), Juliet Mwanga Amupaire (Научно-технический университет Мбарары, Уганда), Jean-Voisin Taguebue (Фонд Шанталь Бийя, Камерун) и Eric Wobudeya (Национальная специализированная больница Мулаго (Уганда) и Университет Макерере – Университет Джона Хопкинса (Уганда)). Кроме того, в работу над этой главой внесли вклад Sabine Verkuyl, Kerri Viney, Annemieke Brands, Nazir Ismail, Алексей Коробицын, Charlie Nathanson и Lice Gonzalez Angulo.

В написании **главы 5** («Лечение лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого легочного и внелегочного ТБ у детей и подростков») участвовали следующие лица: Alexander W. Kay и Anna Maria Mandalakas (Бейлорский медицинский колледж, США) подготовили разделы о лекарственно-чувствительном ТБ; Anthony Garcia-Prats (Висконсинский университет (США) и Стелленбосский университет (Южная Африка)), Anneke C. Hesselink и H. Simon Schaaf

(Стелленбосский университет, Южная Африка), James A. Seddon (Имперский колледж Лондона (Соединенное Королевство) и Стелленбосский университет (Южная Африка) подготовили раздел о лечении лекарственно-устойчивого ТБ; Marieke M. van der Zalm, H. Simon Schaaf, Ronald van Toorn, Regan Solomons, Pierre Goussard, Mari Thiart, Karen Du Preez, Michaile G. Anthony, Graeme Hoddinott и Anneke C. Hesseling (Стелленбосский университет, Южная Африка) подготовили раздел о здоровье после лечения ТБ; Sabine Verkuijl, Kerri Viney, Annemieke Brands, Tiziana Masini, Fuad Mirzayev, Medea Gegia, Linh Nhat Nguyen и Samuel Schumacher.

**Глава 6** («Модели ведения ТБ у детей и подростков») подготовлена Moorine Sekkade (Национальная программа борьбы с ТБ и лепрой, Уганда) при участии Sabine Verkuijl, Annemieke Brands, Kerri Viney, Liana Oganezova, Dennis Falzon, Monica Diaz и Ernesto Jaramillo. Примеры опыта стран по использованию ориентированных на работу с семьями децентрализованных комплексных методов оказания услуг в связи с детским и подростковым ТБ предоставлены финансируемыми ЮНИТЭЙД проектами CaP-TB (штаб-квартира и страновые группы EGPAF CaP-TB, группа исследования EGPAF INPUT) и TB-Speed: Maryline Bonnet (Институт исследований в области развития, Франция), Laurence Borand (Институт Пастера в Камбодже, Камбоджа), Guillaume Breton (SOLTHIS, Франция), Celso Khosa (Национальный институт здравоохранения, Мозамбик), Olivier Marcy и Joanna Orne-Gliemann (Университет Бордо, Франция), Raoul Moh (Программа PAC-CI, Университетская больница Трейшвиля, Кот-д'Ивуар), Juliet Mwanga Amumpaire (Научно-технический университет Мбарары, Уганда), Jean-Voisin Taguebue (Фонд Шанталь Бийя, Камерун), и Eric Wobudeya (Национальная специализированная больница Мулаго (Уганда) и Университет Макерере – Университет Джона Хопкинса (Уганда)). Cus Tran и Brittany K. Moore (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США) предоставили примеры дифференцированного оказания услуг.

**Глава 7** («Особые ситуации») разработана Sabine Verkuijl при участии Martina Penazzato и Ivy Kasiriye (Глобальные программы ВОЗ по борьбе с ВИЧ, гепатитом и инфекциями, передающимися половым путем), Wilson Milton Were (Департамент ВОЗ по охране здоровья матерей, новорожденных, детей и подростков и вопросам старения), Marie-Charlotte Bouesseau, Elizabeth Gwyther и Anna Marie Ray (Департамент комплексных услуг здравоохранения ВОЗ), Julia Downing (Международная сеть паллиативной помощи детям, Соединенное Королевство), Ernesto Jaramillo, Annemieke Brands и Kerri Viney. Обзор влияния ТБ на благополучие подростков, проблем при оказании медицинской помощи и рекомендаций по ее оптимизации провели Silvia S. Chiang (медицинский факультет им. Уоррена Альперта, Брауновский университет и Больница Род-Айленда, США), Patricia Moscibrodzki (Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство) и Leslie A. Enane (медицинский факультет Индианского университета, США) при участии Margaux Amara, Meredith V. Brooks, Virginia Byron, Jennifer Furin (медицинский факультет Гарвардского университета, США), Sarah Bernays (Сиднейский университет, Австралия) и Лондонская школа гигиены и тропической медицины (Соединенное Королевство), Ярославы Бондаренко (Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина), Marcia Cortez Bellotti de Oliveria (Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Бразилия), Andrea T. Cruz (Бейлорский медицинский колледж, США), Hernan Del Castillo Barrientos (Национальный институт охраны здоровья детей (Бренья, Перу)), Anthony Enimil (Научно-технический университет имени Кваме Нкрумы и Клиническая больница имени Комфо Анокье, Гана), Vivian Faith (Сеть активистов по борьбе с ТБ в Кении, Кения), Gabriella Ferlazzo («Врачи без границ», Южная Африка), Rashida Abbas Ferrand (Больница Род-Айленда (США) и Институт исследований и профессиональной подготовки в области биомедицины (Зимбабве)), Graeme Hoddinott (Стелленбосский университет, Южная Африка), Petros Isaakidis («Врачи без границ», Южная Африка), Evgenia Karayeva (факультет общественного здравоохранения, Брауновский университет, США), Katharina Kranzer (Больница Род-Айленда (США) и Институт исследований и профессиональной подготовки в области биомедицины (Зимбабве)), Нота Mansoor («Врачи без границ», Индия), Ben J. Marais (Институт инфекционных болезней Мэри Башир и Сиднейский университет, Австралия), Lily Meyersohn (Больница Род-Айленда, США), Victoria Oliva Raporport (медицинский факультет им. Уоррена Альперта, Брауновский университет, США), Erika Mohr-Holland («Врачи без границ», Южная Африка), Anh Phuong Nguyen

(Вьетнамская ассоциация пациентов с ТБ (Ханой, Вьетнам)), Joshua Ochieng Oliyo (Комитет молодежных консультантов Африки, Кения), Clemax Couto Sant'Anna (Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Бразилия), Saming'o Saruni (Лютеранская больница Хейдома, Объединенная Республика Танзания), Susan M. Sawyer (Королевская детская больница, Научно-исследовательский институт педиатрии имени Руперта Мердока и Мельбурнский университет, Австралия), H. Simon Schaaf (Стелленбосский университет, Южная Африка), James A. Seddon (Имперский колледж Лондона (Соединенное Королевство) и Стелленбосский университет (Южная Африка)), Sangeeta Sharma (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Индия), Алена Скрахина (Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь), Jeffrey R. Starke (Бейлорский медицинский колледж, США), Tania A. Thomas (Виргинский университет, США), Rina Triasih (Университет Гаджа Мада и Больница Сарджито, Индонезия), Bazarragchaа Tsogt (Монгольская коалиция по борьбе с туберкулезом, Монголия), Henry Welch (Бейлорский медицинский колледж (США) и Университет Папуа – Новой Гвинеи (Папуа – Новая Гвинея)) и Olga Zvonareva (Маастрихтский университет, Нидерланды (Королевство)). Результаты профинансированного ЮНИТЭЙД исследования пневмонии TB-Speed были предоставлены Maryline Bonnet (Институт исследований в области развития, Франция), Laurence Borand (Институт Пастера, Камбоджа), Chishala Chabala (Университет Замбии, Замбия), Celso Khosa (Национальный институт здравоохранения, Мозамбик), Olivier Marcu (Университет Бордо, Франция), Raoul Moh (Программа PAC-CI, Университетская больница Трейшвиля, Кот-д'Ивуар), Juliet Mwanga Amumpaire (Научно-технический университет Мбарары, Уганда), Jean-Voisin Taguebue (Фонд Шанталь Бийя, Камерун) и Eric Wobudeya (Национальная специализированная больница Мулаго (Уганда) и Университет Макерепе – Университет Джона Хопкинса (Уганда)).

Глобальная программа по борьбе с ТБ также выражает благодарность следующим лицам: Ben Marais (Сиднейский университет, Австралия) за подготовительную работу по классификации внутригрудного ТБ у детей; Elin Svensson (Медицинский центр при Университете Неймегена имени святого Радбода Утрехтского (Нидерланды (Королевство)) и Упсальский университет (Швеция)) – за подготовительную работу по дозировкам бедаквилина и деламанида; а также Kelly Dooley (Университет Джона Хопкинса, США), Paolo Denti и Roeland Wasmann (Кейптаунский университет, Южная Африка) – за подготовительную работу по дозировкам при сокращенной интенсивной схеме лечения туберкулезного менингита. Кроме того, благодарность выражается Paolo Denti и Roeland Wasmann за работу по обновлению приведенной в приложении 6 таблицы с данными о дозировании препаратов второго ряда, которые используются в схемах терапии ТБ с множественной лекарственной устойчивостью.

В состав группы внешних рецензентов вошли Jeffrey P. Acaba (APCASO, Таиланд), Farhana Amanullah (Больница Инда, Пакистан), Martina Casenghi (Фонд Элизабет Глейзер по борьбе со СПИДом у детей, Швейцария), Charlotte Colvin (Агентство США по международному развитию, США), Fernanda Dockhorn Costa (Министерство здравоохранения, Бразилия), Anne Detjen (Детский фонд Организации Объединенных Наций, США), Jennifer Furin (медицинский факультет Гарвардского университета, США), Christopher Gilpin (Международная организация по миграции, Швейцария), Stephen Graham (Мельбурнский университет, Австралия), Anneke C. Hesselting (Стелленбосский университет, Южная Африка), Evaline Kibuchi (Консорциум НПО Кении по СПИДУ, Кения), Blessi Kumar (Глобальная коалиция активистов в сфере ТБ, Индия), Ben Marais (Сиднейский университет, Австралия), Olivier Marcu (Университет Бордо, Франция), Lindsay McKenna (группа «Действенное лечение», США), Lisa Obimbo (Университет Найроби, Кения), Anna Scardigli (Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария), James A. Seddon (Имперский колледж Лондона (Соединенное Королевство) и Стелленбосский университет (Южная Африка)), Moorine Sekadde (Национальная программа борьбы с ТБ и лепрой, Уганда), Алена Скрахина (Национальная программа борьбы с ТБ, Беларусь) и Rina Triasih (Больница Сарджито, Индонезия).

Написание, художественное оформление и верстка настоящего практического справочника стали возможны благодаря финансированию, предоставленному ЮНИТЭЙД, Агентством США по международному развитию и Центрами по контролю и профилактике заболеваний США.



# Сокращения и аббревиатуры

<b>АЛТ</b>	аланинаминотрансфераза
<b>амоксиклав</b>	амоксициллин с клавулановой кислотой (также известен как ко-амоксиклав)
<b>АНГ</b>	аспират из носоглотки
<b>АРТ</b>	антиретровирусная терапия
<b>АСТ</b>	аспартатаминотрансфераза
<b>БЦЖ</b>	бацилла Кальметта-Герена
<b>ВИЧ</b>	вирус иммунодефицита человека
<b>ВЛТБ</b>	внелегочный туберкулез
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ВСВИ</b>	воспалительный синдром восстановления иммунитета
<b>ДИ</b>	доверительный интервал
<b>ДОУ</b>	дифференцированное оказание услуг
<b>ИББНД</b>	интегрированное ведение болезней новорожденных и других детей
<b>ИББДВ</b>	интегрированное ведение болезней детского возраста
<b>ИП</b>	ингибитор протеазы
<b>КМБТ</b>	комплекс микобактерий туберкулеза
<b>КПФД</b>	комбинированные препараты с фиксированными дозами
<b>ЛТБ</b>	легочный туберкулез
<b>ЛУ-ТБ</b>	лекарственно-устойчивый туберкулез
<b>МАНК</b>	метод амплификации нуклеиновых кислот
<b>МЛУ-ТБ</b>	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
<b>мРВД</b>	молекулярный рекомендованный ВОЗ диагностический экспресс-тест
<b>ВкВ</b>	показатель «вес к возрасту»
<b>НИОТ</b>	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
<b>НПТ</b>	национальная программа борьбы с туберкулезом
<b>ОМР</b>	общинный медицинский работник
<b>ПЛТ</b>	профилактическое лечение туберкулеза
<b>ПМСП</b>	первичная медико-санитарная помощь
<b>ПТИ</b>	профилактическая терапия изониазидом
<b>ПТК</b>	профилактическая терапия ко-тримоксазолом
<b>РОГК</b>	рентгенография органов грудной клетки
<b>РУ-ТБ</b>	рифампицин-устойчивый туберкулез
<b>СМЖ</b>	спинномозговая жидкость
<b>СОШ</b>	скорректированное отношение шансов

<b>СПИД</b>	синдром приобретенного иммунодефицита
<b>СРБ</b>	С-реактивный белок
<b>ТБ</b>	туберкулез
<b>ТБМ</b>	туберкулезный менингит
<b>ТЕ</b>	туберкулиновая единица
<b>ТКП</b>	туберкулиновая кожная проба
<b>ТЛЧ</b>	тестирование на лекарственную чувствительность
<b>ТОНП</b>	тяжелое острое нарушение питания
<b>ЦНС</b>	центральная нервная система
<b>ШЛУ-ТБ</b>	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
<b>ЭКГ</b>	электрокардиограмма
<b>АВС</b>	абакавир
<b>AZT</b>	зидовудин
<b>CaP-TB</b>	проект «Стимулирование инноваций в области лечения детского туберкулеза» [Catalyzing Pediatric Tuberculosis Innovation]
<b>CONTACT</b>	исследование «Меры по активному отслеживанию контактов больных туберкулезом и профилактической терапии на уровне сообществ» [Community Intervention for Tuberculosis Active Contact Tracing and Preventive Therapy]
<b>COVID-19</b>	коронавирусное заболевание 2019 г.
<b>DTG</b>	долутегравир
<b>ETAT</b>	неотложная сортировочная оценка и лечение [Emergency Triage Assessment and Treatment]
<b>GDF</b>	Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами Партнерства «Остановить ТБ» [Stop TB Partnership Global Drug Facility]
<b>IGRA</b>	анализ высвобождения гамма-интерферона Т-лимфоцитами [interferon-gamma release assay]
<b>LF-LAM</b>	иммунохроматографический тест на липоарабиноманнан [lateral flow lipoarabinomannan assay]
<b>LPA</b>	анализ олигонуклеотидными зондами [line probe assay]
<b>LPV/r</b>	лопинавир/ритонавир
<b>NVP</b>	невирапин
<b>PAS</b>	пара-аминосалициловая кислота
<b>PI/r</b>	ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром
<b>PPD</b>	туберкулин, очищенный белковый дериват
<b>RAL</b>	ралтегравир
<b>RTV (или r)</b>	ритонавир
<b>SOS</b>	методика обработки образцов стула (простая одноэтапная обработка) [Simple One-step]
<b>TAF</b>	тенофовира алафенамид
<b>TDF</b>	тенофовира дизопроксила fumarat
<b>W4SS</b>	рекомендуемый ВОЗ скрининг четырех клинических симптомов туберкулеза [WHO-recommended four-symptom screen]

# Определения

Если не оговорено иное, то нижеперечисленные определения относятся исключительно к терминам, которые используются в настоящем справочнике. В ином контексте значение данных терминов может быть другим.

**Активное выявление случаев (ТБ)** – скрининг и тестирование на уровне сообществ по инициативе медицинских учреждений, проводимые с помощью мобильных бригад, часто с использованием мобильных рентгеновских установок и молекулярных быстрых диагностических тестов. Этот термин иногда используется в качестве синонима «систематического скрининга».

**Амбулаторное учреждение** – лечебно-профилактическое учреждение, в котором пациенты проходят диагностику и получают лечение и уход, но не остаются на ночь (например, амбулатория или диспансер).

**Анализ высвобождения гамма-интерферона Т-лимфоцитами (IGRA)** – анализ крови, служащий для определения наличия инфекции *Mycobacterium tuberculosis* путем измерения иммунного ответа организма на микобактерии ТБ

**Бактериологически подтвержденный ТБ** – ТБ, диагностированный на основании положительного результата анализа образца биологического материала с помощью одобренного ВОЗ экспресс-теста, например Xpert® MTB/RIF или иммунохроматографического теста мочи на липоарабиноманнан (LF-LAM), методом микроскопии или методом посева мазка.

**Внелегочный ТБ (ВЛТБ) (классификация)** – любой бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный случай ТБ с локализацией процесса не в легких, а в других органах (таких, например, как плевра, периферические лимфатические узлы, органы брюшной полости, мочеполовой тракт, кожа, суставы и кости, оболочки головного мозга)<sup>1</sup>.

**Возрастные группы.** Если в тексте не оговорено иное, используемые в данном справочнике термины определяются следующим образом.

- Младенец – лицо в возрасте до одного года (12 месяцев).
  - Ребенок – лицо в возрасте до 10 лет.
  - Ребенок младшего возраста – лицо в возрасте до пяти лет.
- Подросток – лицо в возрасте 10–19 лет (включительно).
  - Подросток младшего возраста – лицо в возрасте 10–14 лет.
  - Подросток старшего возраста – лицо в возрасте 15–19 лет.
- Взрослый – лицо в возрасте 20 лет и более.

**Дефицит массы тела.** У подростков это обычно соответствует индексу массы тела менее 18,5, а у детей младше 10 лет – показателю «вес к возрасту», составляющему менее –2 стандартных отклонений по шкале z-оценки.

**Децентрализация** – в зависимости от того, какой стандарт используется в рамках исследований в качестве элемента сравнения, этот процесс может предусматривать предоставление услуг в связи с ТБ у детей и подростков, обеспечение доступа к таким услугам либо потенциала таких услуг на более низком уровне системы здравоохранения, чем самый низкий уровень,

<sup>1</sup> Согласно результатам консультации экспертов ВОЗ в сентябре 2021 г., ТБ внутригрудных лимфатических узлов у детей в настоящее время классифицируется как ЛТБ.

на котором они предоставляются в плановом порядке в настоящее время. В большинстве случаев децентрализация проводится на уровне районных больниц (специализированных больниц первого уровня) и/или учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), и/или сообществ. К вмешательствам, применяемым в рамках децентрализации, относятся наращивание кадрового потенциала медицинских работников различного профиля, расширение доступа к диагностическим услугам, обеспечение наличия противотуберкулезных препаратов для детей и подростков, а также последующее наблюдение за подростками и детьми, страдающими ТБ или получающими профилактическое лечение против ТБ.

**Индексный случай ТБ (индексный пациент с ТБ)** – первоначально выявленный новый или повторный случай ТБ у человека любого возраста в конкретном месте его проживания или других сопоставимых условиях, где существует риск заражения для других людей. Индексный случай (пациент) – это лицо, в отношении которого проводится отслеживание контактов, хотя этот человек может и не быть источником инфекции.

**Источник инфекции** – лицо с заболеванием ТБ, заразившее других лиц в новых условиях. Источником может выступать индексный пациент или другое лицо, личность которого не удалось установить.

**Количество лиц, подлежащих скринингу** – количество лиц, которым необходимо пройти скрининг, чтобы выявить один случай ТБ.

**Комплексная помощь, ориентированная на нужды и интересы семьи.** Модели помощи, ориентированные на семью – это наборы мер вмешательства, состав которых определяется на основе потребностей, ценностей и предпочтений ребенка или подростка и членов его семьи или осуществляющего уход лица. К таковым может относиться санитарное просвещение, распространение информации, материальная или психологическая поддержка. Комплексные услуги – это совокупность подходов, направленных на укрепление сотрудничества, повышение скоординированности, интеграцию и обеспечение единообразия услуг в связи с ТБ у детей и подростков с другими программами и услугами в области педиатрии. К таковым относится, например, объединение моделей оказания помощи для скрининга, профилактики, диагностики и лечения ТБ с другими имеющимися платформами оказания услуг в области материнского и детского здоровья (например, дородового ухода, интегрированного ведения случаев на уровне местных сообществ, интегрированного ведения болезней детского возраста (ИББДВ)) и других смежных услуг (например, связанных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), питанием или иммунизацией). Другими примерами могут служить обследование детей и подростков с распространенными сопутствующими заболеваниями (например, менингитом, нарушением питания, хроническими болезнями легких, диабетом, ВИЧ) на наличие ТБ, а также стратегии охраны здоровья на уровне сообществ, предусматривающие учет вопросов профилактики, скрининга и выявления случаев детского и подросткового ТБ, а также осведомленности и просвещения в соответствующей области при разработке учебных мероприятий и организации обслуживания.

**Комплексный алгоритм принятия решений относительно лечения** – блок-схема, позволяющая на основании фактических данных вынести балльную оценку микробиологическим, клиническим и рентгенологическим характеристикам, по результатам которой врачи могут принимать решения относительно назначения противотуберкулезной терапии детям.

**Контакт** – любое лицо, находившееся в контакте с больным ТБ.

**Контакт в пределах домохозяйства** – нахождение в общем замкнутом жилом пространстве с индексным пациентом в течение одной и более ночей или регулярный/длительный контакт с индексным пациентом в дневное время в течение трех месяцев до начала текущего лечения.

**Легочный ТБ (ЛТБ) (классификация)** – любой случай ТБ с бактериологическим подтверждением или с клинически установленным диагнозом с поражением легочной паренхимы или трахеобронхиального дерева, в том числе ТБ внутригрудных лимфатических



узлов (медиастинальных и/или хиллярных), без рентгенологически выявленной патологии в легких<sup>2</sup>. Милиарный ТБ классифицируется как ЛТБ, поскольку при этой форме заболевания поражения локализуются в легких. Больной, страдающий одновременно легочным и внелегочным ТБ, должен быть классифицирован как пациент с ЛТБ.

**Люди, употребляющие наркотики** – люди, вовлеченные во вредное или опасное потребление психоактивных веществ, оказывающих негативное влияние на их здоровье, общественную жизнь, ресурсы и правовое положение.

**Модель предоставления дифференцированной медицинской помощи людям, живущим с ВИЧ** – подход, ориентированный на нужды и интересы людей и направленный на упрощение каждого из этапов в каскаде оказания медицинской помощи в связи с ВИЧ для максимального учета потребностей людей, живущих с ВИЧ, и снижения необоснованной нагрузки на систему здравоохранения.

**Нежелательная реакция** – любое неблагоприятное медицинское явление, которое может наблюдаться у пациента с ТБ во время лечения фармацевтическим препаратом, но необязательно является следствием такого лечения.

**Нетяжелый ЛТБ (используется при определении продолжительности лечения лекарственно-чувствительного ТБ)** – ТБ внутригрудных лимфатических узлов без нарушения проходимости дыхательных путей; неосложненный туберкулезный экссудативный плеврит или олигобациллярное некавернозное заболевание, ограниченное одной долей легкого, при отсутствии картины милиарной диссеминации.

**Новый случай** – впервые зарегистрированный эпизод ТБ у пациента, никогда ранее не получавшего противотуберкулезной терапии или принимавшего противотуберкулезные препараты менее одного месяца.

**Обширный (или тяжелый) ЛТБ** – наличие двусторонних полостей распада или обширных паренхиматозных повреждений, выявляемых при рентгенографии органов грудной клетки (РОГК). У детей в возрасте до 15 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких на РОГК.

**Операционные исследования или исследования внедрения.** В контексте настоящего документа – прикладные исследования, направленные на формирование основной доказательной базы, которая будет использоваться для эффективного, устойчивого и надежного применения вмешательств в системе здравоохранения в целях улучшения здоровья или результатов лечения пациентов. Подобные исследования направлены на устранение информационных пробелов в отношении эффективности, действенности и существующих практик лечения, что позволяет добиться наибольших успехов в борьбе с болезнями<sup>3</sup>. Кроме того, операционные исследования предоставляют лицам, принимающим решения, информацию, позволяющую повысить эффективность программ в области здравоохранения<sup>4</sup>.

**Пассивное выявление случаев ТБ** – путь к диагностике ТБ по инициативе пациента (выявление по обращаемости), элементами которого являются: человек с ТБ, у которого наблюдаются симптомы, которые он или она считает серьезными; лицо, имеющее доступ к медицинским услугам и самостоятельно обращающееся в соответствующее медицинское учреждение; работник здравоохранения, правильно оценивающий, соответствует ли данное лицо критериям для предположительного диагноза «туберкулез»; а также успешное использование

<sup>2</sup> По результатам Консультации экспертов ВОЗ в сентябре 2021 г., ТБ внутригрудных лимфатических узлов в настоящее время классифицируется у детей как ЛТБ.

<sup>3</sup> Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2007 (<https://www.medbox.org/pdf/5e148832db60a2044c2d1d88>, accessed 11 March 2022).

<sup>4</sup> Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting. Geneva: World Health Organization; 2003 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO\\_RHR\\_02.18.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO_RHR_02.18.pdf?sequence=1&isAllowed=y), accessed 11 March 2022).

диагностического алгоритма с достаточной чувствительностью и специфичностью для постановки диагноза «туберкулез».

**Поздняя стадия ВИЧ-инфекции** – для взрослых, подростков и детей старше пяти лет определяется как количество CD4 менее 200 клеток/мм<sup>3</sup>, или проявления клинической стадии 3 или 4 по классификации ВОЗ при поступлении для оказания медико-санитарной помощи. Все дети младше пяти лет, живущие с ВИЧ на момент поступления, должны считаться лицами с поздней стадией ВИЧ-инфекции.

**Предположительный случай ТБ** – обратившееся за медицинской помощью лицо с симптомами, указывающими на ТБ.

**Приверженность** – степень соответствия между поведением человека (например, при приеме лекарств, следовании определенной диете, изменении образа жизни) и рекомендациями поставщика медицинских услуг, с которыми он ранее выразил согласие.

**Программное ведение профилактического лечения ТБ** – полный комплекс мер, принимаемых государственными и частными медицинскими учреждениями и сообществами в целях предоставления профилактического лечения ТБ людям, которые в нем нуждаются.

**Профилактическое лечение ТБ (ПЛТ)** – лечение, предлагаемое людям, которые подвержены риску развития заболевания ТБ, с целью снижения этого риска. Другие возможные названия – «лечение туберкулезной инфекции» или «профилактическая терапия ТБ».

**Ранее лечившийся пациент** – пациент, в прошлом принимавший противотуберкулезные препараты на протяжении 1 месяца или дольше. В отношении ранее лечившихся пациентов мог применяться режим препаратов первого ряда для лекарственно-чувствительного ТБ или режим препаратов второго ряда для лекарственно-устойчивых форм.

**Расследование контактов** – систематическое выявление лиц, в том числе детей и подростков, с ранее недиагностированным заболеванием ТБ и ТБ инфекцией среди тех, кто контактировал с индексным пациентом с ТБ в пределах одного домохозяйства и в других схожих условиях, в которых происходит передача инфекции. Данный процесс предусматривает выявление, клиническую оценку и/или тестирование, а также проведение необходимой противотуберкулезной терапии (для лиц с подтвержденным ТБ) или профилактического лечения ТБ (для лиц, у которых не было диагностировано заболевание ТБ).

**Результаты лечения и рецидив** – категории результатов лечения, используемые в настоящем практическом справочнике, и термин «рецидив» применяются в соответствии с определениями, согласованными для использования в программах борьбы с ТБ, если не указано иное<sup>5 6</sup>.

**Рифампицин-устойчивый ТБ (РУ-ТБ)** – ТБ, вызванный устойчивыми к рифампицину штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Эти штаммы могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду (в последнем случае речь идет о МЛУ-ТБ) либо устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам первого или второго ряда. В настоящем практическом справочнике и других документах случаи МЛУ-ТБ и РУ-ТБ часто объединяются под названием МЛУ/РУ-ТБ, для борьбы с которым могут применяться режимы лечения МЛУ-ТБ.

**Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый ТБ** – ТБ, вызванный устойчивыми к изониазиду и чувствительными к рифампицину штаммами *Mycobacterium tuberculosis*.

<sup>5</sup> Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (ВНО/ НТМ/ТВ/2013.2; [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789244505342\\_rus.pdf?sequence=10&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789244505342_rus.pdf?sequence=10&isAllowed=y), по состоянию на 11 марта 2022 г.).

<sup>6</sup> Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340284>, accessed 11 March 2022)..

**Серьезная нежелательная реакция** – нежелательная реакция, которая приводит к смерти или ситуации угрозы для жизни, госпитализации или продлению госпитализации, стойкой или тяжелой инвалидности либо появлению врожденной аномалии. Под это понятие подпадают также серьезные нежелательные реакции, которые не приводят незамедлительно к одному из вышеперечисленных исходов, однако требуют вмешательств для предупреждения их наступления. При возникновении серьезной нежелательной реакции могут потребоваться кардинальные вмешательства, например прекращение приема препарата, который предположительно стал причиной такой реакции.

**Система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE, G [Grading] – градация, R [Recommendations] – рекомендации, A [Assessment] – оценка, D [Development] – разработка, E [Evaluation] – изучение)** – система оценки качества фактических данных и настоятельности рекомендаций. Данный подход является явно сформулированным, всесторонним, прозрачным и ориентированным на практическое применение<sup>7</sup>.

**Систематический скрининг на ТБ** – систематическое выявление лиц, подверженных риску заражения ТБ, в заранее определенной целевой группе населения путем оценки симптомов и проведения анализов, медицинских осмотров и иных процедур, которые могут быть выполнены в сжатые сроки. В случае положительных результатов скрининга требуется постановка диагноза с использованием одного или нескольких диагностических тестов и дополнительного клинического обследования. Этот термин иногда используется в качестве синонима «активное выявление случаев ТБ». Его следует отличать от термина «тестирование на туберкулезную инфекцию» (с помощью кожной пробы на ТБ или анализа, основанного на высвобождении гамма-интерферона).

**Стационар** – лечебно-профилактическое учреждение, где поступающие пациенты получают койко-место на время диагностики, лечения и ухода и остаются как минимум на одну ночь.

**Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)** – тестирование *in vitro* с использованием молекулярных генотипических методов для обнаружения мутаций, вызывающих устойчивость к препарату, или с использованием фенотипических методов для определения чувствительности к препарату<sup>8</sup>.

**Туберкулез (ТБ)** – патологическое состояние, вызванное *Mycobacterium tuberculosis*. В настоящем практическом справочнике оно часто именуется «заболевание ТБ», чтобы подчеркнуть различие между ним и латентной туберкулезной инфекцией (ТБ инфекцией).

**Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)** – ТБ, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивыми по крайней мере к рифампицину и изониазиду одновременно.

**Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ)**<sup>9</sup>

- Пред-ШЛУ-ТБ – это ТБ, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, которые соответствуют определению МЛУ-ТБ или РУ-ТБ, и в то же время устойчивы к любому из фторхинолонов<sup>10</sup>.

<sup>7</sup> GRADE – это прозрачный механизм разработки и представления сводок по имеющимся фактическим данным. С его помощью становится возможной систематическая выработка рекомендаций относительно клинической практики и практики общественного здравоохранения. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924.

<sup>8</sup> Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712>, accessed 11 March 2022).

<sup>9</sup> Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultation-on-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, accessed 11 March 2022).

<sup>10</sup> Левофлоксацин и моксифлоксацин относятся к фторхинолонам, в настоящее время рекомендованным ВОЗ для включения в более краткие и более длительные схемы лечения.

- ШЛУ-ТБ – это ТБ, вызванный штаммами *M. tuberculosis*, которые соответствуют определению МЛУ/РУ-ТБ, и в то же время устойчивы к любому из фторхинолонов и хотя бы еще одному препарату группы А<sup>11</sup>.

**Туберкулезная инфекция** – состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений заболевания ТБ. Оно именуется «ТБ инфекцией», чтобы провести различие с «заболеванием ТБ». «Золотого стандарта» диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*, не существует. У большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов ТБ, но есть риск развития заболевания ТБ. Термин «ТБ инфекция» пришел на смену термину «латентная ТБ инфекция».

**Туберкулиновая кожная проба (ТКП)** – внутрикожная инъекция комбинации антигенов микобактерий, вызывающей иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа), проявляющийся в виде уплотнения, диаметр которого можно измерить в миллиметрах. ТКП используется для диагностики ТБ инфекции.

**Тяжелая пневмония** – кашель или затрудненное дыхание в сочетании по крайней мере с одним из следующих признаков:

- центральный цианоз или сатурация крови кислородом < 90% по данным пульсоксиметрии;
- тяжелая дыхательная недостаточность (например, стонущее дыхание, раздувание ноздрей, выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки);
- симптомы пневмонии в сочетании с одним или несколькими общими признаками опасности (неспособность сосать грудь или пить, стойкая рвота, вялость или отсутствие сознания, судороги, свистящее дыхание в спокойном состоянии, тяжелое нарушение питания)<sup>8</sup>.

**Тяжелое острое нарушение питания (ТОНП)** – наличие отека обеих стоп или тяжелого истощения (показатель «вес к росту» или «вес к длине тела» менее –3 стандартных отклонений/баллов по шкале z-оценки или окружность середины плеча < 115 мм)<sup>12</sup>.

**Тяжелый ВЛТБ** – наличие милиарного (диссеминированного) ТБ или ТБМ. У детей и подростков в возрасте до 15 лет тяжелыми считаются внелегочные формы заболевания, отличные от лимфаденопатии (поражение периферических узлов или изолированных тканей средостения без компрессии).

**Условия с высоким уровнем распространения ТБ** – условия, для которых характерны высокая доля лиц с невыявленным или недиагностированным заболеванием ТБ или наличие контагиозных больных ТБ и высокого риска передачи инфекции. Больные ТБ особенно контагиозны при полном отсутствии лечения или при проведении ненадлежащей терапии. Риск передачи инфекции возрастает при проведении процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей, и в присутствии лиц, восприимчивых к инфекции.

**Фоновая распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ и ТБ** – условия, для которых характерны высокая доля лиц с невыявленным или недиагностированным заболеванием ТБ или наличие контагиозных больных ТБ и высокого риска передачи инфекции. Больные ТБ особенно контагиозны при полном отсутствии лечения или при проведении ненадлежащей терапии. Риск передачи инфекции возрастает при проведении процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей, и в присутствии лиц, восприимчивых к инфекции.

<sup>11</sup> К средствам группы А в настоящее время относятся левофлоксацин или моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид; таким образом, ШЛУ-ТБ представляет собой МЛУ/РУ-ТБ, устойчивый к одному из фторхинолонов и либо к бедаквилину, либо к линезолиду (либо к обоим препаратам). В будущем список лекарственных средств группы А может измениться. Таким образом, использование термина «группа А» в настоящем документе оправдано и может быть использовано для обозначения любых препаратов группы А в будущем.

<sup>12</sup> Карманный справочник. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных болезней детского возраста. 2-е издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789244548370\\_rus.pdf?sequence=7](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789244548370_rus.pdf?sequence=7), по состоянию на 27 сентября 2021 г.).

# 1. Введение

## 1.1. Общие сведения

Туберкулез (ТБ) – это поддающееся профилактике и излечимое заболевание, которое тем не менее продолжает оказывать отрицательное влияние на жизнь и развитие миллионов детей и подростков. На детей и подростков младше 15 лет приходится приблизительно 11% от общего числа случаев ТБ в мире. Таким образом, ТБ ежегодно заболевает 1,1 миллиона детей и подростков младше 15 лет (1).

Национальные программы борьбы с ТБ (НПТ) не обеспечивают уведомление и о половине случаев в упомянутых возрастных группах; такие случаи очень часто выявляются не полностью: диагноз либо не ставится, либо не включается в отчетность. Масштабы подобного недовыявления особенно велики в отношении детей до пяти лет. Это обусловлено в том числе сложностью забора образцов и бактериологического подтверждения ТБ у детей младшего возраста в силу олигобациллярной природы ТБ в этой возрастной группе, а также отсутствием высокочувствительных тестов для применения в месте оказания медицинской помощи. Дети и подростки обычно получают доступ к системе здравоохранения посредством служб ПМСП или медицинской педиатрической помощи, потенциал которых в области выявления предположительных случаев ТБ и обеспечения доступности диагностических услуг ограничен. Помимо неполного выявления случаев, остро стоит еще одна проблема: в 2020 г. лишь треть контактов из числа детей младше пяти лет, соответствовавших критериям для ПЛТ, фактически его получила (1).

ТБ распространен и среди подростков, особенно старшего возраста, то есть среди лиц 15–19 лет; согласно оценкам, у представителей данной возрастной группы во всем мире фиксируется полмиллиона случаев (2). ТБ сильно сказывается на здоровье и благополучии подростков. В отличие от детей младшего возраста, подростки являются важной группой риска распространения инфекции в силу контагиозности заболевания и их высокой социальной мобильности.

Настоящий практический справочник публикуется параллельно с документом WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 5. Ведение туберкулеза у детей и подростков] (3), в котором приведены наиболее актуальные основанные на фактических данных рекомендации относительно профилактики и ведения ТБ у детей и подростков.

В эпидемиологической статистике под детьми традиционно понимаются лица младше 15 лет, однако в упомянутом сводном руководстве и настоящем практическом справочнике используются следующие определения рассматриваемых возрастных групп:

- ребенок – это лицо младше 10 лет;
- подросток – это лицо в возрасте 10–19 лет (включительно).

## 1.2. Дети и подростки как ключевая уязвимая группа населения

ТБ могут заболеть дети любого возраста, но чаще всего это происходит в возрасте от одного года до четырех лет в условиях высокого бремени ТБ. Если у ребенка развивается заболевание ТБ, то обычно это происходит в течение года после инфицирования ТБ. Возникновение ТБ у детей – признак передачи *Mycobacterium tuberculosis* на уровне сообществ в недавнем прошлом или в настоящее время (4).

Младенцы и дети младшего возраста, особенно до двух лет, подвержены более высокому риску развития диссеминированной формы заболевания и ТБМ, что сопряжено с высокой заболеваемостью и смертностью (4). У подростков с ТБ обычно наблюдается контагиозное заболевание ТБ, типичное также для взрослых (например, с полостями распада на РОГК и бактериологическим подтверждением заболевания) (5). Кроме того, подростки являются особо уязвимой группой и сталкиваются со значительными психосоциальными трудностями, в связи с чем необходимо тщательно учитывать растущую степень их самостоятельности, особенности поддержки приверженности лечению, а также содействия в переходе от детской системы медико-санитарной помощи ко взрослой (5, 6).

## 1.3. Обоснование необходимости и цели данного практического справочника

Цель настоящего справочника – предоставить практические указания относительно внедрения стратегических рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и ведению ТБ у детей и подростков в рамках программного подхода и на различных уровнях системы здравоохранения.

Он призван служить доказательной базой для разработки или пересмотра национальных мер политики и сопутствующих инструкций по внедрению (например, справочников или стандартных операционных процедур), которые касаются ведения ТБ у детей и подростков. Кроме того, настоящий справочник поможет странам надлежащим образом планировать охват населения принимаемыми мерами, чтобы лучше удовлетворять специфические потребности детей и подростков, страдающих ТБ или подверженных риску его возникновения. Его можно использовать в деятельности страновых инициатив по наращиванию потенциала руководителей программ на национальном и субнациональном уровне, а также медицинских работников на всех уровнях системы здравоохранения.

Желаемый конечный полезный эффект нормативных рекомендаций ВОЗ по ведению ТБ у детей и подростков – это снижение бремени заболеваемости ТБ и смертности от него среди детей и подростков в соответствии с целями стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ (7), Целью 3 в области устойчивого развития Организации Объединенных Наций (8) и Политической декларацией заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по борьбе с ТБ (9). На упомянутом заседании высокого уровня главы государств обязались успешно излечить от ТБ в 2018–2020 гг. 3,5 миллиона детей и подростков младше 15 лет и 115 тыс. детей и подростков младшего возраста с ЛУ-ТБ, а также обеспечить ПЛТ как минимум 30 миллионов человек, в том числе 4 миллиона детей младше пяти лет, 20 миллионов прочих контактов в пределах домохозяйств и 6 миллионов человек (включая детей и подростков), живущих с ВИЧ (9). Для достижения этих целей необходимы участие представителей различных секторов, активная деятельность и обеспечение подотчетности.

## 1.4. Предпочтения конечных пользователей относительно содержания и структуры настоящего практического справочника

При подготовке к разработке сводного руководства и практического справочника ВОЗ по ведению ТБ у детей и подростков среди конечных пользователей был проведен опрос, позволивший достичь следующих целей:

- собрать информацию о мнениях по поводу того, какие факторы препятствуют и способствуют внедрению рекомендаций ВОЗ относительно ведения ТБ у детей и подростков;
- изучить предпочтения респондентов относительно содержания и структуры настоящего практического справочника;
- получить фактические данные, исходя из которых будут вырабатываться подходы к распространению.

Среди респондентов (N = 182) были сотрудники НПТ, учреждений Организации Объединенных Наций и технических организаций, а также небольшое число работников национальных программ борьбы с ВИЧ, программ в области питания, охраны материнского, детского и подросткового здоровья, а также ПМСП. Большинство респондентов работают в странах с высоким бременем ТБ и широкой распространенностью сочетанных инфекций ТБ/ВИЧ или МЛУ-ТБ.

Респонденты отметили, что в практический справочник было бы полезно включить руководящие указания относительно дозировки и практических аспектов внедрения (например, стандартные операционные процедуры для проведения ТКП и методику забора образцов). Они сочли важным объединение всех требований, связанных с профилактикой и ведением ТБ у детей и подростков в одном документе. В качестве приоритетных были указаны следующие элементы содержания/действия:

- конкретные рекомендации по ведению уязвимых детей, в том числе детей с сопутствующими заболеваниями и нарушением питания, сопровождаемые разбором примеров и описанием передовой практики;
- подробное описание различий процесса ведения детей и взрослых, болеющих ТБ или подверженных риску ТБ;
- практические рекомендации относительно того, когда и как назначать противотуберкулезную терапию;
- руководящие указания по ведению сопутствующих заболеваний и побочных эффектов при приеме лекарственных средств;
- руководящие указания по поводу питания детей и подростков с ТБ;
- приведение содержания справочника в соответствие со стратегическими рекомендациями из руководств, выпущенных другими программами (например, программами борьбы с ВИЧ, охраны материнского, детского и подросткового здоровья, программами в области питания);
- рекомендации по вовлечению представителей местных сообществ;
- обеспечение оптимального участия пациентов, родителей и осуществляющих уход лиц, а также социальной поддержки семей, затронутых ТБ.

Респонденты запросили перевод сводного руководства и практического справочника на несколько языков и отметили, что весьма полезно будет обеспечить доступ к электронным версиям этих документов. Они также подчеркнули важность распространения информации на вебинарах (например, в ходе Всемирного дня борьбы с ТБ), во время региональных консультаций с участием представителей национальных программ и национальных педиатрических ассоциаций, а также на международных симпозиумах и конференциях.

Разработка удобных в использовании учебных онлайн-материалов была сочтена полезной для повышения доступности.

## 1.5. Структура практического справочника

Структура глав справочника выстроена в соответствии с последовательностью инфицирования и течения заболевания ТБ у отдельного ребенка или подростка, а также моделями взаимодействия между различными этапами оказания помощи (каскада медицинской помощи) и перехода пациента от одного этапа к другому, как показано на рис. 1.1 (5).

**Рисунок 1.1. Последовательность контакта с ТБ инфекцией, инфицирования и течения заболевания ТБ**



Источник: Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332310>) (5).

Эта последовательность состоит из нескольких этапов и начинается с контакта с человеком с контагиозной формой ТБ, приводящего к ТБ инфекции, которая у некоторых людей переходит в заболевание ТБ. На каждом из этапов требуются основанные на фактических данных вмешательства, которые бы позволяли сокращать темпы передачи ТБ, предотвращать заболевание ТБ, обеспечивать раннюю и точную диагностику заболевания ТБ и улучшать результаты лечения детей и подростков, страдающих лекарственно-чувствительным ТБ или ЛУ-ТБ. На любом из этапов человек должен иметь доступ к службам здравоохранения, ориентированным на интересы ребенка, подростка и всей семьи.

Глава 2 посвящена скринингу на ТБ и расследованию контактов – мероприятиям, составляющим первый этап каскада медицинской помощи. В главе 3 идет речь о профилактике ТБ у детей и подростков: приводится описание прививки бациллой Кальметта-Герена (БЦЖ), а также рассматриваются вопросы ПЛТ, профилактики инфекции ТБ и инфекционного контроля. В главе 4 обсуждается диагностика ЛТБ и ВЛТБ (как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого), в том числе использование диагностических тестов и принятие решений о назначении противотуберкулезной терапии на основании комплексных алгоритмов принятия решений относительно лечения, предназначенных для различных условий. Освещение



каскада медицинской помощи завершается главой 5, где идет речь о лечении лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого ЛТБ и ВЛТБ и имеется раздел о здоровье после лечения ТБ. Рисунок 1.1 приводится в начале каждой из первых пяти глав. На нем каждый раз обводится та часть последовательности (каскада), которой уделено внимание в соответствующей главе. В главе 6 описаны модели медицинской помощи, призванные повысить качество услуг, оказываемых в связи с ТБ с учетом особых потребностей детей, подростков и членов их семей. Глава 7 посвящена особым ситуациям. В ней приводятся практические рекомендации по ведению ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, ТБ во время беременности, ТБ у младенцев, чьи матери страдают заболеванием ТБ; по паллиативной помощи детям и подросткам с ТБ; по уходу за подростками, страдающими ТБ или подверженными риску ТБ; по ведению ТБ у детей с пневмонией, а также у детей с нарушением питания.

В приложениях к настоящему справочнику можно найти источники тематической информации, практические инструменты и стандартные операционные процедуры.

Рекомендации, оперативные руководящие указания по реализации которых приведены в настоящем справочнике, ранжируются по степени настоятельности (и качеству фактологической базы) в соответствии со [сводным руководством по ведению ТБ у детей и подростков \(а также соответствующими исходными руководствами\)](#).

Настоятельная рекомендация – это рекомендация, в отношении которой имеется уверенность в том, что желательные эффекты соблюдения рекомендации перевесят нежелательные. В таком случае в формулировке рекомендации используется слово «следует».

Условная рекомендация – это рекомендация, в отношении которой группа по разработке рекомендаций пришла к заключению о том, что желательные эффекты соблюдения рекомендации, вероятно, перевешивают нежелательные или практически уравнивают их, но при этом не имела уверенности по поводу такого баланса плюсов и минусов во всех ситуациях. В формулировках условных рекомендаций используется слово «можно» (см. [веб-приложение 1 к сводному руководству по ведению ТБ у детей и подростков](#)).

Несмотря на постановку задачи по обеспечению единообразия определений детей и подростков как возрастных групп, в настоящем справочнике пороговые значения возраста для рекомендаций были выбраны с опорой на фактические данные, имевшиеся на момент рецензирования документа, и содержание исходных руководств. Во всех разделах настоящего практического справочника вставки с рекомендациями помечены зеленым цветом, ключевые тезисы – голубым, а примеры, ситуационные исследования и полезные ресурсы – светло-оранжевым.

## 1.6. Целевая аудитория

К целевой аудитории настоящего практического справочника относятся сотрудники НПТ и других педиатрических программ, оказывающие медицинскую помощь детям, которые страдают ТБ или подвержены риску ТБ, в том числе программ охраны материнского, детского и подросткового здоровья, служб помощи в связи с ВИЧ, а также программ ПМСП. Справочник также предназначен для педиатров и других медицинских работников (МР), занятых в государственном и частном секторе, сотрудников школьных медицинских служб, представителей гражданского общества и общинных организаций, а также преподавателей в области медико-санитарной помощи.



## 2. Скрининг на ТБ и расследование контактов

### 2.1. Введение

Примерно четверть всего населения планеты инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*. У подавляющего большинства инфицированных заболевание ТБ отсутствует (10). Согласно оценкам, инфекция *M. tuberculosis* ежегодно впервые возникает у 7,5 миллиона детей и подростков до 15 лет (11). В общей сложности *M. tuberculosis* заражено приблизительно 67 миллионов детей и подростков до 15 лет, в т. ч. 2 миллиона инфицированных МЛУ-ТБ и 100 тыс. инфицированных штаммами ШЛУ-ТБ, которые, следовательно, подвержены риску заболевания ТБ (12). Риск инфекции особенно велик в случае тесного длительного контакта с человеком с заболеванием ТБ (например, контакта младенца или ребенка ясельного возраста с матерью или иным осуществляющим уход лицом в пределах домохозяйства) (6).

Расследование контактов – это систематическое выявление лиц, в том числе детей и подростков, с ранее недиагностированным заболеванием ТБ и ТБ инфекцией среди тех, кто контактировал с пациентом, страдающим ТБ. Контакт с возбудителем ТБ обычно происходит вследствие контакта в пределах домохозяйства или иного тесного контакта с лицом (обычно подростком или взрослым) с бактериологически подтвержденным ЛТБ. Расследование контактов и ведение соответствующих случаев подразумевает выявление тесных контактов, клиническую оценку, тестирование (по возможности), а также проведение надлежащей противотуберкулезной терапии (для лиц с заболеванием ТБ) или ПЛТ (для лиц без заболевания ТБ, но с подтвержденной ТБ инфекцией или подозрением на таковую) (13).

Если индексным случаем является ребенок, то в рамках расследования контактов и скрининга рекомендуется провести работу по выявлению вероятного источника инфекции. Такая деятельность известна как «обратное расследование контактов» или «выявление источника инфекции» (6). Термины «расследование контактов» и «оценка контактов» часто используются как синонимы термина «отслеживание контактов». Однако в контексте ТБ критически важно не ограничиваться простым выявлением контактов (13), в связи с чем в настоящем справочнике используется термин «расследование контактов».

Реализация эффективных алгоритмов скрининга на ТБ и проведения ПЛТ или противотуберкулезной терапии (в зависимости от ситуации) способна привести к улучшению здоровья как у отдельных лиц, контактировавших с возбудителем, так и у населения соответствующего сообщества в целом (13).

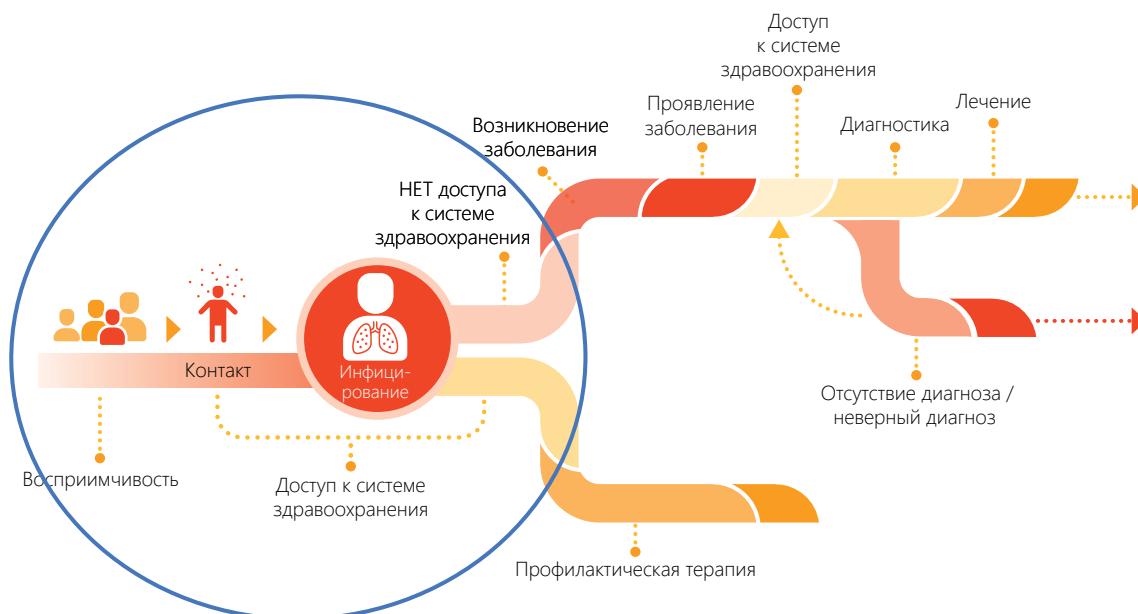
Систематический скрининг на заболевание ТБ – это систематическое выявление лиц, подверженных риску заболевания ТБ, в заранее определенной целевой группе населения путем оценки симптомов и проведения анализов, медицинских осмотров и иных процедур, которые могут быть выполнены в сжатые сроки. При положительном результате скрининга необходима постановка диагноза с использованием одного или нескольких диагностических тестов и с проведением дополнительного клинического обследования (см. главу 4). Термин «систематический скрининг на заболевание ТБ» иногда используется в качестве синонима

понятия «активное выявление случаев ТБ» (14). Цель такого скрининга состоит в раннем выявлении заболевания ТБ, которое дает возможность максимально оперативно назначить лечение и, следовательно, минимизировать последствия для здоровья пациента, предотвратить активизацию передачи ТБ в местном сообществе, а также избежать неблагоприятного влияния ТБ на социально-экономическое положение отдельных лиц и членов их семей. Таким образом, расследование контактов является одной из форм систематического скрининга на ТБ, но при этом также предусматривает выявление (вероятных) случаев ТБ инфекции и проведение ПЛТ.

Ранняя диагностика ТБ, в том числе всеобщее ТЛЧ, систематический скрининг контактов и представителей групп высокого риска, а также профилактическое лечение лиц, подверженных высокому риску заболевания ТБ, – это основные элементы базового компонента 1 стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ («Интегрированная и ориентированная на нужды и интересы людей медицинская помощь и профилактика») (7). Выявления ТБ лишь среди людей, обращающихся в лечебно-профилактические учреждения, недостаточно для обнаружения всех лиц с заболеванием ТБ. Сохраняющееся недовыявление случаев (особенно среди детей и подростков), постоянные задержки в диагностике, приводящие к повышению заболеваемости и смертности, а также продолжающаяся передача на уровне местных сообществ обуславливают потребность в более проактивном подходе к раннему выявлению ТБ. Следовательно, систематический скрининг избранных групп риска и популяций на заболевание ТБ является оправданной мерой (5, 13).

Данная глава относится к той части последовательности, которая обведена синим на рис. 2.1. В ней приводятся руководящие указания по внедрению рекомендаций ВОЗ относительно расследования контактов лиц с ТБ и скрининга, применимых к детям и подросткам. Кроме того, в ней приводятся примеры успешных подходов.

**Рисунок 2.1. Часть последовательности, включающей в себя контакт с ТБ инфекцией, инфицирование и течение заболевания ТБ, которой уделено внимание в главе 2**



Источник: Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332310>) (5).

## 2.2. Расследование контактов

### 2.2.1. Контакты в пределах домохозяйства как приоритетная цель

Лица, контактирующие с больными ЛТБ в пределах одного домохозяйства, являются общепризнанной группой риска ТБ инфекции и заболевания ТБ. Это касается как уже имеющихся случаев ТБ, выявленных при первичном расследовании контактов, так и новых случаев ТБ, возникающих в течение последующих 2–5 лет (15). ВОЗ рекомендует проводить систематический скрининг контактов в пределах домохозяйств и других тесных контактов больных ЛТБ на заболевание ТБ (14). Расследование контактов пациентов с ТБ может проводиться на уровне лечебно-профилактических учреждений, на уровне местного сообщества или путем сочетания этих двух подходов.

В специальном систематическом обзоре и метаанализе (16) была дана оценка риску развития заболевания ТБ у детей (в этом исследовании они определялись как лица младше 19 лет) после тесного контакта с возбудителем и воздействию на этот риск ПЛТ, прививки БЦЖ и времени, прошедшего с момента контакта с возбудителем ТБ. По результатам обзора выяснилось, что у контактировавших с возбудителем младенцев, которые имели признаки ТБ инфекции и не получали ПЛТ, риск развития заболевания ТБ в течение двух лет после обследования в качестве контакта составлял 18%. В отличие от предыдущих оценок, указывавших на то, что риск у детей 2–5 лет снижен, это исследование показало, что данная возрастная группа характеризуется столь же высоким риском развития ТБ в течение следующих двух лет (19%). Эффективность ПЛТ как средства профилактики развития заболевания ТБ для детей и подростков с ТБ инфекцией была оценена в 91%.

Еще один важный вывод авторов упомянутого обзора: у 61% детей и подростков и у 83% всех детей до пяти лет с ТБ инфекцией, у которых возникло заболевание ТБ, это произошло в течение нескольких недель после первоначального расследования контактов.

Систематический обзор подтвердил, что дети младшего возраста, особенно младше двух лет, подвержены особенно высокому риску перехода от ТБ инфекции к заболеванию ТБ (4), причем многие из них оказываются охвачены расследованием контактов лишь тогда, когда предотвратить заболевание уже нельзя. С учетом того, что 80% случаев смерти детей от ТБ приходится на возрастную группу младше пяти лет (17), более ранняя диагностика контагиозных взрослых, а также своевременный скрининг на ТБ, диагностика и лечение детей, контактировавших с больными, являются залогом снижения заболеваемости ТБ и смертности от ТБ среди детей (16).

Важность расследования контактов подчеркивается и в других исследованиях. Результаты исследования осуществимости PHOENIX, которое проводилось в восьми странах с высоким бременем ТБ, показали, что по итогам расследования контактов новые случаи заболевания ТБ были выявлены у 12% контактов. Распространенность ТБ инфекции (определяемой как положительный результат ТКП или анализа высвобождения гамма-интерферона (IGRA)) в этой группе составила 72% (18). Таким образом, скрининг на заболевание ТБ в домохозяйствах можно считать приоритетной задачей, ведь эта стратегия является весьма результативной и экономически эффективной (19). Расследование контактов создает почву для эффективных вмешательств, таких как лечение по поводу заболевания ТБ и ПЛТ, помогает предотвратить передачу и улучшить результаты противотуберкулезной терапии у контактов. Кроме того, оно представляет собой важнейшую стратегию профилактики инфицирования ТБ и инфекционного контроля.

Расследование и лечение всех контактов в пределах домохозяйства может принести семье значительную пользу с медицинской и финансовой точки зрения. Выявление случая ТБ в семье влечет за собой серьезные социально-экономические последствия, в том числе катастрофические расходы, обусловленные потерей дохода или расходами на лечение. Организация ПЛТ для всех

членов семьи параллельно с продолжающейся противотуберкулезной терапией индексного пациента позволит лучше понять суть ПЛТ и добиться его максимальной эффективности, а также оптимизировать затраты, связанные с необходимыми вмешательствами, такими как выезд медработников на дом.

Во [вставке 2.1](#) перечислены рекомендации ВОЗ относительно тестирования на ВИЧ для лиц, контактировавших с больными ТБ.

### **Вставка 2.1. Рекомендации ВОЗ относительно расследования контактов и тестирования на ВИЧ**

При высокой распространенности ВИЧ следует обеспечить консультирование и тестирование на ВИЧ всех лиц, проживающих в одном домохозяйстве с больным ТБ или тесно контактировавших с ним в других условиях (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

При низкой распространенности ВИЧ консультирование и тестирование на ВИЧ в рамках клинического обследования можно предложить всем лицам, проживающим в одном домохозяйстве с больным ТБ или тесно контактировавшим с ним в других условиях, у которых имеются симптомы заболевания ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Следует обеспечить консультирование и тестирование на ВИЧ всех лиц, которые контактировали в пределах домохозяйства с индексным случаем с ТБ, живущим с ВИЧ (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Источник: Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77741>) (22).

### **Ключевой тезис: расследование контактов**

Расследование контактов помогает выявить людей с недиагностированным ТБ, благодаря чему появляется возможность быстрее начать их лечение и снизить темпы последующей передачи. Кроме того, оно имеет важнейшее значение для профилактики ТБ, так как для контактов из числа детей, подростков и взрослых ПЛТ становится более доступным.

## **2.2.2. Планирование и составление бюджета для начала осуществления или интенсификации расследования контактов в пределах домохозяйств**

Расследование контактов с целью выявления детей, подростков и других членов домохозяйств с заболеванием ТБ, а также тех, кому может быть полезно ПЛТ, должно стать стандартной составляющей всех национальных программ борьбы с ТБ. Расследование контактов является надлежащей практикой общественного здравоохранения и имеет важнейшее значение для принятия мер в отношении ряда инфекционных заболеваний, таких как коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19).

Министерства здравоохранения должны вкладывать средства в укрепление потенциала национальных систем здравоохранения в области расследования контактов. Если механизмы расследования контактов, позволяющие выявлять детей младшего возраста, живущих с ВИЧ и страдающих заболеванием ТБ или ТБ инфекцией, уже внедрены, то национальные программы могут адаптировать эти механизмы для обеспечения охвата контактов старше пяти лет. При отсутствии же эффективных механизмов расследования контактов министерству здравоохранения следует выделить необходимые кадровые и финансовые ресурсы для создания таковых (15).

**Вставка 2.2** содержит сведения об инструменте формирования бюджета на расследование контактов, который призван помочь министерствам здравоохранения и другим учреждениям, рассматривающим возможность организации или масштабирования мероприятий по расследованию контактов.

### **Вставка 2.2. Разработанный целевой рабочей группой POSEE инструмент формирования бюджета на расследование контактов в пределах домохозяйств**

В 2020 г. целевая рабочая группа Paediatric TB Operational and Sustainability Expertise Exchange [Обмен экспертными знаниями по практической деятельности и обеспечению устойчивости в контексте борьбы с ТБ у детей] (POSEE) с ограниченным сроком полномочий, созданная в рамках Рабочей группы по детскому и подростковому ТБ, разработала инструменты, призванные помочь странам в формировании бюджета специализированных мер по борьбе с детским ТБ, таких как расследование контактов в пределах домохозяйств, разработка учебных материалов, внедрение учебных программ, ПЛТ (в т. ч. применение сокращенных схем ПЛТ) и создание методов забора образцов, облегчающих бактериологическое подтверждение инфекции. Эти инструменты формирования бюджета можно изучать по отдельности или как компонент сопроводительной модульной бухгалтерской книги по вопросам ТБ к инициативе «Единое здоровье» ВОЗ.

Инструмент расследования контактов в пределах домохозяйств акцентирует внимание на затратах, связанных с потребностью в увеличении численности медицинских работников здравоохранения для расследования контактов в пределах домохозяйств, обучении медицинских работников в области расследования контактов, проведении разъяснительной работы среди местного населения, направлении контактировавших детей младше пяти лет в медицинские учреждения для прохождения ПЛТ, а также мониторинге и оценке деятельности по расследованию контактов в пределах домохозяйств. В данном инструменте не учитываются затраты, связанные с направлением в медицинские учреждения для прохождения ПЛТ детей в возрасте пяти лет и старше – согласно рекомендациям ВОЗ, а также затраты, понесенные на уровне общей организации программ борьбы с ТБ.

Источник: Costing of dedicated key interventions towards ending TB in children. Geneva: Stop TB Partnership; 2020 ([http://stoptb.org/wg/dots\\_expansion/childhoodtb/posee.asp](http://stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/posee.asp)).

На **рис. 2.2** перечислены вопросы, которые следует принять во внимание при определении статей расходов для формирования бюджета и планирования мероприятий по укреплению механизмов расследования контактов (15).

Рисунок 2.2. Статьи расходов, требуемых для укрепления механизмов расследования контактов



### 2.2.3. Ключевые этапы реализации расследования контактов

Помимо планирования и формирования бюджета, НПТ должны уделять внимание следующим важнейшим этапам реализации расследования контактов:

1. Предоставление стандартных рекомендаций и методик по охвату контактов и проведению расследований для обеспечения единообразной реализации соответствующих мер.
2. Предоставление рекомендаций национального уровня, в которых:
  - определяются группы населения, где расследование контактов должно проводиться в приоритетном порядке (как в пределах домохозяйств, так и вне их);



- определяется модель оказания помощи (в медицинских учреждениях или на уровне сообщества);
  - обеспечивается соблюдение прав человека индексных пациентов, контактов и представителей местных сообществ;
  - описаны функции и обязанности сотрудников программы, профессиональных и общинных медицинских работников (ОМР) по взаимодействию с контактами, симптоматическому скринингу, а также, по возможности, проведению РОГК, направлению контактов в медицинские учреждения для тестирования и клинического обследования (например, медицинские работники, ответственные за расследование контактов и описание этой работы в должностных инструкциях сотрудников, медицинские работники, ответственные за надзор за работой персонала, обеспечивающего расследование контактов в тех случаях, когда выбрана модель оказания помощи на уровне местного сообщества);
  - описаны элементы данных, которые надлежит извлечь из медицинской карты индексного пациента (с использованием цифрового инструментария или без такового);
  - указаны инструменты, необходимые для выявления контактов, записи результатов скрининга на ТБ и направления выявленных лиц с подозрением на ТБ для проведения дополнительных диагностических процедур (в том случае, если реализована модель оказания помощи на уровне местного сообщества);
  - приведены проверенные на местном уровне информационные сообщения, которые должны формировать спрос на соответствующие услуги и повысить уровень осведомленности населения.
3. Максимально эффективное использование имеющихся кадровых ресурсов и механизмов, относящихся к разным программам борьбы с заболеваниями (например, модель ответных мер здравоохранения и ДООУ людям, живущим с ВИЧ), в целях проведения расследования контактов и обеспечения стабильности и эффективности. На любой стадии этого процесса можно внедрить скрининг на ТБ и ВИЧ.
4. Проведение расследования контактов следующим образом.
- Индексного пациента следует опросить как можно скорее после постановки диагноза, желательно в течение одной недели, чтобы получить сведения о контактах в пределах домохозяйства и других близких контактах. Медицинские работники должны четко и деликатно объяснить индексному пациенту срочность начала расследования контактов, в контексте того, что недавний контакт с больным ТБ означает повышенный риск развития заболевания ТБ. Для получения сведений о ранее не выявленных контактах больного и иной недостающей информации может потребоваться проведение повторного опроса индексного пациента.
  - В идеале опрос должен проводиться человеком, который говорит на языке индексного пациента и хорошо знаком с социальными и культурными особенностями его жизни.
  - Одним из важнейших элементов работы по расследованию контактов является информирование индексного пациента и членов его домохозяйства о пользе ПЛТ и рисках отказа от этой меры. Главная цель такого консультирования состоит в том, чтобы в итоге люди могли принять осознанное решение о прохождении полного курса ПЛТ.
  - Чтобы заручиться поддержкой индексного пациента с ТБ и охватить всех контактировавших с ним лиц, важных для расследования, пациента необходимо надлежащим образом проконсультировать относительно раскрытия сведений о его состоянии другим людям.
  - Расследование контактов может проводиться на уровне местного сообщества или в лечебно-профилактическом учреждении. При использовании первой модели оказания помощи желательно получить согласие индексного пациента на его посещение медицинским работником на дому. Перед тем как приступить к ПЛТ, необходимо организовать консультирование не только для индексного пациента, но и для его контактов.
  - Желательно, чтобы поставщик услуг здравоохранения (обученный общинный медицинский работник или профессиональный поставщик услуг здравоохранения), ответственный за расследование контактов, побывал в месте проживания и на рабочем месте индексного

пациента, провел необходимые беседы и разъяснил важность выявления и оценки контактов, осуществил скрининг на наличие симптомов, документально оформил полученные результаты, собрал как можно более точную информацию о вероятной интенсивности и продолжительности контакта, а также принял меры для того, чтобы все контакты данного пациента, у которых наблюдаются симптомы, были направлены в профильное учреждение для дополнительного обследования и принятия решения о лечении, а все бессимптомные контакты прошли обследование на соответствие критериям для получения ПЛТ (см. вставку 2.3) (20). Посещения на дому нередко приходится проводить вне стандартного рабочего дня, так как в это время контакты могут находиться в учебном заведении или на работе.

- Посещая пациента на дому, медицинские работники получают возможность выявить потребности в социальной помощи, дополнительном питании и просвещении относительно мер инфекционного контроля. Медицинский работник может связать индексного пациента и его контактов с представителями профильных программ социальной и нутритивной поддержки, чтобы те могли в дальнейшем принять в них участие.
- Во время посещения на дому медицинский работник должен проконсультировать и просветить членов семьи пациента по поводу симптомов ТБ и мер инфекционного контроля (перечень ресурсов, в т. ч. учебных материалов и пособий для консультирования, приведен в [приложении 1](#)). При необходимости некоторым контактам из числа членов семьи индексного пациента, особенно детям и ЛЖВ, у которых развитие ТБ может происходить стремительно, следует оказать незамедлительную медицинскую помощь с последующим направлением в соответствующее ЛПУ. В рамках этого процесса также предлагается тестирование на ВИЧ и консультационные услуги, в том числе для биологических детей всех взрослых ЛЖВ.
- При отсутствии возможности посетить дом или место работы индексного пациента его опрос можно провести в лечебно-профилактическом учреждении, составив в ходе опроса перечень всех контактов. Необходимо выяснить полный адрес индексного пациента и согласовать с ним условия и средства дальнейшего взаимодействия (включая номера телефонов, адрес электронной почты, представителя поставщика медицинской помощи, который выступает в качестве посредника или непосредственно занимается лечением). Медицинские работники должны регулярно взаимодействовать с индексным пациентом, поставщиком-посредником и поставщиками, которые проводят лечение, чтобы контролировать состояние пациента и обеспечивать посещение ЛПУ всеми контактами этого пациента для симптоматического скрининга и, при необходимости, РОГК, тестирования на ТБ и туберкулезную инфекцию при наличии соответствующих показаний, а также для оценки на предмет соответствия критериям ПЛТ. Если эти мероприятия проводятся в амбулатории, то могут потребоваться средства оплаты проезда на транспорте.
- При расследовании контактов основное внимание должно быть сосредоточено на членах домохозяйства индексного пациента, но (в соответствии с национальными руководствами по оценке) необходимо обследовать также лиц, контактировавших с ним на работе, в домах- и школах-интернатах, учреждениях долгосрочного ухода, пенитенциарных и исправительных учреждениях и учреждениях неотложной медицинской помощи, особенно в случаях, когда контакт был продолжительным, а индексный пациент с большой долей вероятности является контагиозным (при наличии затяжного кашля, средних или высоких результатов полуколичественных молекулярных экспресс-тестов или обширных полостей распада, выявленных по результатам РОГК).
- Сохранение конфиденциальности данных в ходе расследования контактов сопряжено с серьезными трудностями из-за наличия социальных связей между индексными пациентами и контактами. Необходимо уважительно относиться ко всем участникам этого процесса и прилагать все возможные усилия для сохранения конфиденциальности их данных. Следует соблюдать положения национальных программных руководств по защите данных, обеспечению конфиденциальности и неприкосновенности частной жизни, а также по получению информированного согласия. Если местное население понимает, что

- скрининг контактов проводится ради безопасности уязвимых лиц и сообщества в целом, то он обычно воспринимается положительно (21).
- Если индексный пациент отказывается предоставлять информацию о своих контактах в пределах домохозяйства и в обществе, необходимо продолжать консультационную работу, чтобы постепенно завоевать доверие пациента. Нельзя принуждать индексного пациента к раскрытию информации или увязывать противотуберкулезную терапию с успехом расследования контактов.
  - Информацию, полученную в ходе опроса, нужно перенести в медицинскую карту или личное дело пациента (22).
  - Также важно проводить расследование контактов среди членов семьи и других лиц, которые тесно контактировали с пациентом, умершим от ТБ, если этого не было сделано при его жизни.
5. Предоставление рекомендаций относительно мониторинга и оценки.
- Использовать стандартный набор инструментов для регистрации и представления данных, а также руководствоваться определенным алгоритмом сбора данных при расследовании контактов, вводе и анализе данных.
  - Проводить мониторинг результативности расследования контактов, числа и доли выявленных случаев заболевания и инфицирования ТБ для получения данных, исходя из которых можно обоснованно корректировать программу. Необходимо записывать данные о количестве выявленных контактов и количестве людей, полностью прошедших процедуру расследования контактов.

### **Ключевой тезис: соблюдение права на неприкосновенность частной жизни и прав человека**

Не следует принуждать людей, страдающих ТБ, к раскрытию сведений о контактах ради того, чтобы довести расследование контактов до конца. Следует добросовестно относиться к обеспечению неприкосновенности частной жизни, конфиденциальности и соблюдению прав человека всех участников расследования контактов, в том числе чтобы не допустить их стигматизации и дискриминации.

### **Вставка 2.3. Основные действия в ходе расследования контактов**

Важное значение имеют следующие действия по расследованию контактов (порядок осуществления может отличаться от указанного ниже).

- ➔ Рассмотреть имеющиеся сведения об индексном пациенте.
- ➔ Оценить продолжительность заболевания и степень контагиозности индексного пациента, чтобы выявить контакты.
- ➔ Провести консультирование индексного пациента и составить перечень лиц, тесно контактировавших с ним в пределах домохозяйства и в других условиях.
- ➔ По согласованию с индексным пациентом, его родителем или лицом, осуществляющим уход, разработать план расследования контактов.
- ➔ Рассмотреть целесообразность включения в расследование других контактировавших с ним лиц.
- ➔ Посетить таких лиц на дому или пригласить их в ЛПУ для прохождения скрининга на ТБ инфекцию или заболевание ТБ.

## 2.2.4. Примеры подходов к расследованию контактов с опорой на лечебно-профилактические учреждения или на местные сообщества.

Расследование контактов пациентов с ТБ может проводиться на уровне лечебно-профилактических учреждений, на уровне местного сообщества или путем сочетания этих двух подходов. В данном разделе приведены примеры подходов к расследованию контактов, а также выводы относительно их применения.

### Вставка 2.4. Проект «Стимулирование инноваций в области лечения детского ТБ» (CaP-TB)

В период с 2017 по 2021 г. Фонд Элизабет Глейзер по борьбе со СПИДом у детей оказал помощь по внедрению систематического расследования контактов в пределах домохозяйства в рамках поддержанного ЮНИТАИД проекта CaP-TB в девяти странах Африки к югу от Сахары (Демократическая Республика Конго, Зимбабве, Камерун, Кения, Кот-д'Ивуар, Лесото, Малави, Объединенная Республика Танзания, Уганда).

Основное внимание в рамках данного проекта было обращено на детей и подростков младше 15 лет, отнесенных к контактам индексных случаев ТБ. Индексные случаи ТБ определялись согласно национальным рекомендациям. В настоящее время ВОЗ рекомендует назначать ПЛТ всем контактам из числа членов домохозяйств, соответствующим заданным критериям, однако целевая группа населения для ПЛТ в данном проекте соответствовала действующим национальным рекомендациям; таким образом, к ней относились контакты из числа детей младше пяти лет вне зависимости от ВИЧ-статуса, а также контакты из числа ЛЖВ в возрасте 5–14 лет. Для того, чтобы определить эффективность вмешательств, выполнявшихся в рамках проекта, соответствующая оценка проводилась до и после их реализации.

В зависимости от страны и местных условий расследование контактов в пределах домохозяйств проводилось с использованием подходов, опирающихся либо на ЛПУ, либо на местные сообщества. В моделях, опирающихся на ЛПУ, индексных пациентов с ТБ просили привести в учреждение контактировавших с ними детей, чтобы провести скрининг последних на ТБ, определить соответствие критериям назначения ПЛТ у детей без симптомов и обследовать детей с симптомами на наличие заболевания ТБ.

В модели, опирающейся на местное сообщество, медсестра или координатор по борьбе с ТБ предоставлял(-а) ОМР регулярно обновляемые перечни индексных случаев ТБ, сообщивших о наличии детей в своем домохозяйстве. ОМР осуществляли выезды на дом, скрининг на ТБ и первичную оценку соответствия критериям ПЛТ на уровне сообщества; для этого использовалась специально разработанная для проекта форма, в которую был интегрирован инструмент скрининга, приспособленный к потребностям детей. При скрининге на симптомы учитывались следующие из них: кашель более двух недель; лихорадка более 10 дней; снижение массы тела и/или аппетита или отставание в росте и развитии за последние три месяца; повышенная утомляемость, проявляющаяся в виде снижения интереса к игровой деятельности, либо в виде вялости; ночная потливость более двух недель (для детей старше 10 лет); отечность шеи. Кроме того, явным образом задавался вопрос о наличии или отсутствии тесных контактов с больными ТБ за последний год. Дети 0–4 лет без симптомов вне зависимости от ВИЧ-статуса, а также живущие с ВИЧ дети и подростки младшего возраста 5–14 лет направлялись в медицинское учреждение для подтверждения соответствия критериям ПЛТ и начала получения ПЛТ. При наличии симптомов детей любого возраста направляли в медицинское учреждение для углубленного клинического обследования и постановки диагноза.

К основным компонентам вмешательства относились: предоставление кадровых ресурсов для расследования контактов или повышение их потенциала; первичное и повторное обучение ОМР и МР расследованию контактов; кураторская поддержка и надзор со стороны сотрудников проекта или представителей министерства здравоохранения; возмещение расходов на проезд и питание ОМР, а также (в некоторых странах) предоставление лицу, осуществляющему уход за ребенком, талонов или возмещения расходов на проезд до медицинского учреждения; внедрение, разработка или валидация национального инструментария регистрации и мониторинга мероприятий по расследованию контактов; просвещение пациентов и предоставление разъяснений относительно важности расследования контактов и ПЛТ; проведение ПЛТ по сокращенным схемам (изониазид и рифампицин ежедневно в течение трех месяцев, 3HR), если таковые утверждены национальными органами здравоохранения. В [таблице 2.1](#) кратко описаны некоторые основные проблемы реализации и меры по их преодолению, принятые в рамках проекта.

**Таблица 2.1. Проблемы и меры по их преодолению**

Проблема	Меры по преодолению
<p>Недостаток финансовых ресурсов для проведения расследования контактов</p>	<p>Предоставление целевых ресурсов через структуру проекта</p> <p>Информационно-разъяснительная деятельность, направленная на национальные органы государственной власти и крупных двусторонних доноров, с целью обеспечить финансирование в достаточном объеме для поддержки мероприятий по расследованию контактов</p> <p>Разработка инструментария для формирования бюджета на расследование контактов под руководством целевой рабочей группы Paediatric TB Operational and Sustainability Expertise Exchange [Обмен экспертными знаниями по практической деятельности и обеспечению устойчивости в контексте борьбы с ТБ у детей] (POSEE) для содействия реалистичной оценке требуемых ресурсов</p>
<p>Недостаток специализированных кадровых ресурсов, способных проводить расследование контактов</p>	<p>Наем дополнительных ОМР за счет средств проектного финансирования</p> <p>Налаживание тесного сотрудничества с организациями гражданского общества для содействия мероприятиям по расследованию контактов (добровольцы распределялись по учреждениям для расследования контактов на уровне местного сообщества под руководством координатора по борьбе с ТБ)</p> <p>Повышение районным руководством приоритета мероприятий по расследованию контактов</p>
<p>Транспортные издержки для детей и осуществляющих уход лиц при посещении учреждений, обусловленные большим расстоянием до учреждения, а в некоторых случаях – и практической недоступностью из-за состояния дорог (особенно в модели с опорой на ЛПУ).</p>	<p>Реализация комбинационной модели расследования контактов: опора на местное сообщество для целенаправленного расследования контактов тех индексных пациентов с ТБ, которые не привели своих контактов из числа детей в учреждение для дальнейшего обследования</p>
<p>Индексные пациенты не всегда сообщают о наличии у них контактов из числа детей</p>	<p>Проведение для координаторов по борьбе с ТБ дополнительного обучения с целью расширить их возможности относительно общения с индексными пациентами о важности выявления всех контактов и их скрининга на ТБ</p> <p>С точки зрения минимизации количества неучтенных контактов из числа детей наилучшим подходом признана модель, опирающаяся на местное сообщество</p>
<p>Если родители и осуществляющие уход лица не считают ребенка больным, то они не всегда дают согласие на ПЛТ.</p>	<p>Разработка информационных, учебных и агитационных материалов для родителей, в которых объясняется и подчеркивается важность назначения ПЛТ и соблюдения его режима</p> <p>Проведение для координаторов по борьбе с ТБ дополнительного обучения с целью расширить их возможности относительно общения с родителями и осуществляющими уход лицами о важности назначения ПЛТ и соблюдения его режима</p>

Преодолеваемое ОМР расстояние и время, проводимое ими в пути, которые влияют на время и объем кадровых ресурсов, требуемых для расследования контактов на уровне местного сообщества

Предоставление питания и возмещение транспортных расходов ОМР

Пересмотр количества ОМР, распределенных по ЛПУ, исходя из расстояний и времени на дорогу от сообществ, относящихся к участку обслуживания таких учреждений.

Плата за консультацию (за дополнительное расследование или назначение ПЛТ контактам из числа детей на уровне ЛПУ)

Информационно-разъяснительная деятельность, направленная на национальные органы власти и районное руководство, с целью отмены платы за оказание медицинской помощи детям

В некоторых странах, где наличие платы препятствовало обеспечению доступности помощи по поводу ТБ, ее удалось отменить

По итогам реализации этого проекта был сделан ряд выводов, которые приведены ниже.

- ➔ Залогом успеха при расследовании контактов является наличие специализированных кадровых ресурсов. Координация с программами борьбы с другими заболеваниями на уровне сообщества целесообразна только при условии проведения надлежащей оценки потребностей в кадровых ресурсах и составления соответствующих планов.
- ➔ Выбирая между моделями оказания помощи с опорой на учреждения или местное сообщество, необходимо принять во внимание местные условия. Как правило, приоритет следует отдавать моделям с опорой на местное сообщество, так как они в большей степени ориентированы на нужды и интересы пациента, однако при ограниченности ресурсов или отрицательном отношении жителей сообществ к посещениям на дому можно рассмотреть комбинированную модель.
- ➔ Чрезвычайно важны эффективное планирование и скоординированность работы по расследованию контактов – особенно между медсестрами, координаторами по борьбе с ТБ и ОМР; кроме того, необходимо четко определить роли заинтересованных сторон.
- ➔ Необходимо первичное обучение и повышение квалификации ОМР в области расследования контактов и ПЛТ. ОМР, ранее проходившие лечение по поводу ТБ, могут играть важную роль в проведении такого обучения.
- ➔ Важнейшее значение, особенно на начальном этапе, имеет регулярная очная наставническая специалистов по расследованию контактов, которую должны осуществлять медсестра или координатор, специализирующиеся на борьбе с ТБ.
- ➔ Обмен опытом между ОМР помогает повысить эффективность расследования контактов.
- ➔ Чтобы простимулировать активное участие МР, работающих непосредственно с пациентами, и повысить эффективность расследования контактов, по согласованию с сотрудниками учреждений можно установить для каждого ЛПУ целевые показатели в области расследования контактов.
- ➔ Внедрение и использование конкретных инструментов мониторинга, например реестров отслеживания контактов, помогает расследовать контакты, позволяя получить точные перечни контактов, а также наладить мониторинг и надзор за каскадом оказания помощи при расследовании контактов.
- ➔ Залогом успешного расследования контактов, особенно при работе с теми из них, кто проживает в отдаленных районах, является организация перевозки или возмещение транспортных расходов ОМР.
- ➔ Проведение разъяснительной работы среди местного населения относительно важности расследования контактов помогает облегчить работу ОМР на уровне сообщества.

Источник: Child contact investigation of index TB cases and TB preventive treatment: CaP-TB experiences in sub-Saharan African countries (неопубликованные данные).

### Вставка 2.5. *Vikela Ekhaaya* – инновационная программа работы с контактами больных ТБ на уровне сообщества в условиях высокого бремени ТБ

В 2019 г. Бейлорский медицинский колледж начал осуществлять в Эсватини программу *Vikela Ekhaaya* – инновационную программу работы с контактами больных ТБ на уровне сообщества, призванную упростить получение доступа к ПЛТ. Данная программа обеспечивает людям, контактирующим с больными ТБ в пределах одного домохозяйства, дифференцированное тестирование на ТБ и ВИЧ. При этом для скрининга контактов, оценки их соответствия критериям получения ПЛТ, а также для мониторинга соблюдения режима ПЛТ на дому используются мобильные бригады по работе с контактами. Скрининг на симптомы ТБ прошло в общей сложности 945 контактов из 244 домохозяйств, при этом 72 контакта (8%) сообщили о наличии симптомов ТБ, а у пяти контактов (0,5%) был диагностирован ТБ.

ПЛТ была назначена 322 из 330 (98%) тех бессимптомных контактов в пределах домохозяйств, которые соответствовали критериям ее проведения. Из этих 322 контактов 248 детям назначено три месяца терапии изониазидом и рифампицином, а 74 детям и взрослым, живущим с ВИЧ, – шесть месяцев терапии изониазидом. ПЛТ завершило в общей сложности 298 (93%) участников. Для контактов, соответствующих критериям получения ПЛТ, прогностическими факторами выбытия таких контактов из каскада оказания помощи стали: неизвестный ВИЧ-статус (скорректированное отношение шансов (СОШ) = 5,7,  $P = 0,023$ ), ВИЧ-положительный статус (СОШ = 21,1,  $P = 0,001$ ), факт проживания в городе (СОШ = 5,6,  $P = 0,006$ ) и низкий уровень дохода (СОШ = 5,9,  $P = 0,001$ ).

Опыт реализации программы *Vikela Ekhaaya* свидетельствует о том, что ведение пациентов, контактировавших с больным ТБ в пределах домохозяйств, с опорой на местное сообщество представляет собой практически реализуемую, приемлемую и успешную стратегию скрининга на ТБ и предоставления ПЛТ. Результаты исследования подкрепляют тезис о необходимости разработки адаптированных к местным условиям новых дифференцированных вмешательств по профилактике ТБ и оказанию помощи в связи с ТБ на уровне местного сообщества.

Источник: Kay AW, Sandoval M, Mtetwa G, et al. *Vikela Ekhaaya*: a novel, community-based, tuberculosis contact management program in a high burden setting. *Clin Infect Dis*. 2021 (27).



## Вставка 2.6. Исследование «Меры по активному отслеживанию контактов больных ТБ и профилактической терапии на уровне сообществ» (CONTACT)

Профинансированный ЮНИТАЙД проект СаР-ТВ под названием CONTACT – это контролируемое исследование с кластерной рандомизацией, проведенное Фондом Элизабет Глейзер по борьбе со СПИДом у детей в Камеруне и Уганде с октября 2019 г. по июнь 2022 г. При разработке мер по расследованию контактов с опорой на местное сообщество основным источником информации служили беседы с поставщиками медицинских услуг и лидерами сообщества, а также обсуждения в фокус-группах. По итогам бесед были выявлены факторы, препятствующие скринингу контактов и проведению ПЛТ с опорой на ЛПУ, в том числе: транспортные издержки, расстояние от места проживания до ЛПУ, конфликты приоритетов (например, родители или осуществляющие уход лица не всегда считают профилактику ТБ у здоровых детей приоритетной задачей) и страх разглашения личной информации. Поставщики медицинских услуг отметили, что скрининг контактов из числа детей также осложняется неэффективной коммуникацией с пациентами. Она, в свою очередь, в основном обусловлена высокой трудовой нагрузкой на медицинских работников и отсутствием у последних подготовки в области информирования тех пациентов, у кого ТБ диагностирован впервые.

Выявлены следующие условия, которые должны быть обеспечены для успешной реализации модели расследования контактов среди детей с опорой на местное сообщество:

- подготовка ОМР относительно поведения и мотивации;
- контрольные перечни симптомов, а также рекомендаций по поводу соблюдения режима ПЛТ и ее переносимости;
- обеспечение ОМР безопасным транспортом;
- выдача лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях;
- использование карточек ПЛТ;
- отлаженная коммуникация между координаторами по борьбе с ТБ и ОМР;
- отлаженная коммуникация с индексными случаями ТБ.

К сильным сторонам модели расследования контактов с опорой на местное сообщество относятся следующие:

- гибкая организация посещений на дому;
- возможность одновременно провести скрининг всех членов домохозяйства;
- возможность уделить внимание другим проблемам со здоровьем одновременно с расследованием контактов лиц с ТБ;
- возможность оказания комплексной медицинской помощи контактам и индексным пациентам;
- экономия времени и денег для представителей домохозяйств.

К проблемным сторонам модели расследования контактов с опорой на местное сообщество относятся следующие:

- сложность точного измерения массы тела для определения или коррекции дозировок в рамках ПЛТ (весы МР приходится носить с собой);
- сложность преодоления пути до отдаленных домохозяйств в сезон дождей;
- риск замедления расследований по поводу ТБ из-за направления пациентов в ЛПУ, что требует тщательной регистрации и последующего наблюдения за детьми с симптомами;
- отказ участвовать из-за опасений по поводу стигматизации (например, нежелание индексного пациента раскрывать сведения о наличии у него ТБ);
- потребность в дополнительных кадровых ресурсах и финансовой поддержке;
- необходимость организации эффективных систем мониторинга и отчетности.

Источник: Community intervention for child contact investigation. CONTACT cluster randomized control study in Uganda and Cameroon within the Unitaid-funded CaP-TB project October 2019-June 2022 (неопубликованные данные).

## 2.3. Подходы к скринингу на ТБ у детей и подростков

Скрининг служит для выявления детей и подростков, которые, возможно, страдают заболеванием ТБ (лица с подозрением на ТБ) и нуждаются в дополнительном обследовании для постановки или подтверждения диагноза ТБ (см. главу 4). Кроме того, он помогает выявить детей и подростков, которые соответствуют критериям получения ПЛТ и могут получить пользу от такой терапии. Скрининговый тест не может выступать инструментом диагностики. Люди с положительным результатом такого теста должны пройти дополнительное диагностическое обследование.

Живущие с ВИЧ дети и подростки должны систематически проходить скрининг на ТБ при каждом посещении ЛПУ. Дети и подростки, контактирующие с больными ТБ в пределах домохозяйства, должны систематически проходить скрининг на заболевание ТБ при расследовании контактов или в рамках наблюдения за ходом лечения индексного пациента.

В тех группах населения, представителям которых рекомендовано проходить скрининг на ТБ, систематический скрининг среди лиц в возрасте 15 лет и старше может быть организован за счет скрининга симптомов и проведения рекомендованных ВОЗ молекулярных диагностических экспресс-тестов (МРВД) и иных тестов (см. вставку 2.7), по отдельности или в комбинации.

Систематический скрининг на ТБ среди лиц младше 15 лет, тесно контактирующих с больными ТБ, следует осуществлять посредством скрининга симптомов (по наличию любого из следующих симптомов: кашель более двух недель, лихорадка более двух недель или медленный набор массы тела за последние три месяца) и/или РОГК.

Для того, чтобы быстрее выявлять ТБ, раньше начинать лечение и увеличить вероятность более благоприятных результатов терапии, совершенно необходимо проводить скрининг детей на заболевание ТБ (13, 14). В связи с риском развития у детей ВЛТБ, который может как сопровождаться поражением легких, так и протекать без него, МР должен знать симптомы, указывающие на ТБ иной локализации (например, лимфатических узлов, брюшной полости, оболочек мозга, костей и суставов). У детей симптомы ТБ часто недоучитываются, так как они менее специфичны и совпадают с симптомами распространенных детских болезней, что часто замедляет постановку точного диагноза. При позднем выявлении определенные формы ТБ,

особенно ТБ центральной нервной системы (ЦНС), подразумевают высокий риск смерти или необратимой инвалидности, даже если проводится лечение. ТБМ, рассеянный ТБ и ТБ позвоночника являются неотложными состояниями; их следует выявлять быстро и немедленно направлять пациентов в учреждения соответствующего звена каскада медицинской помощи. К проявлениям ТБ могут относиться и другие признаки тяжелого состояния (например, тяжелая пневмония, тяжелое нарушение питания или тяжелая анемия), которые обуславливают необходимость лечения в стационаре.

Риск развития тяжелого заболевания или смерти от ТБ можно снизить путем вакцинации БЦЖ (23, 24). Однако создаваемая при этом защита не позволяет исключить данный риск полностью, и, следовательно, приведенные в данном разделе соображения по поводу скрининга актуальны вне зависимости от того, проходил ли пациент иммунизацию БЦЖ. К целевой группе скрининга относятся дети, подверженные особенно высокому риску заболевания ТБ, в особенности тесно контактирующие с больными ТБ, а также дети 0–9 лет, живущие с ВИЧ. Для скрининга живущих с ВИЧ подростков 10–19 лет имеется более обширный набор инструментов и тестов (см. [вставку 2.7](#)).

### **Вставка 2.7. Рекомендации ВОЗ относительно скрининга детей и подростков на ТБ**

В рекомендациях ВОЗ относительно скрининга на ТБ для большинства рекомендаций, относящихся к детям, установлен порог применимости 15 лет (14).

#### **Скрининг на ТБ среди целевых групп населения**

Люди, живущие с ВИЧ, при каждом посещении медицинского учреждения должны систематически проходить скрининг на ТБ (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Лица, имевшие контакт в пределах домохозяйства или иной близкий контакт с больными ТБ, должны систематически проходить скрининг на заболевание ТБ (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

Систематический скрининг на ТБ может проводиться среди групп населения со структурными факторами риска заражения ТБ. К таким группам относятся малоимущие слои населения, бездомных, население общин в отдаленных или труднодоступных районах, коренное население, мигрантов, беженцев, внутренне перемещенных лиц и другие уязвимые или маргинализированные группы населения с ограниченным доступом к медицинскому обслуживанию (*имеющаяся рекомендация: условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

#### **Инструменты для скрининга на ТБ**

Среди лиц в возрасте 15 лет и старше в группах населения, в которых рекомендуется скрининг на ТБ, может проводиться систематический скрининг с использованием скрининга симптомов, РОГК или мРВД, отдельно или в сочетании (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах для точности тестов*).

Среди лиц в возрасте 15 лет и старше в группах населения, в которых рекомендуется скрининг на ТБ, для скрининга и медицинской сортировки может использоваться оборудование для компьютерной диагностики вместо обученного специалиста по расшифровке цифровых рентгеновских снимков органов грудной клетки (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, систематический скрининг на ТБ следует проводить с использованием рекомендуемого ВОЗ скрининга четырех клинических симптомов. Лица с наличием какого-либо из этих симптомов – кашель, лихорадка, потеря веса или ночное потоотделение – могут быть больны ТБ и должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

Среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, для скрининга на ТБ может использоваться показатель С-реактивного белка (СРБ) с пороговым значением  $\geq 5$  мг/л (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах точности анализа*).

Среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, для скрининга на ТБ может использоваться рентгенограмма грудной клетки (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста*).

Среди взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, для скрининга на ТБ могут использоваться рекомендованные ВОЗ молекулярные быстрые диагностические тесты (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста*).

Взрослые и подростки с ВИЧ, находящиеся в стационаре в медицинских палатах с распространенностью ТБ  $\geq 10\%$ , должны систематически проходить тестирование на ТБ с помощью мРВД (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста*).

Среди лиц младше 15 лет, которые близко контактировали с больными ТБ, следует проводить систематический скрининг на ТБ на основе наличия симптомов, включая кашель, лихорадку или недостаточную прибавку в весе, или рентгенографию грудной клетки, или использовать оба метода (*настоятельная рекомендация, умеренная или низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

Среди детей с ВИЧ младше 10 лет следует проводить систематический скрининг на ТБ на основе наличия симптомов, включая кашель, лихорадку или недостаточную прибавку в весе или на основе наличия близкого контакта с больным ТБ (*настоятельная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

Источник: Практический справочник ВОЗ по туберкулезу: Модуль 2: Скрининг: Систематический скрининг на туберкулез. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353165>) (13).

Странам рекомендуется отслеживать и оценивать результативность подходов к скринингу на ТБ среди детей и подростков, подлежащих скринингу, в том числе детей, близко контактировавших с больным ТБ в пределах домохозяйства или в других условиях, и детей, живущих с ВИЧ, с разбивкой по инструментам и алгоритмам скрининга, чтобы расширить доказательную базу, касающуюся результатов, затрат, безопасности и клинических исходов при различных стратегиях.

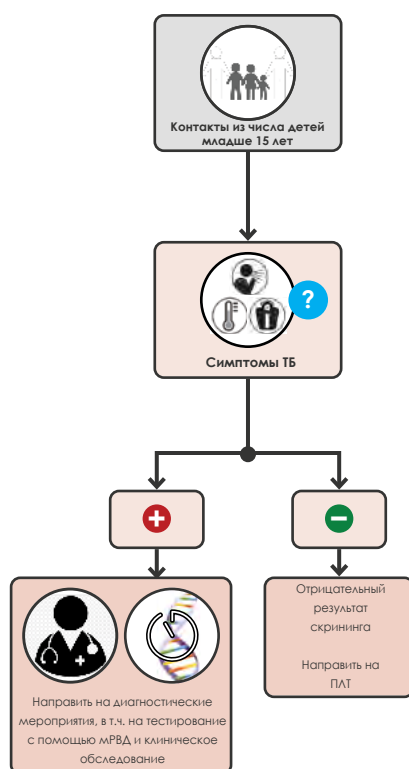
## 2.3.1. Скрининг детей, контактирующих с больными бактериологически подтвержденным ТБ

### 2.3.1.1. Скрининг симптомов

В рамках расследования контактов любой ребенок младше 10 лет, тесно контактировавший со страдающими заболеванием ТБ, должен пройти скрининг на ТБ путем скрининга симптомов или РОГК. При скрининге симптомов ТБ учитываются следующие симптомы: кашель более двух недель, лихорадка более двух недель, медленный набор массы тела за последние три месяца. У детей младшего возраста в список симптомов можно также включить снижение желания играть и вялость, так как у детей с рассеянной формой заболевания длительный кашель может отсутствовать.

При скрининге на ТБ учитываются ответы на все вопросы, которые необходимо задать для скрининга симптомов. При наличии по крайней мере одного из симптомов результат скрининга следует считать положительным, а ребенка следует вести как пациента с подозрением на ТБ (рис. 2.3). Полезно периодически анализировать график роста ребенка, чтобы определить, не снижается / не прекратила ли расти ли его масса тела. Снижение массы тела или прекращение ее роста (отставание в росте и развитии) – тревожные признаки, которые могут указывать на наличие ТБ.

Рисунок 2.3. Алгоритм скрининга на ТБ детей с соответствующими симптомами



Авторы систематического обзора тестов для скрининга на активную форму ЛТБ у детей указывают, что скрининг симптомов, при котором у ребенка проверяется наличие каких-либо из следующих симптомов: кашель, лихорадка или недостаточная прибавка в весе, обладает чувствительностью 89% и специфичностью 69% для выявления ТБ (по сравнению с составным эталонным стандартом) (25).

Низкая специфичность метода, при котором используется только скрининг симптомов, означает, что около 30% детей могут проходить ненужные диагностические тесты или даже лечение от ТБ. Риск ложноположительного диагноза в результате скрининга ложноположительных симптомов у детей может быть выше, чем у взрослых, поскольку такой диагноз часто ставится исключительно на основании клинических данных. Из-за высоких показателей смертности и заболеваемости среди детей с ТБ, а также в связи с тем, что лечение ТБ в целом очень хорошо переносится, риск гиподиагностики обычно превышает риск постановки ложного диагноза и нецелесообразного лечения ТБ, особенно это связано с тем, что дети обычно хорошо переносят ПЛТ (см. главу 4). Тем не менее МР должны проявлять бдительность в отношении риска ложноположительных диагнозов ТБ у детей, внимательно следить за их реакцией на лечение и рассматривать альтернативные варианты диагноза, особенно если после полученного лечения состояние ребенка не улучшилось. Если подтвержден вероятный альтернативный диагноз, врачи могут рассмотреть возможность прекращения лечения ТБ, не забывая при этом о возможных сопутствующих заболеваниях. Противотуберкулезную терапию никогда не следует назначать как «пробную» (см. главу 5).

### **2.3.1.2. РОГК**

При выявлении ТБ у детей и подростков младше 15 лет, тесно контактировавших с больными ТБ, чувствительность «любой патологии», обнаруженной на РОГК, составляет 84%, а специфичность – 91% (25). Таким образом, этот метод более специфичен, по сравнению со скринингом только на наличие симптомов. Оценки точности РОГК не дезагрегированы по возрастным группам, и значительные различия в результатах РОГК у детей младшего и старшего возраста могут привести к существенным различиям в чувствительности и специфичности между возрастными группами.

Вызванные ТБ патологические изменения, которые наблюдаются при РОГК у детей, могут значительно отличаться от таковых у взрослых. У детей старшего возраста могут отмечаться проявления заболевания «взрослого типа», например легочные каверны, но у детей младшего возраста изменения на рентгенограмме, связанные с ТБ, могут быть незаметными и их трудно обнаружить при низком качестве снимка. При использовании РОГК для скрининга на ТБ среди детей в идеале следует делать снимок как в задне-передней, так и боковой проекции. У детей распространены такие аномалии как увеличение прикорневых и паратрахеальных лимфатических узлов, причем иногда с признаками сдавления дыхательных путей лимфатическими узлами; уплотнение альвеол без видимых каверн; милиарные очаги поражения (признак рассеянной формы заболевания) и экссудативный плеврит. Иногда бывает трудно отличить патологически увеличенные паратрахеальные и прикорневые лимфатические узлы от нормальных сосудистых структур. Эти трудно выявляемые аномалии при РГК у детей младшего возраста могут повлиять на чувствительность и специфичность метода. Для решения вопросов, связанных с интерпретацией результатов, можно обратиться за помощью к опытному практикующему специалисту в области рентгенографии грудной клетки у детей. Использование программного обеспечения для компьютерной диагностики как средства интерпретации РОГК в целях выявления ТБ рекомендовано ВОЗ в качестве альтернативы расшифровке результатов человеком (см. главу 4 публикации «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 2: Скрининг: Систематический скрининг на туберкулез» (13)). В настоящее время эта рекомендация предназначена только для лиц в возрасте 15 лет и старше, и требуется больше данных для проверки эффективности компьютерной диагностики в отношении выявления ТБ у детей.

При скрининге на ТБ РОГК может использоваться в сочетании с скринингом симптомов. Во многих учреждениях РОГК недоступна, и для осуществляющего уход лица поездка в другое учреждение для прохождения процедуры может оказаться невозможной, так как он может быть не в состоянии найти время или понести прямые или косвенные расходы на транспортировку, поддержку или саму процедуру. Для охвата труднодоступных групп населения могут использоваться мобильные пункты рентгенодиагностики, однако их организация требует обучения кадровых ресурсов, финансовой и логистической поддержки.

Более современные цифровые рентгеновские аппараты испускают небольшое количество излучения, однако обусловленный этим риск для пациента очень мал. В главе 3 публикации «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу: Модуль 2: Скрининг: Систематический скрининг на туберкулез» (13) изложены дополнительные рекомендации по использованию РОГК, включая преимущества и недостатки последовательного и параллельного скрининга, когда она сочетается со скринингом симптомов.

На рис. 2.4–2.7 приведены алгоритмы скрининга детей и подростков младшего возраста на ТБ на основе РОГК, симптомов и РОГК, а также ряда положительных и отрицательных результатов последовательного проводимого скрининга на ТБ с опорой на клинические данные и РОГК соответственно.

**Рисунок 2.4. Алгоритм скрининга детей на ТБ с опорой на РОГК**

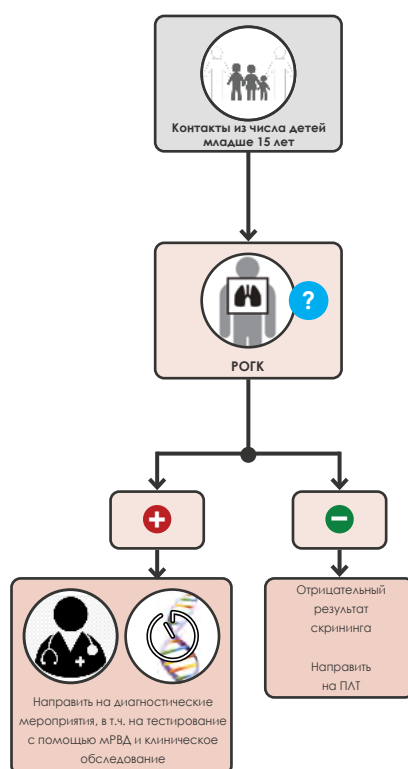


Рисунок 2.5. Алгоритм параллельного скрининга детей на ТБ с опорой на клинические данные и РОГК

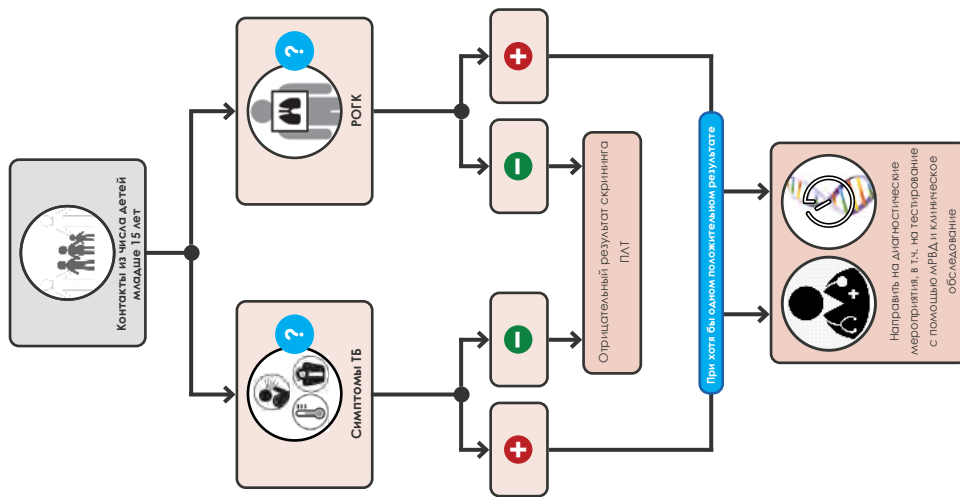
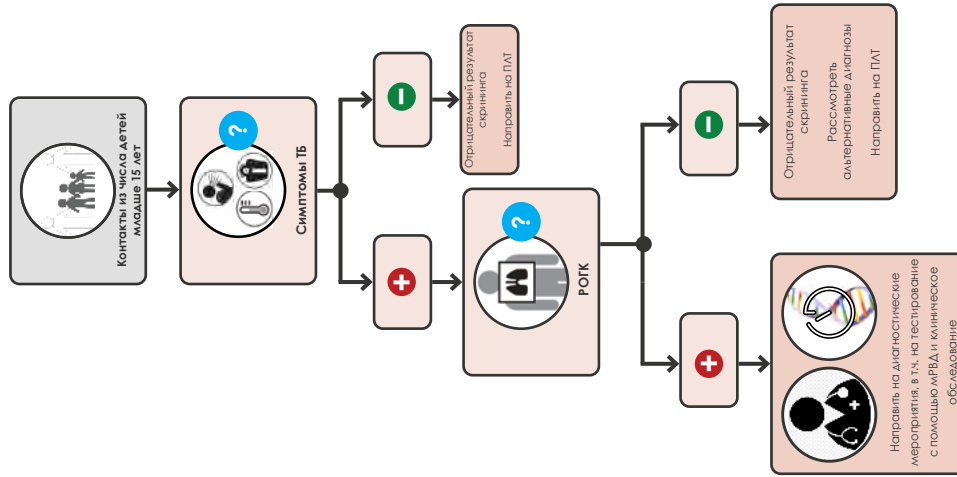
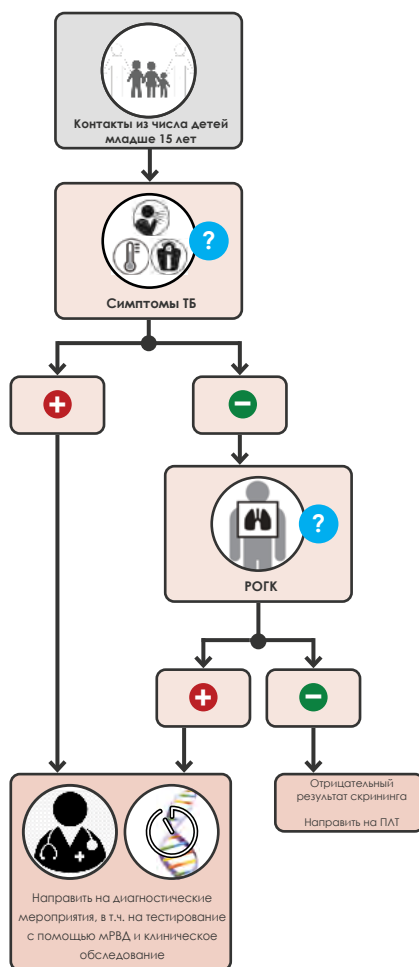


Рисунок 2.6. Алгоритм последовательного скрининга детей на ТБ по принципу совокупности положительной симптоматики и РОГК





**Рисунок 2.7. Алгоритм последовательного скрининга детей на ТБ по принципу совокупности отрицательной симптоматики и РОГК**



### 2.3.1.3. МРВД

В настоящее время МРВД не рекомендуются для скрининга детей и подростков младше 15 лет на ТБ, однако их следует использовать для диагностики ТБ у детей с положительными результатами скрининга симптомов или РОГК (см. главу 4).

### 2.3.1.4. Тесты на туберкулезную инфекцию

Как и в случае взрослых, ТКП и IGRA не следует использовать для скрининга детей на ТБ (26, 27), так как эти тесты не позволяют отличить ТБ инфекцию от заболевания ТБ и не позволяют спрогнозировать, у кого разовьется заболевание ТБ. Оба теста могут служить маркером ТБ инфекции, однако в то же время на их работу могут оказывать влияние механизмы, не связанные с ТБ инфекцией, что провоцирует ложноотрицательные или ложноположительные результаты. Роль этих тестов в принятии решений относительно ПЛТ и в диагностическом обследовании детей с подозрением на ТБ обсуждается в главах 3 и 4 (15, 28).

### 2.3.2. Аспекты внедрения скрининга тесно контактирующих лиц из числа детей

После выявления лиц, находившихся в контакте с больным ТБ, они должны пройти скрининг на наличие симптомов ТБ и/или РОГК с последующей соответствующей диагностической оценкой (15, 28). Расследование контактов может требовать от МР финансовых и временных затрат. Кроме того, в некоторых местах ТБ сопровождается значительной стигматизацией, и визит медицинского работника на дом к тому или иному человеку потенциально может спровоцировать дискриминацию в отношении членов его домохозяйства. МР могут попросить больных ТБ привести лиц, находившихся с ними в близком контакте, в том числе детей, в медицинское учреждение для обследования на ТБ, хотя родители или осуществляющие уход лица могут не иметь возможности привести детей на обследование по ряду причин, таких как финансовые трудности и нехватка времени, непонимание важности обследования или недоверие к медицинским услугам (4). При определении наилучшего подхода эти вопросы необходимо тщательно учитывать. Принимая решения относительно способов проведения скрининга, медицинские работники, руководители служб здравоохранения и представители программ здравоохранения должны учитывать предпочтения и опасения пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход.

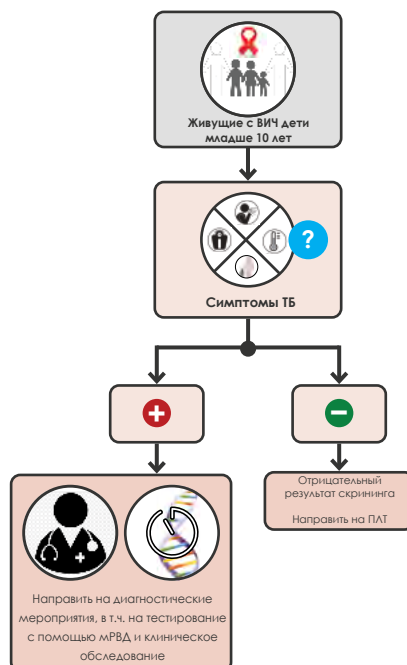
Детей и подростков, контактировавших с больными ТБ, но не страдающих ТБ, следует обследовать на наличие ТБ инфекции и оценивать на соответствие критериям ПЛТ согласно национальным руководствам и в соответствии с рекомендациями ВОЗ (15, 28). Тесно контактировавшие с больным бессимптомные лица в возрасте пяти лет и старше должны по возможности пройти РОГК, а при обнаружении патологий на РОГК – тщательное обследование на ТБ. РОГК не является обязательным требованием для назначения ПЛТ бессимптомным детям до пяти лет, тесно контактировавшим с больным ТБ. При недоступности РОГК ребенку можно назначить ПЛТ, если заболевание ТБ исключено на основании отрицательных результатов скрининга симптомов.

### 2.4. Скрининг детей и подростков, живущих с ВИЧ

В случае гиподиагностики у детей, живущих с ВИЧ, высок риск быстрого развития тяжелого заболевания и смерти. Вероятность развития ТБ у ребенка, живущего с ВИЧ, в 3,5 раза выше, чем у не инфицированных детей (29). У детей, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), такой риск существенно снижен, хотя и остается повышенным. Около 10% детских смертей от ТБ приходится на детей, живущих с ВИЧ, что в количественном выражении соответствует 21 000 смертей ежегодно (7). Именно по этой причине ВОЗ настоятельно рекомендует проводить скрининг детей, живущих с ВИЧ, на наличие ТБ.

## 2.4.1. Скрининг на наличие симптомов и скрининг среди лиц, находившихся в контакте с больным ТБ

Рисунок 2.8. Алгоритм скрининга на ТБ для живущих с ВИЧ детей, у которых имеются соответствующие симптомы



Дети, живущие с ВИЧ, в возрасте до 10 лет должны проходить скрининг на ТБ при каждом обращении к МР по поводу следующих признаков и симптомов: кашель, лихорадка, недостаточная прибавка в весе или близкий контакт с больным ТБ (см. рис. 2.8). Систематический обзор, проведенный в рамках обновления рекомендаций ВОЗ по скринингу на 2021 г., показал, что наличие любого из этих состояний имеет чувствительность 61% и специфичность 94%. Дети с положительным результатом этого скрининга должны пройти дальнейшую диагностическую оценку на наличие ТБ (25). Скрининг подростков 10–19 лет следует проводить в таком же порядке, как скрининг взрослых.

Для ребенка, живущего с ВИЧ, скрининг на ТБ может быть затруднен. Даже у детей старшего возраста, у которых в противном случае можно ожидать развитие более типичного ТБ взрослого типа, при сочетанной ВИЧ-инфекции часто развивается внелегочная форма и имеются атипичные симптомы заболевания (30). МР должны проявлять клиническую настороженность в отношении наличия ТБ у любого ребенка с ВИЧ, даже при отсутствии классических симптомов ТБ, особенно в регионах с высокой распространенностью этого заболевания.

## 2.4.2. Прочие скрининговые тесты

Имеющийся в настоящее время объем данных недостаточен для того, чтобы экстраполировать применение РОГК, тестов на концентрацию СРБ для применения в месте оказания медицинской помощи или мРВД, которые используются в качестве скрининг-тестов на ТБ у взрослых, на живущих с ВИЧ детей младше 10 лет. РОГК может использоваться для скрининга живущих с ВИЧ детей, тесно контактирующих с больными с контагиозным ТБ (см. [раздел 2.3.1](#)). Тесты на ТБ инфекцию, в т. ч. на основе IGRA, для скрининга на ТБ не подходят.

### 2.4.3. Рекомендации по внедрению

Дети, живущие с ВИЧ, должны находиться под пристальным наблюдением в системе здравоохранения. Те из них, кто живет в среде с высокой заболеваемостью ТБ, должны проходить скрининг на ТБ при каждом обращении в учреждения системы здравоохранения. Учитывая высокий риск развития заболевания ТБ и высокий уровень смертности, при каждом обращении в учреждения системы здравоохранения, включая такие мероприятия, как дни вакцинации, консультации по охране здоровья матери, скрининг питания и посещения на дому в рамках программ продовольственной поддержки, также должен проводиться комбинированный скрининг симптомов. Комбинированный скрининг симптомов имеет низкую специфичность, что может привести к большому количеству ложноположительных результатов и дополнительному диагностическому тестированию. Тем не менее, учитывая высокую смертность от нелеченого ТБ среди детей, живущих с ВИЧ, польза обычно превосходит риск нецелесообразного расследования контактов и лечения ТБ. МР должны внимательно контролировать ПЛТ и лечение ТБ, а также помнить о альтернативных вариантах диагноза.

Иногда бывает трудно определить, находился ли ребенок в близком контакте с больным ТБ. Важно тщательно собрать анамнез об известных контактах родителя или лица, осуществляющего уход, и ребенка. Часто рассматриваются контакты в пределах домохозяйства, но близкий контакт может иметь место в различных условиях (особенно в районах с высокой заболеваемостью ТБ) на уровне сообщества, включая школу, детский сад и религиозные учреждения. Исследование, проведенное в Южной Африке, показало, что только половина детей с ТБ в домашних условиях контактировали с больным ТБ, и даже у детей младшего возраста имеется высокий риск заражения внутри сообщества, то есть вне домохозяйства (30). Следует учитывать высокую вероятность наличия ТБ у детей раннего возраста, особенно у детей, живущих с ВИЧ, или с неизвестным ВИЧ-статусом в условиях высокой заболеваемости ТБ. Дети, живущие с ВИЧ, у которых ТБ не обнаружен, должны получать ПЛТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ (15, 28).

### 2.4.4. Скрининг подростков, живущих с ВИЧ

Как подчеркивается во [вставке 2.7](#), среди живущих с ВИЧ подростков следует проводить скрининг симптомов на заболевание ТБ с использованием рекомендованного ВОЗ скрининга четырех клинических симптомов ТБ (W4SS). У тех, кто сообщает о наличии у себя любого из таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночная потливость, может иметься ТБ. В этой связи им следует пройти обследование на ТБ и другие заболевания. Кроме того, подросткам, живущим с ВИЧ, можно проводить скрининг на основе концентрации СРБ (с пороговой концентрацией >5 мг/л), РОГК или мРВД. Живущих с ВИЧ подростков, госпитализированных в палаты с высокой (более 10%) распространенностью ТБ, как и взрослых в таких условиях, следует систематически подвергать тестированию на заболевание ТБ с применением мРВД (13). Дополнительную информацию о сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ см. в [разделе 7.1](#).

## Ключевые тезисы

- Дети и подростки, контактировавшие с больным контагиозной формой ТБ, подвержены высокому риску развития заболевания ТБ.
- Расследование контактов важно для выявления детей, контактировавших с возбудителем ТБ, и проведения их скрининга на заболевание ТБ:
  - для расследования контактов необходимы специализированные кадровые и финансовые ресурсы;
  - эффективность расследования контактов наиболее высока, когда оно активно проводится на уровне местного сообщества или домохозяйств.
- Для детей, тесно контактировавших с больным ТБ, и детей, живущих с ВИЧ, подходы к скринингу несколько отличаются:
  - Относительно тех детей, кто тесно контактировал с больным ТБ:
    - инструменты скрининга – скрининг симптомов и/или РОГК;
    - симптомы, учитываемые при скрининге: кашель более двух недель, лихорадка более двух недель, медленный набор (или снижение) массы тела за последние три месяца;
    - время проведения скрининга – в период расследования контактов и в рамках мероприятий, связанных с последующим наблюдением.
  - Относительно детей, живущих с ВИЧ:
    - инструмент скрининга – скрининг симптомов;
    - симптомы, учитываемые при скрининге – кашель, лихорадка, медленный набор массы тела за последние три месяца или тесный контакт с больным ТБ;
    - время проведения скрининга – при любом обращении за помощью к МР.
- К инструментам скрининга детей относятся скрининг симптомов (который может использоваться в любых условиях, в т. ч. при расследовании контактов в пределах домохозяйств и местного сообщества) и РОГК (в медицинских учреждениях или на базе мобильных рентгенографических аппаратов).
- Детей с положительным результатом скрининга симптомов ТБ (т. е. имеющих любой из следующих симптомов: кашель более двух недель, лихорадка более двух недель или медленный набор массы тела за последние три месяца) и/или аномалиями на РОГК следует считать пациентами с подозрением на ТБ и обследовать на заболевание ТБ.
- Детям без симптомов ТБ (и с нормальной РОГК, при ее наличии) на момент скрининга на ТБ следует – при отсутствии противопоказаний – предложить ПЛТ.
- Мероприятия по скринингу подлежат отслеживанию и оценке.
- Для получения дополнительных сведений о внедрении подходов к скринингу в работу различных учреждений, через которые происходит обращение в систему педиатрической медицинской помощи, см. главу 6.

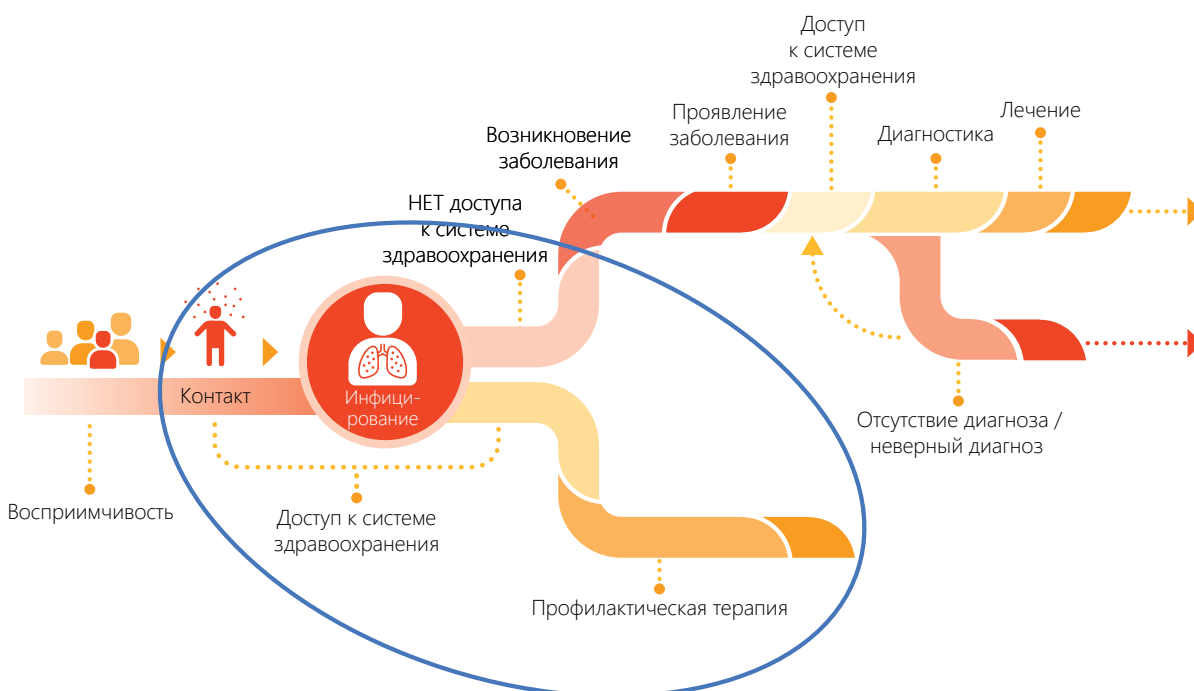


# 3. Профилактика ТБ у детей и подростков

## 3.1. Введение

В данной главе описаны стратегии профилактики ТБ у детей и подростков. Здесь освещается вакцинация БЦЖ, ПЛТ, а также профилактика инфицирования ТБ и инфекционный контроль. Данная глава относится к части последовательности, которая обведена синим на [рис. 3.1](#).

**Рисунок 3.1. Часть последовательности, включающей в себя контакт с ТБ инфекцией, инфицирование и течение заболевания ТБ, которой уделено внимание в главе 3**



Источник: Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332310>) (5).

## 3.2. Вакцинация БЦЖ

БЦЖ – это живая аттенуированная бактериальная вакцина, полученная на основе *Mycobacterium bovis*, которая первоначально была выделена из организма коровы, больной ТБ, в 1902 г. БЦЖ продемонстрировала существенную профилактическую эффективность, однако не обеспечивает один и тот же уровень защиты против всех форм ТБ и для всех возрастных групп.

Кроме того, продемонстрирована эффективность БЦЖ для профилактики лепры (возбудитель – *Mycobacterium leprae*) и язвы Бурули (возбудитель – *Mycobacterium ulcerans*) (31).

При введении новорожденным БЦЖ обеспечивает хорошую (до 90%) защиту от тяжелых форм ТБ, в т. ч. ТБМ и милиарного ТБ. Хотя вакцинация новорожденных обеспечивает защиту и от детского ЛТБ, она предотвращает в основном развитие рассеянных форм ТБ. Авторы специализированного систематического обзора обнаружили, что у привитых БЦЖ детей, контактировавших с больными контагиозным ТБ, заражение наступало на 19% реже, чем у непривитых (95-процентный доверительный интервал (ДИ): 8–29%); это указывает на ее малую эффективность как средства защиты от инфицирования *M. tuberculosis*. Кроме того, БЦЖ может оказывать неспецифическое благотворное влияние, обуславливая снижение смертности от всех причин (31). В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором сравнивались итоги вакцинации БЦЖ при рождении и через шесть недель показано, что вакцинация не только оказывает действие, связанное непосредственно с профилактикой ТБ, но и защищает от инфекционных заболеваний помимо него (32).

Вакцинацию БЦЖ рекомендовано проводить в странах или условиях с высокой заболеваемостью ТБ<sup>13</sup> или лепрой, а также в районах, где отмечается язва Бурули. Всем здоровым новорожденным при рождении необходимо ввести одну дозу вакцины. Если при рождении введение вакцины БЦЖ невозможно, то ее следует ввести как только такая возможность появится. В странах с низкой заболеваемостью ТБ или лепрой может быть оправдано решение об избирательной вакцинации новорожденных, подверженных высокому риску. В странах, где заболеваемость ТБ устойчиво снижается, следует изучить эпидемиологическую ситуацию с ТБ, а затем рассмотреть вопрос о переходе к вакцинации представителей отдельных групп риска (31).

К новорожденным, подверженным высокому риску, в странах с низкой заболеваемостью ТБ относятся:

- ➔ проживающие в домохозяйстве с лицом из страны с высокой заболеваемостью ТБ;
- ➔ собирающиеся посещать страну с высокой заболеваемостью ТБ или проживать в ней;
- ➔ тесно контактирующие на момент оценки с лицом, у которого подтвержден диагноз ТБ.

Исследования не дали однозначных подтверждений дополнительной пользы повторной вакцинации БЦЖ в целях профилактики ТБ или лепры. Ревакцинация не рекомендована даже при отрицательном результате ТКП или IGRA. Помимо новорожденных, вакцинация БЦЖ в настоящее время рекомендована только непривитым детям школьного возраста с отрицательным результатом ТКП или IGRA, прибывшим из района с высокой заболеваемостью ТБ или высоким бременем ТБ или отбывающих в таковой, а также другим людям с отрицательным результатом ТКП или IGRA, подвергающимся риску заражения из-за контакта с возбудителем ТБ на рабочем месте, в т. ч. трудящимся в условиях высокой заболеваемости ТБ медицинским работникам (31).

<sup>13</sup> Более 100 случаев ТБ на 100 000 человек.



## 3.2.1. Рекомендации из документа с изложением позиции ВОЗ относительно вакцинации БЦЖ

### 3.2.1.1. Живущие с ВИЧ дети и новорожденные

#### Введение БЦЖ детям, живущим с ВИЧ

Детям с подтвержденной ВИЧ-инфекцией не следует проводить вакцинацию БЦЖ, так как они подвержены повышенному риску диссеминированного ТБ, вызванного БЦЖ. Однако это правило не применяется к таким детям, если они получают АРТ, клинически здоровы и иммунологически стабильны. Иммунологически стабильными детьми считаются те, у кого доля лимфоцитов CD4 превышает 25% (дети до пяти лет) или количество CD4 равняется не менее 200/мм<sup>3</sup> (дети старше пяти лет). При невозможности проведения анализа на лимфоциты CD4 иммунологическую стабильность можно оценить клинически – по отсутствию новых оппортунистических инфекций и каких-либо иных симптомов. При доступности анализа на вирусную нагрузку критериям иммунологической стабильности соответствует неопределяемая вирусная нагрузка в сочетании с хорошим клиническим состоянием ребенка и отсутствием новых оппортунистических инфекций (31).

#### Введение БЦЖ новорожденным

Новорожденных, чьи матери имеют неизвестный ВИЧ-статус, следует вакцинировать БЦЖ. В отсутствие клинических признаков, указывающих на ВИЧ-инфекцию, новорожденных с неизвестным ВИЧ-статусом, матери которых живут с ВИЧ, следует привить вне зависимости от того, получает ли мать АРТ. Всем матерям, живущим с ВИЧ, следует предложить терапию, чтобы снизить риск вертикальной передачи ВИЧ.

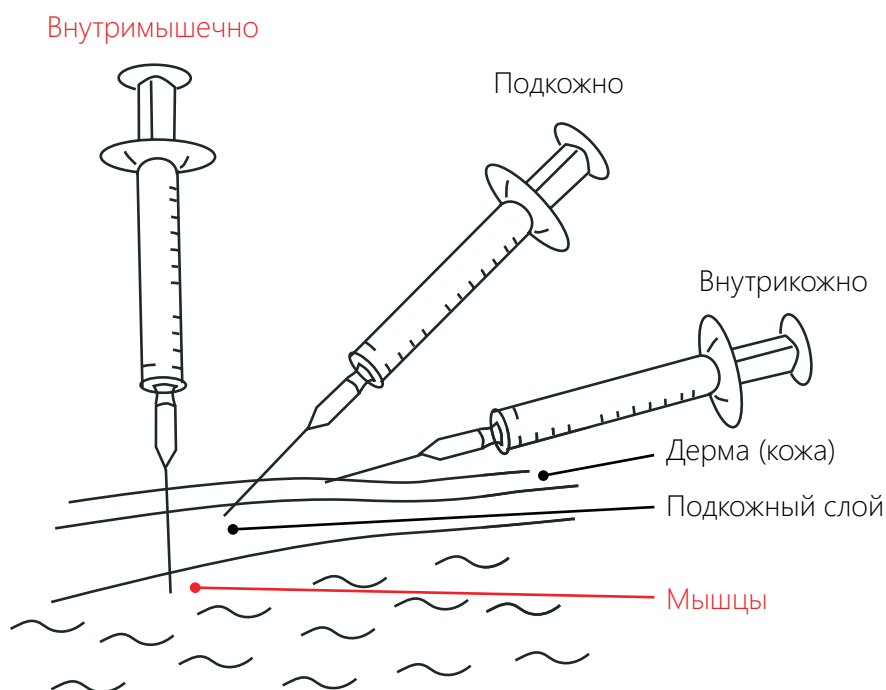
Новорожденным, у которых ВИЧ-инфекция подтверждена ранним вирусологическим тестированием, вводить БЦЖ при рождении не следует. Вакцинацию следует отложить до начала АРТ и подтверждения иммунологической стабильности младенца (ее признаками являются: у детей до пяти лет – доля CD4 более 25%, у детей старше пяти лет – количество CD4 не менее 200/мм<sup>3</sup>).

Новорожденным без симптомов ТБ, родившимся у матерей с бактериологически подтвержденным ЛТБ, после исключения заболевания ТБ следует назначить ПЛТ. В дальнейшем новорожденного необходимо регулярно проверять на наличие симптомов и признаков, указывающих на ТБ. Если симптомы не появились, и пациент является ВИЧ-отрицательным, то через две недели после завершения полного курса ПЛТ вакцинацию БЦЖ следует провести стандартной дозой для новорожденных (31). Сведения о ведении новорожденных, контактирующих с матерями, больными контагиозным ТБ, см. в разделе 7.2.

### 3.2.1.2. Введение БЦЖ

Для того, чтобы обеспечить использование верных приемов вакцинации, важно обучить медицинских работников введению БЦЖ. Стандартная доза вакцины БЦЖ для внутрикожного введения составляет 0,05 мл восстановленной вакцины для новорожденных младше одного года и 0,1 – для младенцев старше одного года. Вакцина БЦЖ безопасна при применении вместе с другими стандартными препаратами для вакцинации детей, в т. ч. вводимой при рождении дозой вакцины против гепатита В. Хотя в идеале необходимо использовать все дозы в многодозовых флаконах с БЦЖ, детей следует прививать, даже если из-за этого придется зря потратить часть содержимого флакона. При использовании многодозовых флаконов необходимо придерживаться надлежащих методов инфекционного контроля.

### Рисунок 3.2. Способы введения



Источник: Vaccine safety basics. Geneva: World Health Organization (<https://vaccine-safety-training.org/route-of-administration.html>).

При внутрикожном введении вакцина вводится в самый верхний слой кожи (рис. 3.2 и 3.3). БЦЖ – единственная вакцина, которую вводят таким способом. По некоторым сообщениям, именно эту вакцину вводить труднее всего, так как руки новорожденных малы, а для внутрикожного введения необходимо владеть техникой инъекции.

### Рисунок 3.3. Введение инъекции БЦЖ



Источник: <https://lytimg.com/vi/F2cvT7zbLLw/maxresdefault.jpg>

Чтобы ввести вакцину БЦЖ:

- используется короткая тонкая игла (15 мм, 26 калибр);
- иглу вводят непосредственно под поверхность кожи в области левой дельтовидной мышцы.
- шприц удерживают под углом 5–15 градусов относительно места введения;

- иглу следует поместить почти параллельно поверхности кожи пациента, срезом вверх;
- иглу частично вводят под кожу до полного погружения всего среза иглы;
- при введении раствора должно ощущаться некоторое сопротивление, а на коже должно появиться небольшое возвышение, указывающее на наличие жидкости внутри дермы.

### 3.2.1.3. Противопоказания для БЦЖ

При том, что БЦЖ безопасна, она все же является аттенуированной живой вакциной (*M. bovis* BCG). К противопоказаниям относятся:

- беременность;
- ВИЧ-инфекция в отсутствие АРТ, либо отсутствие иммунологической стабильности на фоне АРТ;
- иные формы иммунодепрессии (например, кандидаты на пересадку органов, лица на иммуносупрессивной терапии).

### 3.2.1.4. Нежелательные реакции

Вакцина БЦЖ широко применяется по всему миру; каждый год ей прививают приблизительно 100 миллионов новорожденных. Тяжелые нежелательные реакции регистрируются лишь изредка. В случае некоторых нежелательных реакций (например, диссеминированного ТБ, вызванного БЦЖ) для постановки диагноза может потребоваться посев *M. bovis* BCG, чтобы отличить ее от возбудителей других форм микобактериальных инфекций (33). Важно понимать, что *M. bovis* BCG обуславливает положительный результата теста Xpert® MTB/RIF (Cepheid (Саннивейл, Соединенные Штаты Америки)) и Ultra (см. главу 4). У ребенка, недавно привитого БЦЖ и в остальном клинически здорового, именно ее следует считать вероятной причиной объемных образований в прикорневых лимфатических узлах (при положительном результате Xpert) с той же стороны, на которой проводилась вакцинация БЦЖ.

#### Легкие нежелательные реакции

После вакцинации БЦЖ почти у всех детей возникает реакция – в месте введения появляется папула, которая может характеризоваться покраснением, болезненностью при нажатии и уплотнением. Папула развивается через две или более недель после вакцинации и может перейти в язву, которая заживает через 2–5 месяца, оставляя поверхностный шрам. Также возможно увеличение регионарных лимфатических узлов, близких к месту введения (обычно подмышечных, но также шейных и/или надключичных). Затронутые лимфатические узлы остаются небольшими по размеру (до 1,5 см) и не спаянными с кожей. Язвам необходимо дать зажить естественным образом, не пытаясь проводить с ними какие-либо манипуляции.

Несмотря на то, что вакцина вводится внутрикожно, возможны легкие местные реакции. Масштаб реакций зависит от ряда факторов, в т. ч. от содержащегося в вакцине штамма, количества жизнеспособных бацилл в серии препарата, а также вариаций техники введения. Легкие реакции в месте введения, в том числе сопровождающиеся легкой регионарной лимфаденопатией, не требуют лечения. При необходимости вакцинируемому можно предоставить анальгетики, такие как парацетамол.

#### Тяжелые нежелательные реакции

Тяжелые нежелательные реакции после вакцинации БЦЖ возможны, но редки.

К тяжелым нежелательным реакциям относятся:

- реакции в месте введения, в т. ч. подкожный абсцесс и келоид (утолщенный рубец) в месте введения;
- поражения кожи, не относящиеся к месту введения: у пациента с ослабленным иммунитетом множественные поражения кожи могут свидетельствовать о диссеминированном ТБ, вызванном БЦЖ;
- Лимфаденит, вызванный БЦЖ – при тяжелых формах возможно спаивание лимфатических узлов с кожей над ними, сопровождающееся нагноением (флюктуация при пальпации или наличие гноя при аспирации, образование свища или спаивание крупного лимфоузла с кожей и творожистый некроз при иссечении). Поражаются обычно ипсилатеральные подмышечные лимфатические узлы, однако возможно и вовлечение надключичных или шейных узлов. Пунктат лимфатических узлов может давать положительный результат при тестировании с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra.

К тяжелым системным нежелательным реакциям относятся системная или диссеминированная БЦЖ-инфекция, при которой подтверждено наличие *M. bovis* BCG в одной или нескольких анатомических локализациях, удаленных от места введения и регионарных лимфатических узлов (34). У младенцев, живущих с ВИЧ, летальность при диссеминированном ТБ, вызванном БЦЖ или системной БЦЖ-инфекции превышает 70%. По клинической картине это состояние может быть очень схоже с ТБ, а подтверждение диагноза возможно только по положительному результату посева на микобактерии с идентификацией вида. К возможным симптомам относятся истощение или отставание в росте и развитии, анемия, гепатоспленомегалия, лимфаденит (подмышечных и шейных лимфоузлов), остеомиелит и наличие инфильтрации на РОГК.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) – это нежелательная реакция, обусловленная прививкой БЦЖ, которая наблюдается у живущих с ВИЧ людей, начинающих получать АРТ. Она обычно развивается в течение трех месяцев после восстановления иммунитета и характеризуется местными абсцессами или регионарным лимфаденитом, обычно без диссеминации. Показано, что раннее начало АРТ, до появления иммунологических и/или клинических проявлений ВИЧ, существенно снижает риск обусловленного БЦЖ регионарного лимфаденита как проявления ВСВИ.

К другим редким реакциям относятся остейт, остеомиелит, саркоидоз, поражения органов зрения (конъюнктивит, хориоидит, неврит зрительного нерва), узелковая эритема и менингит (исключительно редко).

### **Ведение тяжелых нежелательных реакций**

Во многих случаях местные и регионарные реакции разрешаются без каких-либо вмешательств, но при этом в качестве лечения могут назначаться антибиотики для приема внутрь (БЦЖ устойчива к пипразинамиду, а некоторые штаммы частично устойчивы к изониазиду), игольная аспирация содержимого при флюктуации, хирургическое удаление пораженных лимфатических узлов, а также анальгетики, такие как парацетамол. В систематическом обзоре от 2013 г. какой-либо пользы от использования пероральных анальгетиков в целях лечения местной или регионарной БЦЖ-инфекции не обнаружено. У людей с абсцедирующей лимфаденопатией боль облегчает игольная аспирация абсцесса (35).

Детей с системными нежелательными реакциями необходимо направлять в соответствующие учреждения для получения специализированной помощи. Четкие рекомендации относительно лечения диссеминированной БЦЖ-инфекции отсутствуют, однако ее ведение обычно предполагает применение изониазида, рифампицина и этамбутола (а также, возможно, фторхинолонов, в т. ч. левофлоксацина) (36). В зависимости от локализации может потребоваться хирургическое вмешательство (37).

### Вставка 3.1. COVID-19 и БЦЖ

Помимо целенаправленного противотуберкулезного воздействия, вакцина БЦЖ оказывает благотворное неспецифическое (не связанное с конкретной мишенью) влияние на иммунную систему. Оно малоизучено, однако эта вакцина может защищать от широкого круга других инфекций и используется в повседневной практике для лечения рака мочевого пузыря у взрослых. В этой связи высказано предположение, что вакцинация БЦЖ может способствовать защите МР и других уязвимых людей от тяжелой формы COVID-19; однако подтверждения до сих пор не получено, а исследования продолжаются (38, 39).

Вакцинация новорожденных БЦЖ защищает младенцев и детей младшего возраста от тяжелых диссеминированных форм ТБ, в т. ч. ТБМ и милиарного ТБ (31). Глобальный дефицит БЦЖ в 2014–2017 гг. подчеркнул важность продолжения вакцинации новорожденных БЦЖ, особенно в условиях высокого бремени ТБ и ВИЧ (40, 41). О том, насколько рискованной является ситуация низкого охвата населения прививкой из-за исчерпания запасов БЦЖ, ярко свидетельствует резкий рост заболеваемости ТБМ среди детей младшего возраста в Южной Африке (42). Проблемы производства и налаживания цепи поставок в основном решены, хотя поставки БЦЖ по-прежнему подвержены факторам риска (43, 44). Основное влияние на рынок БЦЖ оказывают такие факторы, как ограниченная эластичность спроса и концентрация предложения. Более чем в половине из тех 125 стран, где в календаре профилактических прививок используется БЦЖ, зарегистрирован лишь один препарат, а для внедрения новых требуется полная регистрация. Как следствие, в случае каких-либо проблем с производством выбранного препарата эти страны могут столкнуться с его дефицитом. Кроме того, приблизительно 45% мирового объема поставок вакцины приходится лишь на двух производителей (43).

В апреле 2020 г. ВОЗ выпустила научную справку, в которой указано, что в связи с отсутствием фактических данных ВОЗ не рекомендует вакцинацию БЦЖ для профилактики COVID-19, но по-прежнему рекомендует вакцинацию новорожденных БЦЖ в странах или условиях с высокой заболеваемостью ТБ (45).

## 3.3. Профилактическое лечение ТБ

### 3.3.1. Введение

Туберкулезная инфекция (ранее именовавшаяся латентной туберкулезной инфекцией) определяется как «состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений заболевания ТБ» (15). Согласно оценкам, во всем мире туберкулезная инфекция имеется у 1,7 миллиарда человек. Более того, по некоторым оценкам, ТБ ежегодно заражаются 7,5 миллиона детей младше 15 лет (11). По состоянию на 2014 г. среди детей младше 15 лет в общей сложности насчитывалось 67 миллионов инфицированных ТБ, в т. ч. 2 миллиона – штаммами МЛУ-ТБ и 100 тыс. – ШЛУ-ТБ (12). Симптомы заболевания ТБ у людей с ТБ инфекцией отсутствуют, такие люди не контагиозны, хотя и подвержены риску заболевания ТБ в будущем.

В течение жизни заболевание ТБ развивается в среднем у 5–10% людей с ТБ инфекцией, обычно в течение пяти лет после заражения. Риск заболевания ТБ после инфицирования особенно высок у детей младшего возраста и у людей с болезнями, ослабляющими иммунитет, в т. ч.

с ВИЧ-инфекцией; кроме того, болезнь у них развивается быстрее, обычно в течение 12 месяцев после заражения.

Лечение ТБ инфекции для профилактики заболевания ТБ – один из важнейших элементов базового компонента 1 стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ (7). Эффективность имеющихся в настоящее время схем ПЛТ составляет 60–90% (28). Потенциальную пользу ПЛТ необходимо соотносить с риском нежелательных реакций на используемые в нем лекарственные средства. Польза ПЛТ превышает потенциальный вред от него у людей с ТБ инфекцией из групп населения с высоким риском заболевания ТБ. ПЛТ предусматривает комплекс мер: выявление и тестирование представителей групп населения с высоким риском ТБ (в т. ч. среди тех, кто контактирует с больными ТБ), проведение эффективной и безопасной профилактической терапии, наблюдение и оценку каскада медицинской помощи (15).

### 3.3.2. Целевые группы населения для профилактической терапии ТБ

В Сводном руководстве ВОЗ по ТБ (28) и Практическом справочнике ВОЗ по ТБ (15) указаны две крупные группы подверженных риску детей и подростков, которые нуждаются в систематической оценке на соответствие критериям ПЛТ:

- дети и подростки с повышенным риском развития заболевания ТБ на фоне туберкулезной инфекции, в т. ч. дети и подростки, живущие с ВИЧ, и подростки с определенными сопутствующими заболеваниями или получающие определенную терапию (например, терапию ингибиторами ФНО, гемодиализ, проходящие подготовку к трансплантации органов или костного мозга);
- дети и подростки с повышенной вероятностью контакта с возбудителем ТБ, в т. ч. контактирующие в пределах домохозяйств с больными бактериологически подтвержденным ТБ, а также живущие или работающие в специализированных учреждениях или многолюдных местах (например, иммигранты, недавно прибывшие из стран с высоким бременем ТБ, бездомные и лица, употребляющие наркотики).

#### Вставка 3.2. Рекомендации ВОЗ относительно целевых групп населения для профилактического лечения ТБ

Целевыми группами для проведения ПЛТ следует считать следующие группы детей и подростков (28):

- ➔ Младенцы, дети и подростки, живущие с ВИЧ:
  - Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых маловероятно наличие заболевания ТБ, должны пройти ПЛТ в рамках комплексного пакета мер по оказанию помощи в связи с ВИЧ. Лечение также следует назначать всем, кто получает АРТ, беременным женщинам, а также тем, кто ранее уже проходил лечение по поводу ТБ, независимо от степени иммуносупрессии и даже при отсутствии возможности тестирования на ТБ инфекцию (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в оценках эффекта*).
  - Живущим с ВИЧ младенцам младше 12 месяцев, у которых в анамнезе имеется контакт с больным ТБ и у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки и оценки в соответствии с национальными рекомендациями, следует пройти ПЛТ (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*).

- Живущим с ВИЧ детям в возрасте 12 месяцев и старше, у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств, независимо от наличия контакта с больными ТБ в анамнезе следует пройти ПЛТ в рамках комплексного пакета мер по профилактике и оказанию помощи в связи с ВИЧ, если они проживают в условиях с высокой распространенностью ТБ (*настоятельная рекомендация, низкая уверенность в оценках эффекта*).
  - Все дети, живущие с ВИЧ и успешно завершившие курс лечения ТБ, могут дополнительно пройти ПЛТ (*условная рекомендация, низкая уверенность в оценках эффекта*).
- Контакты в пределах домохозяйства (вне зависимости от ВИЧ-статуса):
- Детям в возрасте менее 5 лет, которые контактировали в пределах домохозяйства с больными ЛТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлено заболевание ТБ, следует назначать ПЛТ, в том числе при отсутствии возможности тестирования на ТБ инфекцию (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в оценках эффекта*).
  - Детям в возрасте пяти лет и старше и подросткам, которые контактировали в пределах домохозяйства с больными ЛТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлено заболевание ТБ, можно назначать ПЛТ (*условная рекомендация, низкая уверенность в оценках эффекта*).
  - ПЛТ может быть назначено отдельным лицам из групп высокого риска, контактировавшим в пределах домохозяйства с больными МЛУ-ТБ, на основании индивидуальной оценки риска и наличия весомого клинического обоснования (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).
- Другие группы детей и подростков, подверженные риску:
- Систематическое тестирование на ТБ инфекцию и ее лечение следует проводить людям (в т. ч. детям и подросткам), начинающим терапию ингибиторами ФНО, находящимся на диализе, готовящимся к трансплантации органов или пересадке костного мозга, а также страдающим силикозом (*настоятельная рекомендация, низкая или очень низкая уверенность в оценках эффекта*).
  - Можно рассмотреть возможность проведения систематического тестирования на ТБ инфекцию и ее лечения среди заключенных (детей и подростков), иммигрантов (детей и подростков) из стран с высоким бременем ТБ, бездомных (в т. ч. детей и подростков) и лиц, употребляющих наркотики (*условная рекомендация, низкая или очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

### 3.3.2.1. Дети и подростки, живущие с ВИЧ

Поскольку вероятность заболевания ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, в 8–20 раз выше, чем у людей, не имеющих ВИЧ-инфекции, первые в приоритетном порядке нуждаются в систематическом обследовании и получении ПЛТ в любых условиях (15, 46). Несмотря на значительное повышение доступности и эффективности АРТ, именно ТБ является наиболее частой причиной смерти при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) во всем мире (47). Согласно оценкам, в 2020 г. ТБ стал причиной более 21 тыс. смертельных случаев среди живущих с ВИЧ детей и подростков младше 15 лет, что составляет приблизительно 10% всех ВИЧ-обусловленных смертей от ТБ в этой группе (1). Согласно имеющимся фактическим данным,

ПЛТ повышает показатели выживаемости людей, живущих с ВИЧ, даже на фоне АРТ (48). ПЛТ также обеспечивает дополнительную защиту для людей, живущих с ВИЧ, в ситуациях, когда его назначают непосредственно после успешного завершения лечения заболевания ТБ (48–50). Во вставке 3.2 приведены соответствующие рекомендации из руководства ВОЗ по ПЛТ 2020 г. (28).

Следует рассмотреть возможность назначения ПЛТ живущим с ВИЧ младенцам младше 12 месяцев, ранее тесно контактировавшим с больным контагиозным ТБ. Живущим с ВИЧ детям в возрасте 12 месяцев и старше ПЛТ может назначаться вне зависимости от контакта с больным ТБ. ПЛТ рекомендована детям, живущим с ВИЧ, вне зависимости от того, получают ли они АРТ. Объем фактические данных, которые свидетельствуют о дополнительной пользе ПЛТ для детей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, невелик, однако ее следует считать вероятной, если учесть наблюдаемую эффективность сочетания ПЛТ и АРТ у взрослых людей. Выводы об эффективности ПЛТ у живущих с ВИЧ детей после успешного получения ими противотуберкулезной терапии также в значительной степени основаны на экстраполяции опыта успешного применения ПЛТ у взрослых, которые подверглись повторному инфицированию и столкнулись с рецидивом ТБ.

Подобно живущим с ВИЧ младенцам младше 12 месяцев, младенцы, рожденные у ВИЧ-инфицированных матерей, подвергаются риску раннего инфицирования ТБ в связи с тем, что у таких матерей чаще развивается заболевание ТБ (51, 52). Учитывая крайне неблагоприятные исходы заболевания ТБ у детей грудного возраста, важно рассмотреть возможность назначения ПЛТ таким детям, даже если у них отсутствуют признаки заболевания. Программы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку обеспечивают широкие возможности для проведения скрининга на заболевание ТБ среди младенцев, контактирующих с ВИЧ, и назначения ПЛТ тем из них, у кого заболевание ТБ отсутствует. Таким образом, необходимо установить четкую взаимосвязь между услугами профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку и НПТ (53).

ВОЗ рекомендует проводить ПЛТ всем живущим с ВИЧ детям, успешно завершившим противотуберкулезную терапию. Люди, живущие с ВИЧ, подвержены повышенному риску рецидива заболевания ТБ по сравнению с лицами, не имеющими ВИЧ. При проведении полного курса лечения ТБ в рамках режима, включающего четыре препарата, достигается очень высокий показатель эффективности лечения и очень низкий уровень случаев рецидива (2–3%). В то же время у людей, живущих с ВИЧ, вероятность рецидива в несколько раз выше – вероятно, в связи с неэффективностью лечения, возникновением лекарственной устойчивости в ходе терапии или в результате повторного инфицирования новым штаммом *M. tuberculosis* (54–57). Согласно результатам исследования, среди людей с ВИЧ-инфекцией, у которых первоначально диагностированный ТБ был признан излеченным, 14% столкнулись с рецидивом ТБ, и почти у 90% таких пациентов причиной рецидива стало повторное инфицирование другим штаммом *M. tuberculosis* (58). К основным вмешательствам, направленным на минимизацию числа случаев рецидива ТБ, относятся обеспечение полного прохождения первоначального курса лечения ТБ, эффективные меры инфекционного контроля в медицинских учреждениях и общественных местах, регулярно посещаемых людьми, живущими с ВИЧ, а также дополнительное прохождение ПЛТ после курса противотуберкулезной терапии (59, 60).

### **3.3.2.2. Дети и подростки, контактирующие в пределах домохозяйств**

Дети младше пяти лет, которые контактируют в пределах домохозяйства с больными ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, подвержены существенно более высокому риску ТБ инфекции и ее быстрого перехода в заболевание ТБ. Кроме того, дети младше двух лет подвергаются особенно высокому риску тяжелых и рассеянных форм ТБ с очень высокой вероятностью заболеваемости и смертности. Всем детям младше пяти лет, контактирующим с больными ТБ в пределах домохозяйства, после исключения заболевания ТБ настоятельно рекомендуется ПЛТ. Другие контакты в пределах домохозяйства также подвержены повышенному риску ТБ инфекции по сравнению с населением в целом и должны считаться кандидатами на программное ведение с использованием ПЛТ.



ВОЗ рекомендует рассмотреть возможность организации ПЛТ для тех, кто контактирует с больными МЛУ-ТБ в пределах домохозяйства, в т. ч. детей, лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, и живущих с ВИЧ людей, поскольку, согласно фактическим данным, такой подход приносит больше пользы, чем вреда (28). Решения о лечении лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, следует принимать в индивидуальном порядке как в отношении выбора тех, кто подлежит лечению, так и самого режима ПЛТ. В связи с тем, что объем фактических данных ограничен, в настоящее время ВОЗ не рекомендует какую-либо конкретную схему профилактической терапии для тех, кто контактирует с больными МЛУ-ТБ. Однако в исследованиях, которые легли в основу упомянутой в начале настоящего абзаца рекомендации, в соответствующих случаях применялись левифлоксацин или комбинация левифлоксацина с этамбутолом или этионамидом ежедневно в течение шести месяцев. Возможность предоставления ПЛТ может быть рассмотрена только после исключения заболевания ТБ на основании результатов клинической оценки или оценки в соответствии с национальными рекомендациями и после тщательного анализа факторов риска, таких как интенсивность контакта, надежность сведений об источнике заболевания, достоверность информации о спектре лекарственной устойчивости источника инфекции и возможные нежелательные реакции при приеме лекарственных препаратов.

Перед началом ПЛТ желательно подтвердить наличие ТБ инфекции с помощью ТКП или IGRA. Это позволит снизить вероятность необоснованного назначения ПЛТ для профилактики МЛУ-ТБ. Объем фактических данных о соотношении пользы и вреда от лекарственных средств, используемых для профилактического лечения МЛУ-ТБ, меньше, чем в случае с лекарственно-чувствительным ТБ, и поэтому принимая решение о назначении профилактического лечения необходимо тщательно рассмотреть любой потенциальный фактор риска. Если для профилактического лечения МЛУ-ТБ используется препарат из группы фторхинолонов, то необходимо однозначно исключить вероятность наличия заболевания ТБ, чтобы снизить риск развития устойчивости к этому классу препаратов (так, левифлоксацин является основным препаратом в режимах лечения препаратами второго ряда; моксифлоксацин рекомендован для лечения лекарственно-чувствительного ТБ в качестве компонента 4-месячной схемы у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше) на тот случай, если в будущем данному пациенту потребуется лечение в связи с заболеванием МЛУ-ТБ. Важно осуществлять тщательное клиническое наблюдение для выявления признаков заболевания ТБ в течение как минимум двух лет после контакта с больным ТБ вне зависимости от того, проводилось ли профилактическое лечение МЛУ-ТБ.

Практические соображения, касающиеся охвата контактов в пределах домохозяйств, приведены в [главе 2](#).

### 3.3.3. Исключение заболевания ТБ перед началом профилактического лечения ТБ

Перед тем, как приступить к ПЛТ, важно исключить возможность заболевания ТБ. Рекомендуется следовать клиническому алгоритму, в котором учитывались бы результаты скрининга на симптомы ТБ, наличие контактов с больным ТБ в анамнезе, ВИЧ-статус, возраст, результаты теста на ТБ инфекцию и наличие аномальных признаков на РОГК (15). На [рис. 3.4](#) показан алгоритм, который может применяться для детей младше пяти лет как при наличии, так и при отсутствии ВИЧ-инфекции, а также для детей и подростков в возрасте пяти лет и старше.

### Вставка 3.3. Рекомендации ВОЗ относительно исключения заболевания ТБ перед началом профилактического лечения ТБ

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма. Люди, которые не сообщают о наличии таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночная потливость, вероятно, не имеют заболевания ТБ, и им следует предложить профилактическое лечение ТБ независимо от того, получают ли они АРТ (14) *(настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта)*.

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, которые прошли скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма и сообщили о наличии у них любого из следующих симптомов: кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночная потливость, – могут иметь заболевание ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой; в случае исключения у них заболевания ТБ им назначается профилактическое лечение *(настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта)*.

Живущим с ВИЧ людям, которые получают АРТ, можно предложить пройти рентгенологическое исследование органов грудной клетки и при отсутствии патологии на рентгенограмме назначить им профилактическое лечение ТБ *(условная рекомендация, низкая уверенность в оценках эффекта)*.

Живущие с ВИЧ младенцы и дети более старшего возраста, у которых наблюдается медленный набор массы тела, повышение температуры тела, кашель или был контакт с больным ТБ в анамнезе, должны пройти обследование на заболевание ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой. Если заболевание ТБ исключено после соответствующей клинической оценки или оценки в соответствии с национальными руководствами, этим детям должно быть предложено профилактическое лечение, независимо от их возраста *(настоятельная рекомендация, низкая уверенность в оценках эффекта)*.

Основанием для исключения заболевания ТБ до начала профилактического лечения у ВИЧ-отрицательных детей в возрасте 5 лет и старше, которые контактировали в пределах домохозяйства с больными ТБ, а также у представителей других групп риска может служить отсутствие симптомов ТБ и патологических изменений по результатам РОГК *(условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта)*.

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>) (28).

#### **3.3.3.1. ВИЧ-отрицательные младенцы и дети младше пяти лет, имевшие тесные контакты или контакты в пределах домохозяйства с больными ЛТБ**

Дети младше пяти лет, которые контактируют в пределах домохозяйства с больным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, обычно выявляются за счет расследования контактов или при посещении лечебно-профилактических учреждений. Им следует провести скрининг на симптомы ТБ (кашель, лихорадка, плохой аппетит или анорексия, снижение массы тела или отставание в росте и развитии, снижение желания играть). При наличии любого из перечисленных симптомов следует провести обследование на заболевание ТБ, а при отсутствии – предложить ПЛТ. В случае отсутствия симптомов у детей младше пяти лет,

контактировавших с источником инфекции, проводить тестирование на ТБ инфекцию с помощью ТКП, IGRA или РОГК перед началом ПЛТ не требуется.

### **3.3.3.2. ВИЧ-отрицательные подростки и дети старше пяти лет, имевшие тесные контакты или контакты в пределах домохозяйства с больными ЛТБ**

По сравнению с обновленным сводным руководством ВОЗ по программному ведению ТБ от 2018 г. (61) и более поздними версиями, целевые группы, которым рекомендуется ПЛТ, расширены: в них включены ВИЧ-отрицательные лица старше пяти лет, контактировавшие с источником инфекции в пределах домохозяйства. В этой целевой группе заболевание ТБ можно исключить перед началом ПЛТ путем подтверждения ТБ инфекции с помощью ТКП или IGRA, отсутствия симптомов ТБ и патологических признаков на РОГК (28).

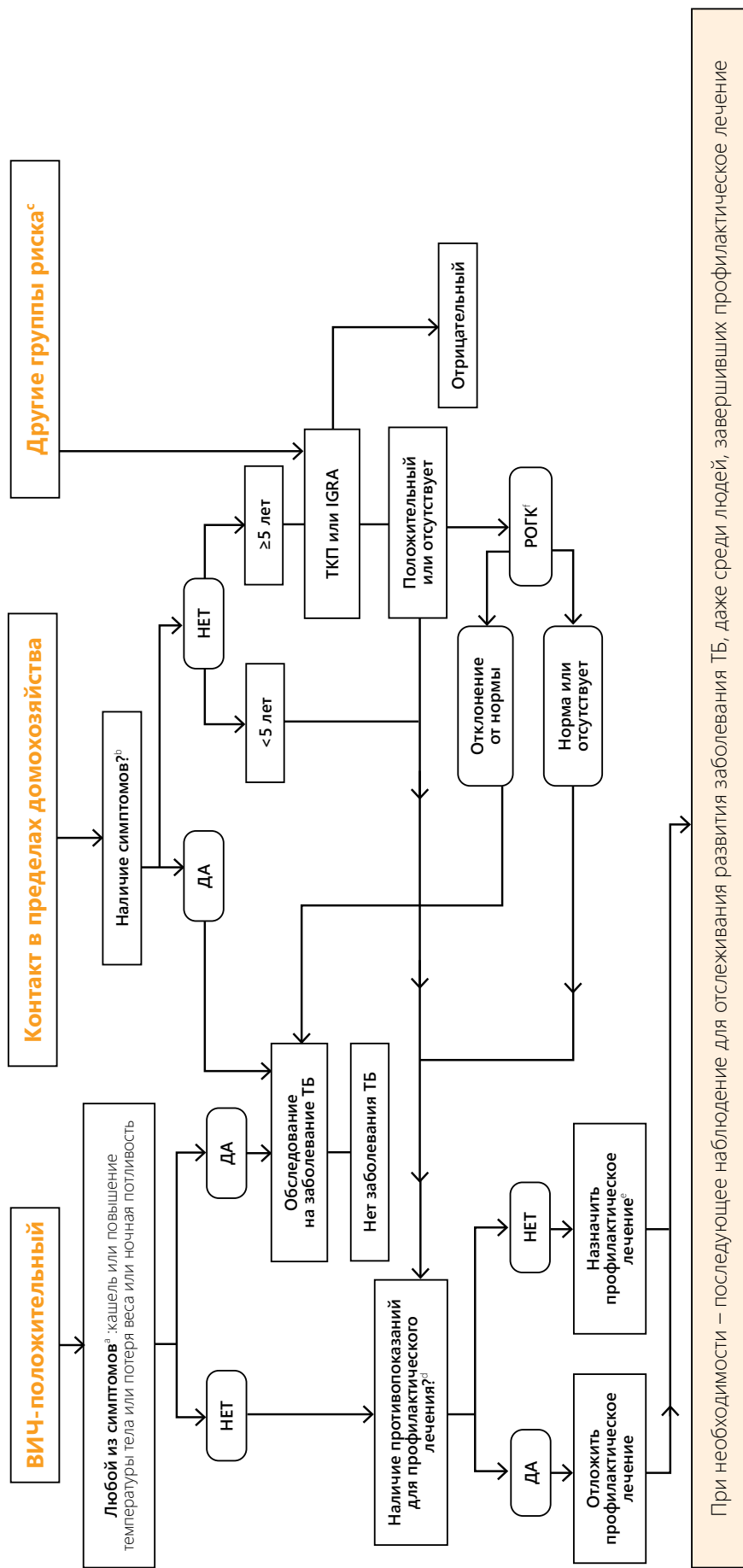
### **3.3.3.3. Дети и подростки, живущие с ВИЧ**

Скрининг живущих с ВИЧ детей и подростков на ТБ следует проводить при каждом посещении ими лечебно-профилактического учреждения или при каждом их взаимодействии с медицинским работником с помощью стандартного опросника в рамках плановой медицинской помощи (см. главу 2). Если по итогам опроса у такого пациента симптомов не выявлено, наличие у него заболевания ТБ маловероятно; ему следует предложить ПЛТ вне зависимости от того, получает ли он АРТ. РОГК можно предложить подросткам, живущим с ВИЧ и получающим АРТ; при отсутствии патологических радиологических признаков им можно назначить ПЛТ. Недоступность РОГК не должна становиться препятствием к предоставлению ПЛТ подросткам, живущим с ВИЧ.

Тестирование на ТБ инфекцию не является обязательным условием назначения ПЛТ, однако если такая возможность есть, то его можно провести, чтобы определить, соответствуют ли живущие с ВИЧ подростки критериям получения ПЛТ. Живущим с ВИЧ младенцам младше 12 месяцев, у которых симптомы ТБ отсутствуют, ПЛТ следует назначать только в том случае, если в их анамнезе есть контакт с больным ТБ, а заболевание ТБ исключено. Живущие с ВИЧ младенцы, другие дети и подростки, у которых наблюдаются какие-либо из вышеуказанных симптомов, могут страдать заболеванием ТБ; они должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой (см. главу 4). Если заболевание ТБ исключено после соответствующей клинической оценки или оценки в соответствии с национальными руководствами, то пациенту следует предложить ПЛТ.

Представленные в главе 4 алгоритмы принятия решений при лечении отличаются от алгоритма тестирования на ТБ инфекцию и назначения ПЛТ на рис. 3.4, так как алгоритмы принятия решений при лечении используются применительно к детям, у которых имеется подозрение на ТБ.

Рисунок 3.4. Алгоритм тестирования на ТБ инфекцию и профилактическое лечение ТБ у детей и подростков



<sup>a</sup> У детей в возрасте младше 10 лет это любой из следующих симптомов: кашель, повышение температуры тела, контакт с больным ТБ в анамнезе, жалобы на потерю веса или подтвержденный факт потери веса более чем на 5% со времени последнего посещения, либо выравнивание кривой роста на графике, либо z-оценка показателя «вес к возрасту» менее -2. Бессимптомным живущим с ВИЧ детям в возрасте до 1 года следует назначать лечение ТБ инфекции только в том случае, если они контактировали с больным ТБ в пределах домохозяйства. Тесты ТКП и IGRA позволяют выявить людей, живущих с ВИЧ, которым больше всего показано ПЛТ. РОГК может быть назначена живущим с ВИЧ людям, которые получают АРТ, до начала лечения ПЛТ.

<sup>b</sup> Любые жалобы на кашель, повышение температуры тела, ночную потливость, кровохарканье, потерю веса, боли в груди, одышку и утомляемость. Бессимптомными считаются только те дети в возрасте младше пяти лет, у которых отсутствуют анорексия, плохой аппетит, отставание в росте и развитии, снижение активности и желания играть.

<sup>c</sup> В том числе силикоз, диализ, терапия ингибиторами ФНО, подготовка к трансплантации и другие риски, о которых говорится в национальных руководствах. У людей, которые относятся к этой категории, также должно быть исключено заболевание ТБ в том случае, если имеются соответствующие клинические проявления.

<sup>d</sup> Включая острый или хронический гепатит, симптомы периферической neuropathии (в случае использования изониазида) и регулярное чрезмерное употребление алкоголя. Туберкулез в анамнезе и текущая беременность не являются противопоказаниями.

<sup>e</sup> Схема выбирается с учетом возраста, штамма возбудителя (наличия или отсутствия лекарственной чувствительности), риска токсического действия, доступности и личных предпочтений.

<sup>f</sup> РОГК может быть проведена ранее в рамках интенсивного выявления случаев ТБ.

### 3.3.4. Тестирование на ТБ инфекцию

Для тестирования на ТБ инфекцию могут использоваться ТКП или IGRA. Для живущих с ВИЧ лиц, которые получают АРТ (в т. ч. подростков и детей), ПЛТ полезно независимо от результата их тестирования на ТБ инфекцию. В то же время было доказано, что ПЛТ приносит больше пользы живущим с ВИЧ людям, которые не получают АРТ и имеют положительный результат теста на ТБ инфекцию, нежели живущим с ВИЧ людям, чей результат теста оказался отрицательным (49). Согласно рекомендациям ВОЗ, тестирование на ТБ инфекцию не должно быть обязательным условием назначения ПЛТ живущим с ВИЧ людям и контактирующим с больными ТБ детям младше пяти лет, особенно когда речь идет о странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ, с учетом того, что преимущества ПЛТ (даже в отсутствие тестирования) однозначно перевешивают возможный риск (15). Относительно контактов более старшего возраста тестирование на ТБ инфекцию, если оно доступно, может использоваться для того, чтобы определить их соответствие критериям проведения ПЛТ. Недоступность тестирования на ТБ инфекцию и РОГК не должны становиться препятствием к получению ПЛТ. Представленный на рис. 3.4 алгоритм, помимо прочего, учитывает и ситуации, в которых указанные виды обследования недоступны.

#### 3.3.4.1. ТКП

ТКП представляет собой метод обнаружения ТБ инфекции путем внутрикожной инъекции очищенного туберкулина (PPD). При наличии в анамнезе контакта с больным ТБ в месте инъекции в течение 24–72 часов развивается местная реакция гиперчувствительности замедленного типа (6). Она определяется пальпаторно как уплотнение в месте введения. Ее появление свидетельствует лишь о гиперчувствительности к белкам микобактерии ТБ, которая обусловлена инфекцией *M. tuberculosis* или вакцинацией БЦЖ. Положительный результат ТКП не указывает на наличие или степень заболевания ТБ. Реакция на ТКП после вакцинации БЦЖ обычно слабее, чем вследствие естественной инфекции, при этом положительный результат сохраняется в течение нескольких лет. Реакцию на ТКП могут подавлять различные клинические состояния, включая ВИЧ. Отрицательный результат не исключает ТБ инфекцию или заболевание ТБ. У детей, живущих с ВИЧ, или страдающих тяжелым нарушением питания или иным тяжелым заболеванием, положительным результатом считается папула диаметром 5 мм. У детей без этих состояний (вне зависимости от статуса вакцинации БЦЖ) на положительный результат указывает папула диаметром 10 мм или более (6). Подробная информация о проведении, считывании и интерпретации результатов ТКП приводится в приложении 2.

#### 3.3.4.2. Анализ высвобождения гамма-интерферона

IGRA – это анализ цельной крови, с помощью которого можно диагностировать инфекцию *M. tuberculosis*. Как и ТКП, он не позволяет отличить ТБ инфекцию от заболевания ТБ. IGRA основан на измерении клеточного иммунного ответа людей с ТБ инфекцией. Т-клетки зараженных людей сенсibilизированы в отношении возбудителя ТБ и реагируют на воздействие пептидов, схожих с теми, что выделяются микобактериями ТБ, вырабатывая цитокин, называемый гамма-интерфероном. В тесте IGRA используются пептиды, полученные из белков, которые выделяются почти исключительно *M. tuberculosis* и другими микобактериями комплекса *M. tuberculosis*. Такие белки отсутствуют в вакцинах БЦЖ и не вырабатываются большинством микобактерий, не вызывающих ТБ. Для сбора и инкубации крови используются специальные пробирки, покрытые пептидами из белков-антигенов ТБ. Гамма-интерферон выделяется, когда с этими антигенами инкубируется кровь зараженных людей. Кровь же людей без ТБ инфекции такой реакции не вызывает. Для обнаружения и количественного определения выделившегося гамма-интерферона используется иммуноферментный анализ.

Тест IGRA имеет следующие преимущества: для его проведения требуется лишь одно посещение медицинского учреждения; результаты можно получить в течение 24 часов; факт вакцинации

БЦЖ не обуславливает ложноположительные результаты. К недостаткам относится более высокая стоимость теста, необходимость флеботомии, быстрой обработки образцов крови и наличия соответствующего лабораторного оборудования, а также потенциально невысокая точность результатов у живущих с ВИЧ людей (как и в случае ТКП) (62).

На практике на выбор врачей и руководителей программ будут влиять наличие и ценовая доступность тестов. Для проведения ТКП может потребоваться существенно меньше ресурсов, чем для IGRA; а для специалистов, практикующих в условиях ограниченности ресурсов, этот метод может быть более знаком, однако из-за неоднократных случаев глобального дефицита и перебоев в поставках PPD он стал реже использоваться при наращивании масштабов программного осуществления ПЛТ. См. также таблицу 4.1 в документе «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза» (15). Кожные пробы новых типов будут рассмотрены ВОЗ в 2022 г.

### 3.3.5. Варианты схем профилактического лечения ТБ: лекарственно-чувствительный ТБ

Для детей и подростков ВОЗ рекомендует применять следующие варианты ПЛТ:

- шесть или девять месяцев изониазида ежедневно (6Н или 9Н) (в любом возрасте);
- три месяца изониазида в сочетании с рифапентином еженедельно (3НР) (возраст от двух лет);
- шесть месяцев изониазида в сочетании с рифампицином ежедневно (3НР) (в любом возрасте).

В качестве альтернативных могут предлагаться такие схемы, как один месяц изониазида ежедневно в сочетании с рифапентином (1НР) (в возрасте от 13 лет) и четыре месяца рифампицина ежедневно (4R) (в любом возрасте).

Когда в качестве основной схемы профилактического лечения ТБ использовалась 6Н, термин «профилактическая терапия изониазидом» (ПТИ) часто использовался как синоним профилактического лечения ТБ в целом. Так как сейчас рекомендовано множество альтернативных ПТИ схем, то предпочтительным является термин «профилактическое лечение ТБ».

#### 3.3.5.1. Практические соображения

Выбор схемы ПЛТ зависит от возраста ребенка, ВИЧ-статуса, получения АРТ, а также наличия и ценовой доступности подходящих (удобных для применения у детей) лекарственных форм<sup>14</sup>. Детям и подросткам, живущим с ВИЧ и получающим АРТ, схемы с рифампицином и рифапентином следует назначать с осторожностью ввиду возможности лекарственных взаимодействий (см. раздел 7.1 и таблицы 7.2 и 7.3). В таблице 3.1 кратко описаны варианты, подходящие для различных целевых и возрастных групп. Следует отметить, что хотя 4R и назван выше в числе вариантов, подходящие для детей лекарственные формы отсутствуют, поэтому эта схема не представлена в таблице.

<sup>14</sup> Сведения об имеющихся лекарственных формах и их стоимости см. в каталоге Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами (GDF) Партнерства «Остановить ТБ» (<http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>).

Таблица 3.1. Варианты схем профилактического лечения ТБ

Целевая группа	Предпочтительная схема	Альтернативные схемы	Примечания
ВИЧ-отрицательные дети в возрасте двух лет и младше	ЗНР, если имеется комбинированный препарат с фиксированными дозами (КПФД для детей) <sup>а</sup>	Если КПФД для детей отсутствует, использовать бН (желательно диспергируемые таблетки)	Имеющихся данных об оптимальных дозах рифапентина недостаточно, чтобы разрешить использовать ЗНР у детей младше двух лет Данные относительно новорожденных отсутствуют; по поводу подходящих схем ПЛТ следует проконсультироваться со специалистом
ВИЧ-отрицательные дети в возрасте двух лет и старше с массой тела ≤25 кг	ЗНР, если имеется КПФД для детей <sup>а</sup>	Если КПФД для детей отсутствует, то ЗНР или бН	Лекарственная форма рифапентина для детей отсутствует Приоритетной признана разработка делимой диспергируемой лекарственной формы рифапентина дозировкой 150 мг/с Разработка КПФД рифапентина и изониазида для детей не планируется
ВИЧ-отрицательные дети с массой тела >25 кг	ЗНР с использованием препаратов для взрослых	ЗНР с использованием КПФД для взрослых 1НР с использованием лекарственной формы для взрослых (13 лет и старше)	Имеются делимые КПФД изониазида 300 мг / рифапентина 300 мг для взрослых и таблетки рифапентина 150 мг для взрослых
Дети, живущие с ВИЧ	бН (желательно с использованием диспергируемых таблеток)	ЗНР для детей, получающих АРТ на основе EFV ЗНР для детей старшего возраста, получающих АРТ на основе EFV (и способных глотать таблетки)	Дополнительные сведения о схемах ПЛТ, применяемых совместно с АРТ, см. в <a href="#">разделе 7.1</a> . Данные о применении ЗНР для лечения детей, получающих DTG, пока отсутствуют.

Целевая группа	Предпочтительная схема	Альтернативные схемы	Примечания
Подростки, живущие с ВИЧ	ЗНР в случае прохождения АРТ на основе TDF, EFV, DTG или RAL	1НР (13 лет и старше) в случае прохождения АРТ на основе TDF, EFV, DTG или RAL <sup>б</sup>	Дополнительные сведения о схемах ПЛТ, применяемых совместно с АРТ (в т. ч. о корректировке доз в схеме 1НР при совместном применении с DTG или RAL), см. в <a href="#">разделе 7.1</a> .

1НР – один месяц изониазида и рифапентина ежедневно; ЗНР – три месяца изониазида и рифапентина еженедельно; ЗНР – три месяца изониазида и рифапентина ежедневно; 6Н – шесть месяцев изониазида ежедневно; DTG – долутеграви́р; EFV – эфавире́нз; КПФД – комбинированный препарат с фиксированными дозами; RAL – ралтеграви́р; TDF – тенофовира диспрокси́ла фу́марат.

<sup>а</sup> Диспергируемый КПФД, изониазид 50 мг / рифампицин 75 мг.

<sup>б</sup> Report of the meeting to review the Paediatric Antituberculosis Drug Optimization priority list. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240022157>).

<sup>с</sup> Рифапентин таблетки 150 мг (делимые, диспергируемые) включены в форму запроса производителям лекарственных средств 21st Invitation to Manufacturers of Antituberculosis Medicines to Submit an Expression of Interest (EOI) for Product Evaluation to the WHO Prequalification Unit ([https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/EOI\\_TB\\_v21\\_29June2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/EOI_TB_v21_29June2021.pdf)).

Младенцы и дети младшего возраста младше пяти лет особенно уязвимы в силу повышенного риска перехода инфекции в заболевание ТБ и развития тяжелых форм ТБ, в т. ч. ТБМ и диссеминированного ТБ. Кроме того, в связи с олигобациллярной природой ТБ у таких пациентов подтвердить диагноз заболевания ТБ у них часто сложно (63, 64). Поэтому детский ТБ важно предотвратить за счет ПЛТ.

Для проведения ПЛТ у детей может использоваться схема ЗНР, которая отличается от 6Н и 9Н лучшей переносимостью, меньшей длительностью и большей приемлемостью для целевой популяции, так как у ее составляющих имеются диспергируемые КПФД, необходимые для детей младшего возраста. По итогам исследования в четырех странах Африки, в которое были включены дети, контактировавшие с больными ТБ и приступающие к терапии по схеме ЗНР, выявлен высокий охват и зафиксирована высокая доля завершивших терапию, а также низкая частота легких нежелательных реакций (65).

Так как данные об оптимальных для детей младшего возраста дозах рифапентина отсутствуют, то в краткосрочной перспективе для ПЛТ у детей всех возрастов в рамках национальных программ следует рассмотреть возможность расширения использования ЗНР (66). Дети с массой тела до 25 кг, в т. ч. младше двух лет, могут получать ту же лекарственную форму, которая используется для поддерживающего этапа противотуберкулезной терапии (2 КПФД изониазида 50 мг / рифампицина 75 мг). Дети с массой тела более 25 кг могут получать ЗНР (если он зарегистрирован для применения у взрослых) или ЗНР с применением КПФД рифампицина и изониазида для взрослых. Дополнительное преимущество удобного для применения у детей КПФД рифампицина и изониазида состоит в том, что он уже интегрирован в систему поставок как средство для поддерживающего этапа противотуберкулезной терапии у детей массой тела до 25 кг.

Для детей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ лопинавиром/ритонавиром (LPV/r), долутеграви́ром (DTG) или невирапи́ном (NVP), наиболее подходящим вариантом остается 6-месячная схема терапии изониазидом (6Н), так как исследования фармакокинетики и безопасности схем ПЛТ на основе рифапентина для этой категории пациентов еще не завершены. В силу высокой вероятности лекарственных взаимодействий необходимо тщательно отслеживать наличие симптомов гепатита, обусловленного изониазидом.

В среднесрочной и долгосрочной перспективе режим лечения ЗНР (или 1НР) может стать предпочтительным вариантом независимо от возрастной группы, при условии появления



данных об оптимальной дозировке для детей младше двух лет, подтверждения его безопасности и переносимости, а также создания диспергируемых лекарственных форм рифапентина.

Применение один раз в неделю, меньшая продолжительность лечения и более высокая вероятность завершения полного курса лечения по режиму ЗНР в долгосрочной перспективе, вероятно, будут способствовать снижению расходов.

Экспертная группа по оптимизации использования противотуберкулезных препаратов для детей сочла приоритетной делимую диспергируемую лекарственную форму монопрепарата рифапентина, поскольку она обеспечивает наибольшую гибкость в применении рифапентина как для ПЛТ, так и в качестве перспективного препарата противотуберкулезной терапии первого ряда (66).

### Ключевой тезис: предпочтительные варианты профилактического лечения ТБ

ЗНР является предпочтительным вариантом ПЛТ для ВИЧ-отрицательных детей, так как удобные для применения у детей диспергируемые КПФД широко доступны и уже используются для противотуберкулезной терапии. При этом еще предстоит получить полные данные о дозировках для всех возрастных групп, а также создать удобные для применения у детей лекарственные формы для схем терапии на основе рифапентина. Для детей, живущих с ВИЧ, 6Н останется предпочтительным вариантом до тех, пока не будут получены дополнительные данные.

### 3.3.5.2. Дозы

Рабочая группа ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике проанализировала имеющиеся фактические данные, полученные в ходе клинических исследований рифапентина, и предложила использовать в рамках режимов ЗНР и 1НР упрощенную дозу для разных весовых диапазонов (28). В [таблице 3.2](#) представлены стандартные дозы для рекомендованных схем ПЛТ в зависимости от возраста и массы тела ребенка или подростка.

**Таблица 3.2. Дозы препаратов для рекомендованных схем профилактического лечения ТБ**

Схема ПЛТ	Доза в зависимости от возрастного и весового диапазона <sup>а</sup>					
ЗНР	Изониазид:					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• младше 10 лет: 10 мг/кг/сутки (диапазон 7–15 мг)</li> <li>• 10 лет и старше: 5 мг/кг/сутки</li> </ul>					
	Рифампицин:					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• младше 10 лет: 15 мг/кг/сутки (диапазон 10–20 мг)</li> <li>• 10 лет и старше: 10 мг/кг/сутки</li> </ul>					
	Весовой диапазон <sup>б</sup>	4–<8 кг	8–<12 кг	12–<16 кг	16–<25 кг	≥25 кг
	Изониазид 50 мг / рифампицин 75 мг (КПФД)	1	2	3	4	Использовать лекарственные формы для взрослых

**Схема  
ПЛТ**

**Доза в зависимости от возрастного и весового диапазона<sup>a</sup>**

ЗНР От 2 до 14 лет<sup>c,d</sup>

Лекарственное средство, форма выпуска	10–<16 кг	16–<24 кг	24–<31 кг	31–<34 кг	≥34 кг
Изониазид 100 мг <sup>e</sup>	3	5	6	7	7
Рифапентин 150 мг	2	3	4	5	5

Старше 14 лет

Лекарственное средство, форма выпуска	30–<36 кг	36–<46 кг	46–<56 кг	56–<70 кг	≥70 кг
Изониазид 300 мг	3	3	3	3	3
Рифапентин 150 мг	6	6	6	6	6
Изониазид 300 мг + рифампицин 300 мг (КПФД)	3	3	3	3	3

1НР 13 лет и старше (для всех весовых диапазонов):

- Изониазид: 300 мг/сутки
- Рифапентин: 600 мг/сутки

6Н или 9Н<sup>f</sup> Младше 10 лет: 10 мг/кг/сутки (диапазон 7–15 мг)  
10 лет и старше: 5 мг/кг/сутки

Весовой диапазон	4–<8 кг	8–<12 кг	12–<16 кг	16–<25 кг	≥25 кг
100 мг (диспергируемые) таблетки	0.5	1	1.5	2	3 (или одна таблетка 300 мг)

4R Младше 10 лет: 15 мг/кг/сутки (диапазон 10–20 мг)  
10 лет и старше: 10 мг/кг/сутки

1НР – один месяц изониазида и рифапентина ежедневно (28 доз); 3НР – три месяца изониазида и рифапентина еженедельно (12 доз); ЗНР – три месяца изониазида и рифампицина ежедневно; 4R – четыре месяца рифампицина ежедневно; 6Н – шесть месяцев изониазида ежедневно; 9Н – девять месяцев изониазида ежедневно.

<sup>a</sup> Изменился способ предоставления весовых диапазонов – например, диапазон 4–7 кг теперь записывается как 4–<8 кг. Сами интервалы массы тела, представленные весовыми диапазонами, не изменились.

<sup>b</sup> Относительно младенцев массой менее 4 кг следует проконсультироваться со специалистом по детскому ТБ.

<sup>c</sup> Дозы для взрослых и детей в пересекающихся весовых диапазонах могут отличаться.

<sup>d</sup> Для детей в возрасте двух лет и старше, но массой менее 10 кг, схему ЗНР следует использовать только после консультации со специалистом по детскому ТБ.

<sup>e</sup> Допускается использование формы выпуска 300 мг для снижения суточного количества принимаемых единиц дозирования.

<sup>f</sup> Рекомендованной альтернативной схемой лечения для живущих с ВИЧ людей, для которых рассматривается монотерапия изониазидом, является тройной комбинированный препарат, содержащий изониазид 300 мг + пиридоксин 25 мг + сульфаметоксазол 800 мг + триметоприм 160 мг (ко-тримоксазол) (делимые таблетки; одна таблетка ежедневно для взрослых, 0,5 таблетки ежедневно для детей старше пяти лет, 0,25 таблетки ежедневно для детей младше пяти лет).

Побочным эффектом длительного лечения высокими дозами изониазида является периферическая невропатия, развивающаяся вследствие дефицита витамина В6 (пиридоксина) при лечении. Людям с риском развития периферической нейропатии, например с нарушением питания, ВИЧ-инфекцией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременным и кормящим женщинам, необходимо дополнительно назначать витамин В6 на время прохождения курса терапии на основе изониазида. Кроме того, дети, полностью находящиеся на грудном вскармливании, должны получать витамин В6 одновременно с лечением изониазидом (75). У детей, живущих с ВИЧ или нарушением питания, схему лечения можно дополнить ежедневным приемом препаратов пиридоксина в течение всего срока ПЛТ с применением изониазида (510 мг ежедневно для детей младше пяти лет; 25 мг ежедневно для детей старше пяти лет) (6).

### 3.3.6. Варианты схем профилактического лечения ТБ: ЛУ-ТБ

Те, кто контактирует с людьми с МЛУ-ТБ или монорезистентностью к изониазиду в пределах домохозяйств, подвержены более высокому риску ТБ инфекции, чем те, кто контактирует с людьми с лекарственно-чувствительным ТБ. Риск перехода инфекции в заболевание ТБ в этих двух группах контактов не различается (67). В ряде исследований сообщалось, что назначение ПЛТ после выявленного контакта с возбудителем позволяет снизить заболеваемость МЛУ-ТБ приблизительно на 90% (68). ВОЗ рекомендует назначать ПЛТ людям, контактировавшим с больными МЛУ-ТБ, исходя из степени интенсивности контакта, устанавливая источник инфекции и его картину лекарственной устойчивости (например, бактериологически подтвержденный МЛУ-ТБ с доказанной чувствительностью к фторхинолонам), а также по возможности подтверждать факт наличия туберкулезной инфекции с помощью теста IGRa или ТКП.

ВОЗ рекомендует применять левофлоксацин на протяжении шести месяцев (при лечении детей, контактировавших с больными ТБ, следует использовать детские лекарственные формы) наряду с другими противотуберкулезными препаратами, такими как этамбутол (или этионамид, в случае его переносимости). Независимо от статуса лечения, контактировавшие с больным ТБ лица подлежат последующему клиническому наблюдению на протяжении двух лет. Возникновение любых признаков и симптомов, указывающих на ТБ, требует проведения активного расследования и, при необходимости, лечения. В таблице 3.3 приведены рекомендации относительно доз левофлоксацина, которые следует использовать при ПЛТ лиц, контактировавших с больными ЛУ-ТБ.

**Таблица 3.3. Рекомендации относительно доз левофлоксацина в схемах профилактического ЛУ-ТБ**

Схема ПЛТ	Доза в зависимости от возрастного и весового диапазона
6 месяцев левофлоксацина ежедневно (профилактическое лечение МЛУ-ТБ)	<p>Младше 15 лет (приблизительный диапазон: 15–20 мг/кг/сутки), в зависимости от массы тела (для детей использовать диспергируемые таблетки левофлоксацина 100 мг):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5–&lt;10 кг: 150 мг/сутки</li> <li>• 10–&lt;16 кг: 200–300 мг/сутки</li> <li>• 16–&lt;24 кг: 300–400 мг/сутки</li> <li>• 24–&lt;35 кг: 500–750 мг/сутки</li> </ul> <p>Старше 14 лет, в зависимости от массы тела:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;46 кг: 750 мг/сутки</li> <li>• &gt;45 кг: 1 г/день</li> </ul>

Лиц, контактировавших с больными РУ-ТБ, можно лечить аналогично контактам больных с МЛУ-ТБ. Если у индексного пациента подтверждена устойчивость к изониазиду, то контактировавших с ним людей можно лечить по схеме 6Н или 9Н. В отношении тех, кто контактировал с людьми с изониазид-устойчивым, рифампицин-чувствительным ТБ, объем фактических данных, касающихся выбора схемы ПЛТ, невелик. В такой ситуации одной из применимых схем ПЛТ может являться 4R.

### 3.3.7. Последующее наблюдение за детьми и подростками, получающими профилактическое лечение ТБ

Получающих ПЛТ детей и подростков следует наблюдать ежемесячно при 3-месячной схеме лечения (например, 3HR или 3HP) или каждые два месяца при 6-месячной схеме (например, 6H) или профилактическом лечении ЛУ-ТБ, желательнее в лечебно-профилактическом учреждении, либо с привлечением помощников в лечении (см. [раздел 6.4](#)), либо с помощью цифровых инструментов, таких как видеосопровождение лечения (69). Если это возможно и целесообразно, следует координировать посещение наблюдаемых пациентов с оказанием помощи индексному пациенту, особенно если ребенок или подросток из числа контактов и индексный пациент являются членами одной семьи.

Членам семей пациентов может быть непросто понять, зачем внешне здоровому ребенку нужно от 3 до 6 месяцев подряд ежедневно или еженедельно принимать лекарственные средства для предотвращения заболевания ТБ. Поэтому необходимо ясно и доступно разъяснить им причины прохождения терапии. Важность следования режиму лечения следует подчеркивать при каждом посещении. Детей также можно наблюдать на дому во время передачи месячных запасов препаратов, необходимых для ПЛТ. В некоторых ситуациях такие посещения можно совмещать с помощью на дому в рамках лечения взрослого индексного пациента или пациента – источника инфекции.

Во время посещений для наблюдения следует выполнять следующие действия («паспорт ПЛТ» или аналогичная карта ПЛТ может помочь стабильно достигать этих целей – сведения об имеющихся ресурсах см. в [приложении 1](#)).

- Отслеживать симптомы ТБ (например, кашель, повышение температуры тела, утомляемость, медленный набор массы тела, снижение желания играть):
  - при появлении симптомов, указывающих на ТБ, проводить обследование на заболевание ТБ;
  - обеспечить ведение «прорывов» ТБ (заболевания ТБ, возникающего на фоне ПЛТ) – в этом случае рекомендуется прекратить ПЛТ и приступить к противотуберкулезной терапии и при необходимости и наличии возможности направить образцы на тестирование с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra, анализ олигонуклеотидными зондами (LPA) или ТЛЧ.
- Отслеживать массу тела с целью проверки правильности доз препаратов для ПЛТ (корректируя их при переходе пациента из одного весового диапазона в другой) и выявлять признаки заболевания ТБ.
- Отслеживать нежелательные реакции, актуальные для назначенной схемы ПЛТ, и устранять их – см. главу 6 документа «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза» (15).
- Отслеживать уровень соблюдения схемы лечения и проводить подсчет таблеток. Если приверженность схеме лечения низкая либо курс ПЛТ прерван, то МР следует осведомиться о причинах несоблюдения схемы и обсудить с родителем или осуществляющим уход лицом варианты дальнейших действий; при этом следует выразить семье поддержку и принять меры в отношении проблем, которые могут потребовать направления к другому специалисту или лечения. Консультации следует предлагать так, чтобы члены семьи ощущали уверенность в своем выборе продолжать ПЛТ у ребенка или подростка (см. [раздел 3.3.8](#)).
- Обеспечить регистрацию и предоставление отчетности – всех детей и подростков, получающих ПЛТ, следует статистически учитывать, чтобы наладить сбор информации

о мониторинге охвата ПЛТ, соблюдения режима и результатов ПЛТ (включая прорывы ТБ), а также о запросах на поставку во избежание исчерпания складских запасов лекарственных средств. Данные могут регистрироваться в реестрах расследования контактов или в отдельных реестрах ПЛТ. См. документ «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза» (15), где опубликован минимальный набор показателей для отслеживания программного проведения ПЛТ с акцентом на обследовании лиц, контактировавших с больными ТБ, обследовании живущих с ВИЧ людей и представителей других групп риска, а также начале и завершении полного курса ПЛТ.

- Инструмент PREVENT-TB – приложение, позволяющее проводить мониторинг на всех этапах каскада профилактической медицинской помощи – опубликован по адресу <https://www.who.int/activities/preventing-tb#app>. Индикаторы для скрининга на ТБ и ПЛТ опубликованы на платформе обмена знаниями о ТБ TB Knowledge Sharing Platform (см. <https://tbksp.org/en/node/628> и рис. 2.5 по адресу: <https://tbksp.org/en/node/1401>).

### 3.3.8. Соблюдение режима профилактического лечения ТБ

Соблюдение режима лечения представляет собой сложную модель поведения и зависит от множества факторов, среди которых личная мотивация, убеждения в отношении здоровья, субъективные представления о рисках и преимуществах лечения, сопутствующие заболевания, противоречащие потребности, потенциально препятствующие приему препаратов, влияние окружения (членов семьи), сложность схемы лечения, токсичность лекарственных препаратов или отсутствие доверительных отношений с поставщиком медицинских услуг. Эффективные стратегии по поддержке соблюдения режима ПЛТ, учитывающие интересы и нужды людей, могут включать в себя нижеследующие компоненты (15):

- Гарантии конфиденциальности при получении согласия на прохождение полного курса ПЛТ перед его началом.
- Проведение разъяснительной работы, нацеленной на обеспечение хорошего понимания существующих вариантов режимов ПЛТ и продолжительности лечения, необходимого для полного прохождения курса. Предоставление людям информационных материалов, составленных на их родном языке с учетом уровня грамотности самого пациента или членов его семьи.
- Привлечение членов семьи и осуществляющих уход лиц к санитарному просвещению (по возможности). Дети часто проводят время не только у себя дома, но и у родственников, а также в медицинских учреждениях, поэтому полезным может быть подключение к санитарному просвещению дополнительных участников из медицинских учреждений и людей, осуществляющих уход за этим детьми.
- Предоставление людям дополнительных разъяснений и уточнений при каждом посещении.
- Предоставление четкой информации относительно побочных эффектов приема лекарственных средств и проявлений, указывающих на необходимость прекратить лечение и связаться с МР или поставщиком медицинских услуг, в т. ч. с использованием цифровых инструментов поддержки.
- Приглашение задавать уточняющие вопросы, на которые следует давать четкие и простые ответы; предоставление номера телефона, позвонив по которому можно получить консультацию сотрудников служб здравоохранения.
- Составление персонального плана соблюдения режима лечения при поддержке членов семьи, осуществляющих уход лиц или МР в соответствии со схемой лечения.

#### 3.3.8.1. Особые рекомендации по соблюдению режима лечения у детей

Младенцы и дети нуждаются в помощи взрослых при приеме лекарственных средств. Сложности, с которыми сталкиваются взрослые, осуществляющие уход за детьми, могут стать причиной пропуска доз препарата у детей. Аспекты, касающиеся соблюдения режима лечения подростками, обсуждаются в [разделе 7.4](#).

Дети могут сталкиваться со следующими препятствиями:

- Отсутствие лекарственных форм, удобных для применения у детей, осложняет процесс приема препаратов и повышает вероятность того, что ребенок откажется глотать измельченные таблетки.
- Недостаточно четкое понимание важности ПЛТ со стороны лиц, осуществляющих уход за детьми, или МР: важнейшим условием соблюдения режима лечения ребенком является готовность его родителя/осуществляющего уход лица и МР прилагать все необходимые усилия для обеспечения успешного завершения полного курса ПЛТ.
- Семейные факторы:
  - отсутствие членов семьи, способных обеспечивать необходимый уход. Учитывая, что дети младшего возраста могут проводить часть времени в домах у других членов семьи, может потребоваться помощь нескольких лиц, обеспечивающих уход;
  - отсутствие необходимых знаний у лиц, осуществляющих уход за детьми;
  - возраст и этап развития, по достижении которых дети могут самостоятельно отвечать за прием препаратов при условии надзора со стороны взрослого;
  - изменения в распорядке дня семьи или ребенка (например, праздничные дни), которые становятся причиной нарушения графика приема лекарственных средств;
  - проблемы стигматизации.

В контексте стратегий поддержки и обеспечения наилучшего соблюдения режима лечения у детей актуальны следующие рекомендации (также см. информационные ресурсы по теме консультирования, приведенные в [приложении 1](#)).

- Максимально подробно и убедительно разъясняйте лицам, осуществляющим уход за детьми, и самим детям важность получения полного курса лечения.
- При использовании диспергируемых КПФД, удобных для применения у детей, убедитесь в том, что МР способны дать людям, обеспечивающим уход за детьми, четкие инструкции относительно правил растворения таких лекарственных средств в воде.
- Составьте расписание посещений для пополнения запасов лекарственных средств с учетом потребностей ребенка и членов его семьи – например, делайте это в тот же день, когда посещаете других членов семьи ребенка или подростка, получающих противотуберкулезную терапию или ПЛТ.
- Составьте перечень факторов риска, которые снижают качество соблюдения режима лечения, и постарайтесь их устранить; среди таких факторов отмечают расстояние до медицинского учреждения, затраты на транспорт, смерть (одного из) родителей (особенно матери), нежелательные реакции на лекарственные препараты в прошлом, плохое самочувствие члена семьи, играющего основную роль в уходе за ребенком, и самого ребенка. Принимайте меры для устранения стигматизации за счет разъяснительной работы и простой маркировки лекарств.
- Проводите разъяснительную работу среди подростков напрямую (особенно подростков, живущих с ВИЧ) и оказывайте им непосредственную поддержку в вопросах соблюдения режима лечения.
- В ситуациях, когда дети младшего возраста отказываются принимать препарат:
  - если препарат принимается вместе с пищей, то нужно заменить пищу, с которой ребенок получает лекарство, выбрав такой продукт питания, который лучше маскирует вкус препарата, или добавлять измельченные таблетки к твердой пище, которую можно легко проглотить, вместо того чтобы размешивать его в воде;
  - предложите ребенку что-то вкусное в качестве поощрения за прием полной дозы препарата;
  - если в течение 30 минут после приема дозы препарата у ребенка происходит приступ рвоты, нужно, чтобы он получил новую дозу. Попробуйте дать лекарственное средство в другое время суток. Членам семьи необходимо выдавать запас дополнительных доз препарата ежемесячно, а программам следует оценить объем таких потерь и учесть их в планах закупок. Если рвота не прекращается, необходимо обратиться в медицинское учреждение.

- Подготовьте план соблюдения режима лечения вместе с лицом, осуществляющим уход за ребенком, и попросите его поделиться этим планом с другими людьми, выполняющими эту роль. Пример плана соблюдения режима лечения см. в главе 7 документа «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза» (15).
- План соблюдения режима лечения следует обсуждать при каждой встрече с пациентом, особенно при появлении нового человека, осуществляющего уход.
- Проверяйте уровень информированности и выясняйте сложности, которые возникают при соблюдении режима лечения, при каждом посещении. К вопросам, которые следует задать, относятся следующие:
  - Кто в основном осуществляет уход за ребенком?
  - Бывают ли ситуации, когда ребенок ночует в доме у кого-то из родственников?
  - Проинформировано ли лицо, осуществляющее уход за ребенком, о том, что прием препарата осуществляется на ежедневной основе (3HR) или раз в неделю (3НР) на протяжении трех месяцев?
  - Проинформировано ли лицо, осуществляющее уход за ребенком, о размере дозы и количестве таблеток, рассчитанных на один прием?
  - Получил ли человек, обеспечивающий уход за ребенком, консультации в отношении таких вопросов, как важность соблюдения режима лечения, нежелательные реакции, ситуации, в которых следует обращаться за помощью к МР, и порядок действий в том случае, если у ребенка происходит приступ рвоты после приема препарата?

В [таблице 3.4](#) кратко описаны рекомендованные схемы лечения и предлагаемые критерии оценки полноты завершения курса. Схемы меньшей длительности характеризуются более высокими показателями соблюдения режима лечения и полного завершения курса; в качестве референсного порога выбран прием 80% или 90% рекомендованного количества доз в течение 133% запланированной продолжительности курса ПЛТ. В [таблице 3.5](#) приведены рекомендованные меры в случае прерывания курса ПЛТ.

**Таблица 3.4. Критерии завершения полного курса профилактического лечения ТБ**

Схема лечения	Общая продолжительность (мес.)	Предполагаемое количество доз	80% рекомендованного кол-ва доз	Увеличение срока полного курса лечения (дни): изначальная продолжительность лечения + дополнительные 33% такой продолжительности
6Н (ежедневно)	6	182	146	239
3HR (ежедневно)	3	84	68	120
3НР (ежедневно)	3	12	11 <sup>a</sup>	120
1НР (ежедневно)	1	28	23	38
4R (ежедневно)	4	120	96	160

1НР – один месяц изониазида и рифапентина ежедневно; 3НР – три месяца изониазида и рифапентина еженедельно; 3HR – три месяца изониазида и рифампицина ежедневно; 4R – четыре месяца рифампицина ежедневно; 6Н – шесть месяцев изониазида ежедневно.

<sup>a</sup> Для 3НР – 90% рекомендованного количества доз.

**Таблица 3.5. Меры, принимаемые в случае перерывов в профилактическом лечении ТБ**

Режим ПЛТ	Продолжительность перерыва в лечении	Следующие шаги	Предлагаемый порядок действий
ЗНР, 4R, 6H	Менее двух недель	<p>Возобновить профилактическое лечение сразу после возвращения пациента к режиму и добавить число дней по количеству пропущенных доз для обеспечения полного срока лечения.</p> <p>Не менять дату запланированного последующего визита, но перенести последний визит на то количество дополнительных дней лечения, которое требуется для компенсации пропущенных доз (например если ребенок, получающий режим ЗНР, пропустил три дня лечения, общий срок профилактического лечения должен составить три месяца + три дня с даты начала).</p>	<p>Принять меры по устранению причин перерыва</p> <p>Провести разъяснительную работу с человеком, получающим ПЛТ, и лицом, осуществляющим за ним уход, относительно важности соблюдения режима профилактики лечения.</p>
ЗНР	Более двух недель	<p>Если перерыв в лечении произошел после приема более 80% доз, предусмотренных режимом, никаких дополнительных мер не требуется. Необходимо продолжить и завершить оставшееся лечение в соответствии с первоначальным планом.</p> <p>Если принято менее 80% доз, предусмотренных режимом лечения, а возможность завершения курса лечения в допустимые сроки сохраняется, то есть при стандартном сроке терапии + 33% дополнительного времени, никаких дополнительных мер не требуется. Необходимо продолжить и завершить оставшееся лечение в соответствии с первоначальным планом.</p> <p>Если принято менее 80% доз, предусмотренных режимом лечения, и возможность для завершения курса лечения в допустимые сроки отсутствует, следует рассмотреть вариант возобновления курса ПЛТ с самого начала.</p>	<p>Обсудить и согласовать с человеком, получающим ПЛТ, и лицом, осуществляющим за ним уход, оптимальные решения для более тщательного соблюдения режима лечения</p>
ЗНР	Пропуск одной дозы при еженедельном графике приема	<p>Если человек вспоминает о пропущенной дозе препарата в течение следующих двух дней, то он может принять ее незамедлительно. Лечение может быть продолжено в соответствии с первоначальным планом (то есть прием оставшихся доз осуществляется по тому же графику).</p> <p>Если человек вспоминает о пропущенной дозе препарата позже, чем в течение следующих двух дней, то он может принять ее незамедлительно и скорректировать график еженедельного приема препарата начиная со дня, когда была принята пропущенная доза, и до окончания лечения. Это позволит избежать ситуации, когда интервал между приемом двух еженедельных доз составляет менее четырех дней.</p>	



Режим ПЛТ	Продолжительность перерыва в лечении	Следующие шаги	Предлагаемый порядок действий
-----------	--------------------------------------	----------------	-------------------------------

### ЗНР

Пропуск более одной дозы при еженедельном графике приема в рамках ЗНР

Если человек пропустил от одной до трех еженедельных доз, то лечение продолжается до тех пор, пока не будут приняты все 12 доз, а срок лечения увеличивается не более чем до 16 недель.

Если человек пропустил четыре и более еженедельных доз, следует рассмотреть возможность возобновления полного курса ПЛТ с самого начала.

Если соблюдение еженедельного графика приема не представляется возможным, рекомендуется прекратить лечение по режиму ЗНР и рассмотреть альтернативный вариант (с ежедневным приемом препарата).

### 1НР

Менее одной недели

Если человек принял более 80% доз, предусмотренных режимом (23), никаких дополнительных мер не требуется, достаточно лишь полностью принять все оставшиеся дозы.

Если человек принял менее 80% доз, предусмотренных режимом (23), следует возобновить профилактическое лечение сразу же по возвращении к режиму и добавить число пропущенных доз к общему сроку лечения, чтобы полный курс терапии был завершен не позднее чем в течение шести недель.

Более одной недели

Если человек пропустил более семи доз подряд, следует рассмотреть возможность возобновления полного курса 1НР с самого начала.

Если человек пропустил более семи не следующих подряд доз, профилактическое лечение нужно возобновить сразу после возвращения к режиму и добавить число пропущенных доз к общему сроку лечения, чтобы полный курс терапии был завершен не позднее чем в течение восьми недель.

Если соблюдение режима 1НР не представляется возможным, рекомендуется его прекратить и рассмотреть альтернативный вариант с ежедневным приемом препарата или режим ЗНР.

### 3.3.9. Другие вопросы, связанные с профилактическим лечением ТБ у детей и подростков

Ведение младенцев, родившихся у женщин с ТБ, обсуждается в разделе 7.2. Основные последствия ПЛТ с точки зрения выбора АРТ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, обсуждаются в разделе 7.1.

Сведения относительно других вопросов, касающихся ПЛТ у детей и подростков, включая ведение нежелательных реакций и лекарственные взаимодействия, предоставление ПЛТ представителям отдельных групп населения и в конкретных ситуациях, а также мониторинг и оценку, см. в документе «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза» (75).

## 3.4. Профилактика инфицирования ТБ и инфекционный контроль

В стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ подчеркивается необходимость интеграции мер профилактики во все программы по ликвидации эпидемии ТБ, в том числе мер профилактики инфекций и инфекционного контроля в медицинских учреждениях и в других условиях активного распространения инфекции (7). Методы профилактики инфекций и инфекционного контроля имеют важнейшее значение для снижения риска распространения *M. tuberculosis*, так как позволяют снизить концентрацию ядер аэрозолей, в которых содержатся возбудители заболеваний, и воздействие таких аэрозолей на человека. Несмотря на то, что в рекомендациях Руководства ВОЗ по профилактике инфицирования ТБ и инфекционному контролю в редакции 2019 г. дети и подростки явным образом не упоминаются, описанные там принципы инфекционного контроля применимы и в их отношении (70), в том числе потому, что модели течения заболевания у подростков 10–19 лет сходны с таковыми у взрослых и, следовательно, представители этой возрастной группы представляют такой же риск с точки зрения распространения, что и взрослые с ТБ. Распространение ТБ детьми младше 10 лет маловероятно, однако для лечебно-профилактических учреждений, куда дети и члены их семей обращаются за помощью, справедливы те же принципы. Кроме того, нерациональные меры профилактики инфекций и инфекционного контроля, способствующие распространению инфекции, не могут не сказываться на детях, так как больной ТБ взрослый или подросток может передать ТБ ребенку.

Пандемия COVID-19 привела к тому, что ношение масок во многих условиях стало стандартной практикой и, таким образом, могла поспособствовать снижению уровня стигматизации носящих маски людей с ТБ. Данное обстоятельство может стать стимулом к распространению знаний о кашельном этикете среди тех, кто посещает лечебно-профилактические учреждения, и к использованию средств защиты органов дыхания среди МР.

### Вставка 3.4. Рекомендации ВОЗ относительно профилактики инфицирования ТБ и инфекционного контроля

В целях снижения интенсивности передачи *M. tuberculosis* медицинским работникам, посетителям лечебно-профилактических учреждений и другим лицам, находящимся в условиях высокого риска передачи ТБ, рекомендованы следующие меры.

- Административные меры контроля:
  - медицинская сортировка людей с симптомами и признаками ТБ или с заболеванием ТБ;
  - ношение средств защиты органов дыхания людьми с предполагаемым или подтвержденным контагиозным ТБ или их изоляция;
  - своевременное начало эффективного лечения людей с заболеванием ТБ;
  - соблюдение правил респираторной гигиены (в т. ч. кашельного этикета) людьми с предполагаемым или подтвержденным ТБ.
- Меры контроля окружающей среды:
  - использование систем дезинфекции с помощью ультрафиолетового излучения, устанавливаемых в верхней части помещений;
  - устройство систем вентиляции (в т. ч. естественной, смешанной, механической и с рециркуляцией воздуха через высокоэффективные противоаэрозольные фильтры).
- Меры защиты органов дыхания:
  - применение респираторов для защиты от взвешенных частиц в рамках программ респираторной защиты.

Источник: WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control: 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf>) (70).

При высокой распространенности ТБ дети и подростки, посещающие лечебно-профилактические учреждения, подвергаются риску распространения ТБ, а подростки и сами могут служить источником такого риска. Риск развития ТБ после инфицирования особенно велик у младенцев и детей младшего возраста, а также у всех детей и подростков, живущих с ВИЧ, которые посещают лечебно-профилактические учреждения. Лица с ТБ (или подозрением на него) не должны находиться в одном приемном отделении с младенцами в очереди на иммунизацию или плановый осмотр либо с детьми и подростками в клиниках для ВИЧ-инфицированных. Следует изолировать всех детей (редко) и подростков (часто) с кавернозным ТБ или с положительными результатами мазка мокроты. Риск контакта с возбудителем особенно высок в учреждениях, где оказывают помощь взрослым пациентам с ТБ и/или ВИЧ. ТБ – наиболее распространенная оппортунистическая инфекция у взрослых людей детородного возраста, живущих с ВИЧ.

Часто считается, что дети с ТБ не контагиозны и, следовательно, передача ими ТБ маловероятна, однако подростки, а иногда и дети младшего возраста могут выступать источником распространения ТБ. Поэтому в лечебно-профилактических учреждениях и зонах, выделенных специально для оказания медико-санитарной помощи детям, инфекционный контроль имеет важное значение. Самый большой риск возникает в зонах, где уязвимые перед инфекциями дети младшего возраста находятся вместе со взрослыми и подростками с подозрением на ТБ, не получающими лечения. Кроме того, у взрослых, сопровождающих таких детей или приходящих их навестить, велик риск неподозреваемого и нелеченого заболевания ТБ. Клинические проявления ТБ у детей разнообразны и часто схожи с симптомами воспаления

легких, ВИЧ и нарушения питания, поэтому меры инфекционного контроля важно принимать во всех местах пребывания амбулаторных и стационарных больных, где могут находиться дети (б).

В частности, к зонам высокого риска относятся:

- места, где оказывается медицинская помощь новорожденным – они очень подвержены острому дебюту симптомов или развитию тяжелого диссеминированного заболевания ТБ, и потому взрослым с кашлем следует запретить посещение таких мест.
- лечебно-профилактические учреждения, где оказывается помощь взрослым и подросткам с подозрением на ТБ, так как они часто контагиозны (особенно до постановки диагноза и начала терапии);
- места оказания дородовой помощи и профилактики передачи инфекции от матери ребенку;
- медицинские учреждения для ВИЧ-инфицированных;
- места оказания помощи детям с тяжелым нарушением питания;
- другие места совместного пребывания, в т. ч. детские сады и ясли, детские дома, тюрьмы, школа – дети школьного возраста, у которых ТБ подтвержден бактериологическими методами, не должны посещать школу, пока риск передачи инфекции не будет устранен (обычно это происходит через две недели после начала эффективной противотуберкулезной терапии по поводу лекарственно-чувствительного ТБ); при этом важно, чтобы после двух недель терапии дети и подростки с ТБ как можно скорее вернулись в школу, если их состояние здоровья это позволяет, чтобы процесс обучения нарушался как можно меньше; необходимо уведомлять об этом руководителей школ, в том числе сообщая им, что для неконтагиозных детей и подростков (как детей с ТБ, так и их здоровых одноклассников) ношение масок не требуется;
- дети из перемещенных и мобильных групп населения, в т. ч. из числа проживающих в лагерях трудовых мигрантов, стихийных и переполненных лагерях беженцев и временных убежищах.

### Ключевые тезисы

- ➔ Профилактика ТБ – одна из важнейших составляющих глобальных программ по борьбе с ТБ.
- ➔ Вакцинацию БЦЖ рекомендовано проводить всем новорожденным в условиях с высокой заболеваемостью ТБ и новорожденным, подверженным высокому уровню риска, в условиях с низкой заболеваемостью.
- ➔ Необходимо учитывать ряд важных практических соображений по поводу сроков вакцинации БЦЖ младенцев, контактирующих с больными ВИЧ, младенцев, живущих с ВИЧ, и младенцев, контактирующих с матерями с контагиозным ТБ.
- ➔ ВОЗ рекомендует проводить ПЛТ, чтобы снизить риск перехода ТБ инфекции в заболевание ТБ.
- ➔ К целевым популяциям, нуждающимся в ПЛТ, относятся лица с повышенным риском перехода инфекции в заболевание ТБ и лица с повышенной вероятностью контакта с больными ТБ или заражения ТБ. Детям рекомендованы сокращенные схемы ПЛТ, которые более удобны для применения у них. Для подростков актуальны те же рекомендации, что и для взрослых.
- ➔ Выбор схемы ПЛТ у детей и подростков зависит от возраста, ВИЧ-статуса, получения АРТ, а также наличия подходящих (удобных для применения у детей) препаратов.
- ➔ Меры профилактики инфицирования ТБ и инфекционного контроля особенно важны в лечебно-профилактических учреждениях; к ним относятся административные меры контроля и меры контроля окружающей среды (наиболее важные), а также меры защиты органов дыхания.

# 4. Методы диагностики ТБ у детей и подростков

## 4.1. Введение

Диагностическое обследование – это этап каскада оказания помощи, следующий за скринингом. Дети и подростки с положительным результатом скрининга, зафиксированным во время расследования контактов или в лечебно-профилактическом учреждении, а также те, кто обращается в лечебно-профилактическое учреждение с симптомами ТБ и у кого подозревается ТБ, должны пройти дополнительное обследование на заболевание ТБ.

Диагноз заболевания ТБ обычно ставится на основании тщательного клинического обследования, подкрепленного необходимыми анализами и исследованиями. У большинства детей младшего возраста с ТБ наблюдается олигобациллярная форма заболевания, т. е. количество микобактерий ТБ в их организме относительно невелико. Как следствие, у детей младшего возраста диагностические тесты для обнаружения этих бактерий не так чувствительны, как у подростков старшего возраста и взрослых с ТБ. Детям младшего возраста трудно сдавать образцы мокроты, и для бактериологического подтверждения важно использовать образцы других типов, которые можно отбирать менее инвазивными способами.

В настоящей главе описаны подходы к диагностике ТБ у детей и подростков, в т. ч. у детей с лекарственно-чувствительным ТБ, ЛУ-ТБ, ЛТБ и ВЛТБ. ЛТБ – самый распространенный тип ТБ у детей и подростков: у детей он обычно сопровождается поражением внутригрудных лимфатических узлов, а у подростков по характеру чаще напоминает заболевание взрослых с образованием каверн (4, 6). Данная глава относится к части последовательности, которая обведена синим на [рис. 4.1](#).

**Рисунок 4.1. Часть последовательности, включающей в себя контакт с ТБ инфекцией, инфицирование и течение заболевания ТБ, которой уделено внимание в главе 4.**



Источник: Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332310>) (5).

## 4.2. Диагностика ТБ у детей и подростков

У детей младшего возраста риск развития ТБ выше, чем у представителей других возрастных групп (4). Риск заболевания ТБ выше у тех детей и подростков, которые:

- контактируют в пределах домохозяйства или иным образом тесно контактируют с человеком с ЛТБ, особенно если заболевание подтверждено бактериологическими методами;
- младше пяти лет;
- живут с ВИЧ, особенно если его лечение недостаточно эффективно;
- страдают ТОНП, особенно при неэффективности пищевой реабилитации;
- госпитализированы с пневмонией, особенно при неэффективности антибиотикотерапии.

Диагностика ТБ у детей и подростков опирается на комбинацию следующих методов (6):

- тщательный сбор анамнеза, в т. ч. сведений о наличии контактов с больными ТБ (особенно за последние 12 месяцев), прохождении противотуберкулезной терапии, а также симптомах ТБ;
- клиническое обследование, в т. ч. оценка динамики роста;
- тестирование на ВИЧ, если ВИЧ-статус неизвестен;
- бактериологическое исследование (по возможности);
- РОГК (у детей младше пяти лет желательно во фронтальной и боковой проекции, у более старших детей и подростков – во фронтальной);
- тестирование на ТБ инфекцию (ТКП или IGRA);
- исследования, обычно проводимые при подозрении на ВЛТБ.

Решение о начале противотуберкулезной терапии исходя из клинических параметров не следует откладывать, даже если провести необходимые исследования не представляется возможным, особенно относительно детей, подверженных повышенному риску развития тяжелого

заболевания, в т. ч. детей младше двух лет, живущих с ВИЧ, с ТОНП, либо госпитализированных с пневмонией (при неэффективности терапии первого ряда по поводу пневмонии). Пробное лечение противотуберкулезными препаратами в качестве метода диагностики детского ТБ использовать не рекомендовано.

### 4.3. Подходы к диагностике: ЛТБ

Под ЛТБ понимается любой бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный случай ТБ с вовлечением паренхимы легких или трахеобронхиального дерева. Согласно выводам консультации экспертов ВОЗ, состоявшейся в сентябре 2021 г., туберкулезная средостенная и/или прикорневая лимфаденопатия также классифицируется как ЛТБ<sup>15</sup>. Милиарный ТБ относится к ЛТБ в силу наличия очагов поражения в легких. Туберкулезный экссудативный плеврит без рентгенографических аномалий в легких относится к ВЛТБ. Лицо, страдающее как ЛТБ, так и ВЛТБ, следует классифицировать как лицо с ЛТБ (71).

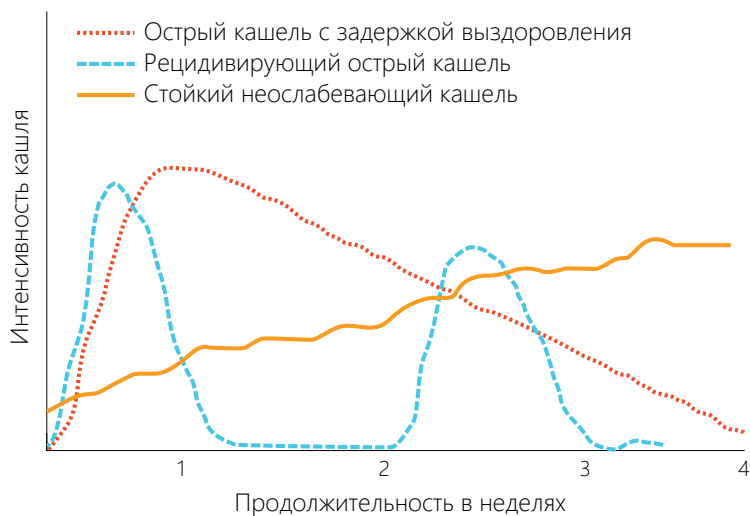
#### 4.3.1. Типичные симптомы ЛТБ

В большинстве случаев у детей с заболеванием ТБ развиваются хронические неослабевающие симптомы, сохраняющиеся более двух недель при отсутствии стойкого улучшения или исчезновения симптомов на фоне лечения по поводу других диагнозов (например, антибиотикотерапии по поводу пневмонии, противомаларийной терапии по поводу лихорадки, пищевой реабилитации по поводу отставания в росте и развитии или нарушения питания). Наиболее распространенными клиническими проявлениями ЛТБ у детей являются стойкий кашель и медленный набор массы тела. На рис. 4.2 проиллюстрированы различные модели кашля, которые могут быть полезны для визуализации проявлений стойкого неослабевающего кашля. В группах высокого риска, в т. ч. у детей, живущих с ВИЧ, и младенцев, ЛТБ может проявляться как острая пневмония. Подход к диагностике ТБ у детей, живущих с ВИЧ, схож с подходом к диагностике у детей без ВИЧ-инфекции (6, 72), однако в этом случае необходимо уделять больше внимания возможным рискам. Во вставке 4.1 приведено краткое описание наиболее распространенных симптомов ТБ у детей.

---

<sup>15</sup> У детей младше 10 лет; обновления этой классификации, относящиеся к другим возрастным группам, должны быть опубликованы в 2022 г.

**Рисунок 4.2. Разграничение различных моделей кашля**



Исследования показали, что выявление стойкого неослабевающего характера симптомов возможно на уровне ПМСП, даже в условиях ограниченности ресурсов. Стойкий неослабевающий кашель был малораспространен среди участников данного исследования, но при этом он почти всегда (в 88,9% случаев) был обусловлен ТБ.

Источник: Marais BJ, Gie RP Obihara CC, et al. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005;90(11):1162–1165.

#### **Вставка 4.1. Симптомы ТБ у детей**

К наиболее распространенным симптомам ТБ у детей относятся (6, 72):

- ➔ кашель, особенно стойкий и непроходящий;
- ➔ длительное повышение температуры тела, которое может сопровождаться ночной потливостью;
- ➔ плохой аппетит или анорексия;
- ➔ снижение массы тела или отставание в росте и развитии (примеры аномалий кривых роста, указывающих на ТБ, см. на [рис. 4.3](#));
- ➔ нехарактерная утомляемость, снижение желания играть или уровня активности.

### **4.3.2. Наличие контактов с больными ТБ в анамнезе**

Индексный случай – это первоначально выявленный новый или повторный случай ТБ у человека любого возраста в конкретном месте его проживания или других сопоставимых условиях, где с ним могут контактировать другие лица. Индексный случай – это случай, в отношении которого проводится расследование контактов, хотя этот человек может и не быть источником инфекции (28).

Тесный контакт с источником инфекции ТБ часто предполагает проживание под одной крышей, обучение или работу в одном помещении с таким лицом. Возможны и контакты с тем или иным источником инфекции, который не является членом домохозяйства (им может быть, например, сосед, лицо, осуществляющее уход, или родственник), но часто контактирует с ребенком.



Среди детей старшего возраста и подростков контакт с источником инфекции часто происходит вне домохозяйства – например, в школе, в общественном транспорте или клубе. Чтобы оценить риск наличия у ребенка ЛУ-ТБ, важно определить характеристики устойчивости (или схему лечения, если ТЛЧ провести не представляется возможным) у источника инфекции и эффективность лечения, которое последний получает. Если источник инфекции не выявлен, то важно спросить, не страдает ли кто-то из членов домохозяйства хроническим кашлем. Затем таких лиц необходимо обследовать на заболевание ТБ. ТБ у детей обычно развивается в течение двух недель после контакта с возбудителем, причем у большинства (90%) – в течение первого года после контакта и инфицирования (6, 16, 28, 72).

Скрининг на ТБ, расследование контактов и ПЛТ обсуждались в главах 2 и 3. Для того, чтобы способствовать ранней и точной диагностике детского ТБ, при расследовании контактов важно учитывать следующие аспекты (6, 15).

- Обследовать на заболевание ТБ необходимо всех детей и подростков, которые тесно контактировали с больным ТБ и у которых имеются симптомы ТБ.
- Обследовать на заболевание ТБ необходимо живущих с ВИЧ детей и подростков любого возраста, тесно контактировавших со случаем ТБ.
- Если у ребенка или подростка диагностирован ТБ, или принято решение назначить ему противотуберкулезную терапию, то следует принять все меры для выявления источника инфекции (если он еще не выявлен), всех прочих членов домохозяйства с недиагностированным ТБ и всех лиц, соответствующих критериям получения ПЛТ. Если позволяют ресурсы, то расследование контактов можно расширить за пределы одного домохозяйства.

### 4.3.3. Клиническое обследование

Несмотря на то, что подтвердить наличие ТБ какими-либо результатами клинического обследования невозможно, некоторые клинические симптомы способны весьма убедительно на него указать. Кроме того, многие неспецифические признаки должны вызывать клиническое подозрение у МР и служить поводом для безотлагательного обследования на заболевание ТБ. Медицинским работникам, наблюдающим следующие элементы клинической картины у ребенка, следует предположить то, что ребенок может страдать ТБ (6, 72).

- Медленный набор веса – необходимо проводить взвешивание, записывать величину массы тела и сравнивать ее со значениями за предыдущие три месяца. Следует обращать внимание на снижение массы тела или замедление ее набора и отставание в росте и развитии (отсутствие положительной динамики). Примеры аномалий кривых роста, указывающих на ТБ, см. на [рис. 4.3](#).
- Показатели жизненно важных функций – следует обращать внимание на повышение температуры тела (лихорадку) и повышение частоты дыхательных движений (см. [вставку 4.8](#)).
- Симптомы дыхательной недостаточности:
  - к специфическим симптомам, наличие которых следует проверять у детей младше пяти лет в рамках ИВБДВ, относятся втяжение грудной клетки, свистящее дыхание и сатурация крови кислородом ниже 90%; они обычно не обусловлены ТБ, однако важны в качестве ориентиров для клинического ведения болезни;
  - результаты наблюдения при аускультации и перкуссии обычно указывают на нормальное состояние, однако также могут свидетельствовать о патологии легких (например, хрипы, бронхиальное дыхание, свист фиксированной локализации из-за сужения дыхательных путей вследствие увеличения лимфатических узлов) или экссудативном плеврите (глухой звук при перкуссии, ослабленные дыхательные шумы).
- К другим физикальным признакам, указывающим на ЛТБ, относятся:
  - ТОНП, особенно при неэффективности лечебного питания;
  - острая пневмония при отсутствии эффекта надлежащей антибиотикотерапии;

- стойкое свистящее дыхание при отсутствии эффекта бронхорасширяющих препаратов (особенно в фиксированной области и при несимметричной картине).
- К физикальным признакам, указывающим на ВЛТБ (см. таблицу 4.6) относятся:
  - объемное образование в увеличенном шейном лимфатическом узле при отсутствии болезненности (особенно при размерах, превышающих 2×2 см), с образованием свища или без него – ТБ лимфаденопатия;
  - наличие углового кифоза, особенно при недавнем появлении (горбатость) – ТБ позвоночника;
  - симптомы неострого менингита (сохраняющиеся в течение более пяти дней), особенно при отсутствии эффекта антибиотикотерапии и/или при повышенном внутричерепном давлении – ТБМ;
  - экссудативный плеврит, особенно при глухом звуке при перкуссии и наличии плевритической боли в грудной клетке у ребенка, не страдающего острым заболеванием – туберкулезный плеврит;
  - экссудативный перикардит, тоны сердца глухие или слышны как бы издали, или симптомы впервые выявленной сердечной недостаточности – туберкулезный перикардит;
  - неострый растянутый живот, возможно с жидкостью в брюшной полости – ТБ брюшной полости;
  - отечность суставов без болезненности при надавливании, но с болезненными ощущениями при ходьбе или нарушениями походки – туберкулезный остеоартрит.

### **Снижение массы тела или отставание в росте и развитии**

Важно определить массу тела ребенка, записать ее и сравнить с результатами предыдущих замеров. Медленный набор массы тела можно определить одним из перечисленных ниже способов:

- ➔ выявленное заметное снижение массы тела;
- ➔ очень низкая масса тела (показатель «вес к возрасту» (ВкВ) менее –3 баллов по шкале z-оценки);
- ➔ пониженная масса тела (ВкВ менее –2 баллов по шкале z-оценки);
- ➔ подтвержденное снижение массы тела (более 5%) со времени последнего посещения;
- ➔ отсутствие положительной динамики кривой роста.

### **Хроническое заболевание легких иной этиологии**

К клиническим характеристикам, указывающим на иную этиологию хронического заболевания легких, относятся:

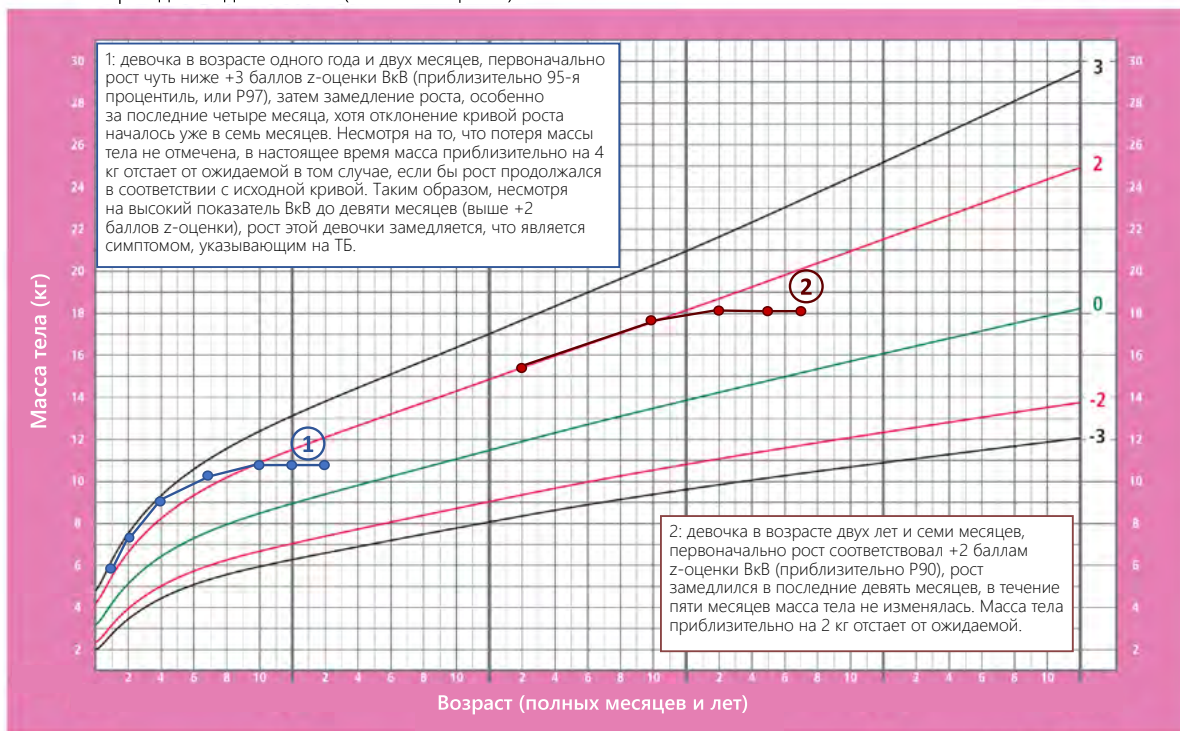
- ➔ генерализованная лимфаденопатия, кандидоз полости рта и увеличение околоушной железы – ВИЧ-инфекция;
- ➔ утолщение концевых фаланг пальцев – интерстициальный пневмонит или бронхоэктаз;
- ➔ рецидивирующий кашель или свистящее дыхание, купирующиеся бронхолитическими препаратами – бронхиальная астма.

Рисунок 4.3. Примеры аномалий кривых роста

## Показатель «вес к возрасту», девочки



С рождения до пяти лет (баллы z-оценки)

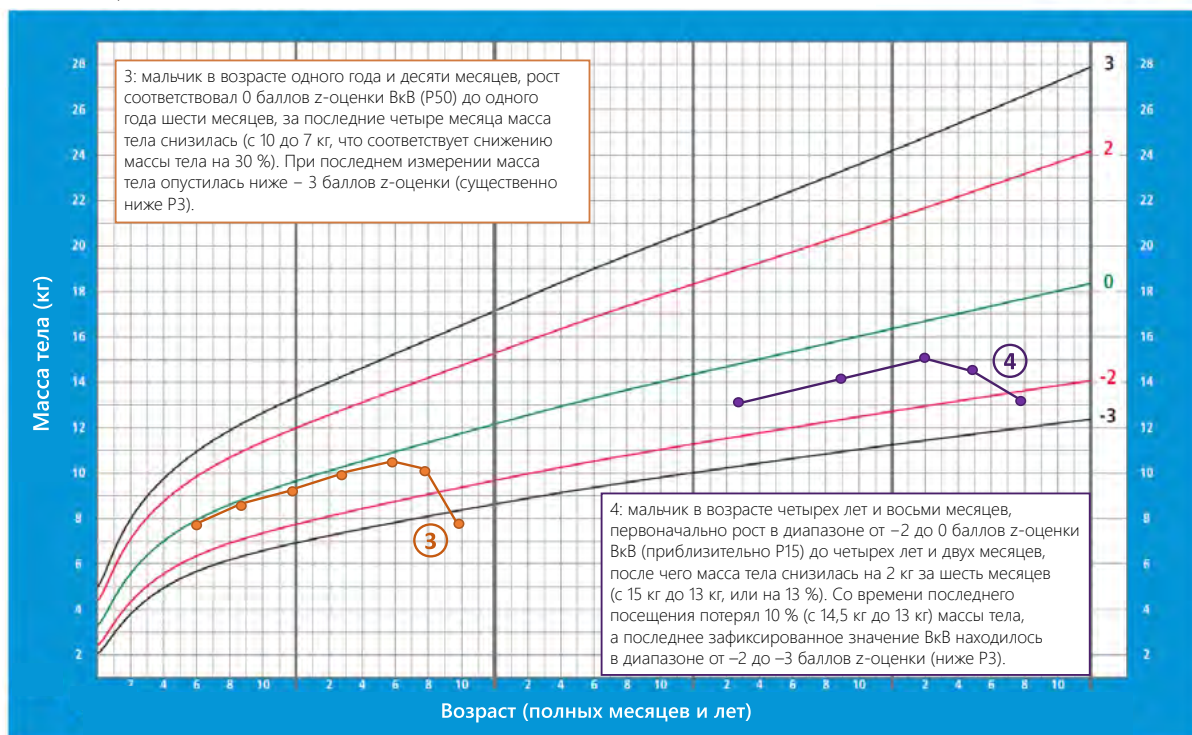


Стандарты роста (развития) ребенка, установленные ВОЗ

## Показатель «вес к возрасту», мальчики



С рождения до пяти лет (баллы z-оценки)



Стандарты роста (развития) ребенка, установленные ВОЗ

Самым важным показателем является динамика показателя за последние три месяца. Ребенок, рост которого соответствует одной и той же центили в течение многих лет, с точки зрения заболевания ТБ опасений не вызывает, даже если он находится на два стандартных отклонения ниже «нормы».

z-оценка: -2 балла – пониженный ВкВ; z-оценка: -3 балла – очень низкий ВкВ.

Источник: Weight-for-age. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>).

#### 4.3.4. Атипичные клинические картины у детей с ЛТБ

Проявления ЛТБ могут быть атипичными, например с тяжелой пневмонией (более распространена среди детей младше двух лет и детей, живущих с ВИЧ) и со свистящим дыханием фиксированной локализации (чаще у детей младше пяти лет) (72).

К симптомам тяжелой пневмонии относятся:

- периферическая сатурация крови кислородом ниже 90% или центральный цианоз;
- тяжелая дыхательная недостаточность (например, клопочущее дыхание, раздувание ноздрей, очень сильное втяжение грудной клетки);
- признаки пневмонии, которая определяется как кашель или затрудненное дыхание при повышенной частоте дыхательных движений (тахипноэ) или втяжении грудной клетки при наличии любого из следующих признаков опасности:
- неспособность сосать грудное молоко или пить;
- стойкая рвота;
- вялость или сниженный уровень сознания;
- судорожный синдром;
- свистящее дыхание в покое;
- тяжелое нарушение питания.

Подозрение на ЛТБ должно возникнуть при низкой эффективности антибиотикотерапии, особенно при наличии в анамнезе контактов с людьми, положительными на ТБ. У детей, живущих с ВИЧ, следует подозревать и другие ВИЧ-обусловленные болезни легких в т. ч. пневмоцистную пневмонию, вызываемую *Pneumocystis jirovecii* (ранее именовавшимся *Pneumocystis carinii*).

Асимметричный и стойкий свист при дыхании может вызываться сдавлением дыхательных путей из-за увеличения внутригрудных лимфатических узлов из-за их ТБ. ЛТБ следует подозревать, если свистящее дыхание отличается асимметрией, стойкостью и одностонностью, эффект бронхолитической терапии отсутствует, и при этом отмечаются другие типичные признаки ТБ (т. е. медленный набор массы тела, стойкая лихорадка).

##### **Снижение массы тела или отставание в росте и развитии**

Свистящее дыхание при бронхиальной астме обычно носит рецидивирующий и изменчивый, а не стойкий характер; оно поддается терапии ингаляционными бронхолитиками и не сопряжено с другими типичными признаками ТБ.

#### 4.3.5. Подтверждение бактериологическими методами

Несмотря на то, что подтверждение олигобациллярного ТБ у детей младшего возраста бактериологическими методами сопряжено с трудностями, для этого следует прикладывать все возможные усилия. Относительно подростков же, у которых болезнь обычно развивается по взрослому типу, бактериологическое подтверждение является нормальной практикой.

Бактериологическое подтверждение имеет еще более важное значение для детей и подростков из следующих категорий:

- лица с предполагаемым ЛУ-ТБ;
- живущие с ВИЧ;
- с осложненным (например, нарушением проходимости дыхательных путей, пневмотораксом, эмпиемой) или тяжелым заболеванием ТБ;
- с неясным диагнозом;
- ранее получавшие лечение.

#### **4.3.5.1. Типы образцов**

При использовании Xpert MTB/RIF или Ultra для диагностики ЛТБ у детей и подростков ВОЗ рекомендует использовать следующие клинические образцы: мокрота (откашливаемая или индуцированная), аспираты из желудка или носоглотки, стул. Другие мРВД, в которых используются образцы из дыхательных путей, прошли валидацию только на образцах мокроты. Каждый из этих типов образцов имеет определенные преимущества и недостатки (таблица 4.1). В [приложении 3](#) дано краткое описание типов образцов из дыхательных путей и иных типов образцов. Стандартные операционные процедуры для наиболее распространенных методов сбора образцов приведены в [приложении 4](#).

У детей старшего возраста и подростков болезнь часто развивается по взрослому типу (в том числе с присутствием каверн на РОГК), что позволяет получить положительные результаты бактериологического тестирования. В этих возрастных группах – обычно приблизительно с восьми лет, но иногда и у детей более младшего возраста – отбор мокроты можно проводить методом спонтанного откашливания (6, 72).

Выбор типа образца зависит от следующих факторов:

- приемлемость для ребенка, родителей, МР и других заинтересованных сторон;
- практическая реализуемость отбора и подготовки образцов в местных условиях;
- возможности тестирования на местах.

**Таблица 4.1. Рекомендованные ВОЗ для диагностики ЛТБ типы образцов из дыхательных путей**

Тип образца	Преимущества	Недостатки	Приемлемость для лиц, осуществляющих уход
Откашливаемая мокрота	Низкие затраты, неинвазивный	Не подходит для детей младшего возраста	Высокая
Индукцированная мокрота	Неинвазивный (при последующем спонтанном откашливании)	Требуются несколько единиц оборудования, электричество, гипертонический раствор хлорида натрия и обученный персонал У детей младшего возраста может потребоваться дополнительная аспирация из носоглотки Риск передачи инфекции МР и другим лицам воздушно-капельным путем	Умеренная
Желудочный аспират	Подходит для детей младшего возраста	Инвазивный Сильный дискомфорт Требуются воздержание от приема пищи Требуются расходные материалы и обученный персонал	Низкая
Аспират из носоглотки	Подходит для детей младшего возраста Менее инвазивен, чем желудочный аспират	Инвазивный Требуются оборудование и обученный персонал Риск передачи инфекции МР и другим лицам воздушно-капельным путем (меньше, чем при заборе индуцированной мокроты)	Умеренная
Стул	Неинвазивный	В зависимости от метода обработки, может потребоваться дополнительная обработка в лаборатории Необходимо дождаться дефекации	Высокая

## Стул

Стул был недавно включен в список рекомендованных видов образцов для диагностики ЛТБ у детей с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra (3, 26). Его можно использовать в качестве альтернативного образца, особенно при затруднениях с получением достаточных объемов образцов из дыхательных путей для диагностики ЛТБ, в т. ч. у детей младшего возраста. В некоторых условиях анализ стула может быть более приемлемым и практически реализуемым, так как метод его забора менее инвазивен, чем получение желудочного аспирата или АНГ.

Дети с ТБ проглатывают мокроту с поступающими из легких микобактериями ТБ; последние проходят через желудочно-кишечный тракт и поддаются обнаружению в образцах стула. Таким образом, в рамках диагностики ТБ стул считается образцом из дыхательных путей.

Фактические данные указывают на то, что мокрота (индуцированная или откашливаемая) и аспират из желудка обеспечивают наиболее высокую выявляемость, однако тестирование образцов стула с помощью Xpert MTB/RIF (73) и Ultra (веб-приложение 4) по точности диагностики у детей сопоставимо с тестированием других образцов из дыхательных путей (таблица 4.2), но при этом выгодно отличается от них неизвазивностью забора. При использовании образцов стула необходимо провести предварительную обработку, прежде чем образец можно будет поместить в картридж Xpert. Для тестирования стула с помощью Xpert MTB/RIF и Xpert Ultra разработаны различные методики обработки, в т. ч. оптимизированная флотация в растворе сахарозы и простой одностадийный метод (SOS [Simple One-step]) (см. таблицу 4.3).

**Таблица 4.2. Точность диагностики с помощью тестов Xpert MTB/RIF и Ultra при исследовании полученных у детей образцов различных типов в сравнении с микробиологическим эталонным методом<sup>a</sup>**

Тип образца (группа населения)	Чувствительность	Специфичность	Достоверность доказательств
<b>Xpert MTB/RIF</b>			
Мокрота	0,65	0,99	Умеренная
Желудочный аспират	0,73	0,98	От очень низкой (чу) до низкой (сп)
АНГ	0,46	1,00	От умеренной (чу) до высокой (сп)
Стул	0,61	0,98	От низкой (чу) до умеренной (сп)
Стул (ВИЧ-положительные)	0,70	0,98	От низкой (чу) до высокой (сп)
<b>Xpert Ultra</b>			
Мокрота	0,73	0,97	От низкой (чу) до высокой (сп)
Желудочный аспират	0,64	0,95	Умеренная
АНГ	0,46	0,98	От очень низкой (чу) до низкой (сп)
Стул	0,53	0,98	Умеренная

чу – чувствительность; сп – специфичность,

<sup>a</sup> Микробиологический эталонный метод – посев образцов из дыхательных путей на возбудителя ТБ.

## Ключевой тезис

Рекомендация относительно использования стула в качестве неинвазивного образца для бактериологического подтверждения ЛТБ и устойчивости к рифампицину у детей представляет собой важное нововведение.

**Таблица 4.3. Распространенные методы обработки стула для выявления ТБ с помощью мРВД (см. веб-приложение 4).**

Оптимизированный метод флотации в растворе сахарозы	SOS
0,5 г стула эмульгировать в 10 мл раствора Шитера (56% раствор сахарозы в дистиллированной воде) с помощью деревянных палочек и ручного встряхивания, затем дать отстояться в течение 30 минут	0,8–1 г (твердого) или 2 мл (жидкого) стула добавить непосредственно в пробирку с реагентом Ultra для приготовления образца
Надосадочную жидкость (0,5 мл) смешать с реагентом Ultra для приготовления образца	После инкубации и отстаивания надосадочную жидкость использовать для анализа с помощью Xpert аналогично анализу мокроты
Данная процедура сопряжена с умеренным риском образования аэрозолей и должна проводиться в боксе биологической безопасности	Данная процедура сопряжена с низким риском образования аэрозолей, и ее можно проводить с теми же мерами предосторожности, которые используются при анализе мокроты с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra

Хотя для обработки стула могут использоваться оба метода, предварительные данные указывают на то, что в лабораториях низкого уровня проще всего внедрить метод SOS, который также характеризуется наибольшей экономической эффективностью при сохранении точности диагностики (74) (см. веб-приложение 4).

В открытом доступе имеются следующие дополнительные ресурсы на английском языке, посвященные методам обработки образцов стула:

- публикация Practical manual of processing stool samples for diagnosis of childhood TB [Практические указания по обработке образцов стула, используемых для диагностики ТБ у детей] (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353599>);
- набор инструментов для анализа стула методом SOS Королевского химического общества Нидерландов (<https://www.kncvtbc.org/en/sos-stoolbox/>);
- инструменты и ресурсы TB-Speed (<https://www.tb-speed.com/resources/>).

## Аспират из носоглотки

Получение АНГ представляет собой относительно простую процедуру, которая отличается меньшей инвазивностью, чем получение желудочного аспирата, и меньшим риском внутрибольничного распространения инфекции, чем индукция мокроты (75). Ее можно использовать для забора образцов у детей, которым не удается получить мокроту самостоятельно, если проведение более инвазивных процедур неприемлемо в силу практических соображений.



Перед проведением этой процедуры ребенку необходимо воздерживаться от приема пищи в течение двух часов. Получение АНГ предполагает отсасывание жидкости из носоглотки введенным в ноздрю ребенка стерильным катетером, оснащенным ловушкой для слизи или отсосом; во время этой процедуры ребенок лежит на спине.

Дополнительные подробности и стандартные операционные процедуры забора образцов приведены в [приложении 4](#).

#### **Вставка 4.2. Опыт исследований TB-Speed Decentralization и TB-Speed Pneumonia**

**Условия и методы.** Финансируемое ЮНИТЭЙД исследование TB-Speed Decentralization представляет собой оперативное поперечное исследование «до – после», посвященное оценке децентрализации инновационного подхода к диагностике детского ТБ. Исследование проводилось в Камбодже, Камеруне, Кот-д'Ивуаре, Мозамбике, Сьерра-Леоне и Уганде. Вмешательство проводится на двух следующих уровнях.

- ➔ На уровне оказания медицинской помощи пациентам реализуется инновационный подход к диагностике детского ТБ, в который включены систематический скрининг на ТБ, клиническое обследование, тестирование образцов АНГ и стула с помощью Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid), а также оптимизированная расшифровка РОГК.
- ➔ На уровне системы здравоохранения реализуются две отдельные стратегии децентрализации, нацеленные на уровень районных больниц и уровень учреждений ПМСП.

Для внедрения стратегий, рассчитанных на упомянутые уровни учреждений, в каждой из стран-участниц случайным образом были выбраны по два района с одной районной больницей и четырьмя учреждениями ПМСП. Оценивались реализуемость (охват), безопасность, переносимость и приемлемость тестирования с помощью Ultra образцов АНГ, полученных у детей с подозрением на ТБ на районном уровне, а также у детей младше пяти лет, госпитализированных с тяжелой пневмонией.

Исследование TB-Speed Pneumonia представляло собой испытание по схеме «ступенчатого клина» с кластерной рандомизацией, в котором участвовали дети младше пяти лет с тяжелой пневмонией, соответствующей определению ВОЗ, в 15 больницах из шести стран с высокой и очень высокой заболеваемостью ТБ (Замбия, Камбоджа, Камерун, Кот-д'Ивуар, Мозамбик, Уганда) и оценивалось воздействие системного выявления ТБ на уровень смертности. Вмешательство состояло в систематическом тестировании одного образца АНГ и одного образца стула с помощью Xpert Ultra при поступлении в стационар. Наблюдение за детьми велось в течение 12 недель. В исследовании оценивалась практическая реализуемость (охват) и выявляемость при тестировании образцов стула, полученных у детей с тяжелой пневмонией, с помощью Ultra. Для оценки опыта участников исследования и сведений о восприятии сбора АНГ научные ассистенты – социологи проводили индивидуальные полуструктурированные беседы с выбранными родителями включенных в исследование детей (n = 59), а также со всеми медсестрами-исследователями (n = 63) из 15 больниц.

**Избранные результаты – практическая реализуемость и охват.** Среди 1746 детей, включенных в исследование децентрализации на районном уровне, у 1648 (94,4%) проведена попытка забора АНГ, в т. ч. проведено 1653 (94,7%) успешных попыток, забора АНГ, 1634 (93,6%) тестов образцов АНГ с помощью Ultra; в 1582 (90,6%) случаях

получены достоверные результаты Ultra, из которых 30 (1,7%) были положительными. Из 1746 детей у 1390 (79,6%) отобраны образцы стула, в 1333 (76,3%) случаях образцы стула проанализированы с помощью Ultra; в 1228 (70,3%) случаях получены достоверные результаты Ultra, которые в 16 (0,9%) случаях оказались положительными.

У 39 детей ТБ был диагностирован микробиологическими методами, а у 230 (13,2%) – по клиническим проявлениям. Выявляемость заболевания с помощью Ultra у детей с диагнозом ТБ составила 16/269 (5,9%) для образцов стула, 30/269 (11,2%) для образцов АНГ и 39/269 (14,5%) для обоих типов образцов.

Из 1170 детей с тяжелой пневмонией у 1148 (98%) проведена попытка забора АНГ, из которых у 1141 (97,5%) был успешно отобран образец АНГ; у 1131 (96,7%) АНГ проанализирован с помощью Ultra; у 1120 (95,7%) получен достоверный результат теста Ultra, и у 21 (1,8%) он оказался положительным. Тяжелые нежелательные реакции в связи с забором АНГ зафиксированы не были. В общей сложности у 944 (80,7%) детей были отобраны образцы стула, которые в 921 (78,7%) случаях проанализированы с помощью Ultra; в 905 (77,4%) случаях получены достоверные результаты теста Ultra, которые в 16 (1,4%) случаях оказались положительными. В общей сложности положительный результат Ultra при анализе образцов АНГ либо стула получен у 24 детей (2,1%). Кроме того, у 58 детей (5,0%) поставлен клинический диагноз. Выявляемость заболевания с помощью Ultra у детей с диагнозом ТБ для обоих образцов составила 28/82 (29,3%).

**Избранные результаты – приемлемость.** Большинство родителей во всех странах сочли, что для их ребенка с тяжелой пневмонией забор АНГ стал болезненной и пугающей процедурой. Несмотря на это, все участники заявили о положительном отношении к забору АНГ как процедуре, цель которой состоит в улучшении здоровья ребенка. Они доверяли навыкам медсестер, точности их действий во время процедуры и предоставленным относительно нее пояснениям. Родители не всегда отчетливо понимали диагностическое значение забора образцов АНГ для диагностики ТБ. Некоторые из них воспринимали забор АНГ как процедуру, призванную облегчить дыхание ребенка.

Медсестры также воспринимали забор АНГ как неприятную или болезненную для ребенка процедуру, которая часто требовала неоднократной аспирации. Почти все медсестры заявили, что при заборе АНГ для иммобилизации ребенка требовалась дополнительная помощь другого коллеги или родителей пациента. В целом, медсестры положительно относились к забору АНГ, так как он направлен на улучшение здоровья ребенка и, вероятно, способствует снижению уровня смертности. Большинство медсестер высказали мнение о том, что, будучи менее инвазивным и более быстрым методом, забор образца АНГ мог бы заменить другие методы отбора образцов, в т. ч. желудочного аспирата.

## Выводы

- ➔ В целом, отбор образцов АНГ возможен у 95% детей.
- ➔ Совместное диагностическое применение образцов АНГ и стула у детей с подозрением на ТБ вполне реализуемо на районном уровне, причем этот прием способствовал микробиологическому подтверждению у 14,4% (39/269) детей, у которых диагностирован ТБ.
- ➔ Совместное диагностическое применение образцов АНГ и стула у детей с тяжелой пневмонией безопасно, вполне реализуемо, причем этот прием способствовал микробиологическому подтверждению у 30% (24/82) детей, у которых диагностирован ТБ.
- ➔ Забор АНГ воспринимался как неприятный или болезненный опыт, однако в целом эта процедура была сочтена приемлемой.

Источник: неопубликованные данные проекта TB-Speed (<https://www.tb-speed.com/>)

Подробности, касающиеся методов забора образцов, приведены в [приложении 4](#).

#### 4.3.5.2. мРВД

В зависимости от доступности различных методов тестирования, наличия ресурсов и возможностей, из предполагаемых мест локализации инфекции необходимо отобрать образцы для проведения экспресс-тестирования с помощью мРВД или посева, а детям с ВЛТБ по возможности следует провести гистопатологическое исследование. ВОЗ рекомендует НПТ переходить с использования микроскопии в качестве первичного теста для диагностики ТБ на использование мРВД, которые позволяют использовать различные образцы из дыхательных путей и других локализаций ([таблица 4.4](#)) (76). Во [вставке 4.3](#) кратко представлены рекомендации ВОЗ относительно использования диагностических экспресс-тестов для выявления ТБ.

**Таблица 4.4. Сводная информация о мРВД и типах образцов, которые можно использовать для проведения таких тестов в рамках диагностики ТБ у детей и подростков**

Анализ	Приемлемые типы образцов	Выявление устойчивости к рифампицину
Xpert MTB/RIF	Мокрота Желудочный сок АНГ Стул Спинально-мозговая жидкость (СМЖ) Пунктат или биоптат лимфатических узлов Плевральная жидкость Перитонеальная жидкость Перикардальная жидкость Синовиальная жидкость Моча Кровь <sup>a</sup>	Да
Xpert Ultra	Мокрота Желудочный сок АНГ Стул СМЖ Пунктат или биоптат лимфатических узлов	Да
Truenat MTB и MTB Plus (Molbio Diagnostics, Гоа, Индия)	Мокрота	Да
TB-LAMP	Мокрота	Нет
LF-LAM	Моча <sup>b</sup>	Нет

<sup>a</sup> Анализ образцов крови рекомендован для людей, живущих с ВИЧ, у которых наблюдаются симптомы рассеянного ТБ.

<sup>b</sup> Анализ образцов мочи рекомендован для детей и подростков, живущих с ВИЧ (см. конкретные рекомендации во вставке 4.4).

### **Вставка 4.3. Рекомендации ВОЗ относительно использования диагностических экспресс-тестов у взрослых и детей с симптомами ЛТБ**

#### **Рекомендации относительно Xpert MTB/RIF и Xpert Ultra в качестве первичных тестов у взрослых и детей с симптомами ЛТБ**

У детей с симптомами ЛТБ Xpert Ultra следует использовать в качестве первичного диагностического теста на ТБ и для выявления устойчивости к рифампицину вместо микроскопии мазка или посева и фенотипического ТЛЧ на образцах мокроты, АНГ, желудочного аспирата и стула (*обновленная настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста для стула и желудочного аспирата; низкая уверенность в доказательствах точности теста для мокроты; очень низкая уверенность в доказательствах точности теста для АНГ*).

У детей с симптомами ЛТБ в качестве первичного диагностического теста для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину вместо микроскопии мазка или посева и фенотипического ТЛЧ следует использовать Xpert MTB/RIF для анализа мокроты, стула и аспирата из желудка или носоглотки (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста для мокроты; низкая уверенность в доказательствах точности теста для желудочного аспирата, АНГ и стула*).

У взрослых<sup>a</sup> с симптомами ЛТБ Xpert MTB/RIF следует использовать в качестве первичного диагностического теста на ТБ и для выявления устойчивости к рифампицину вместо микроскопии мазка или посева и фенотипического ТЛЧ на образцах мокроты (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в доказательствах точности теста, умеренная уверенность в доказательствах относительно важных для пациента исходов*).

У взрослых<sup>a</sup> с симптомами ЛТБ при отсутствии ТБ в анамнезе ( $\leq 5$  лет) или при наличии лечения ТБ в давнем анамнезе ( $> 5$  лет с момента окончания лечения) Xpert Ultra следует использовать в качестве первичного диагностического теста на ТБ и для выявления устойчивости к рифампицину вместо микроскопии мазка или посева мокроты (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в доказательствах точности теста*).

У взрослых<sup>a</sup> с симптомами ЛТБ и наличием ТБ в анамнезе с окончанием лечения в течение последних пяти лет Xpert Ultra может использоваться в качестве первичного диагностического теста на ТБ и для выявления устойчивости к рифампицину вместо микроскопии мазка или посева и фенотипического ТЛЧ на образцах мокроты (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

#### **Тест-системы Truenat MTB, MTB Plus и Truenat MTB-RIF Dx у взрослых и детей с симптомами ЛТБ (тип образца: мокрота)**

У детей и взрослых<sup>a</sup> с симптомами ЛТБ тест-системы Truenat MTB или MTB Plus могут использоваться в качестве первичного диагностического теста на ТБ вместо микроскопии или посева мазка (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста*).

У детей и взрослых<sup>а</sup> с симптомами ЛТБ, у которых тест Truenat MTB или MTB Plus дал положительный результат, тест Truenat MTB-RIF Dx может использоваться в качестве первичного теста на устойчивость к рифампицину вместо посева и фенотипического ТЛЧ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

**Автоматизированные тесты методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) умеренной сложности для выявления ТБ и устойчивости к рифампицину и изониазиду**

У людей с симптомами ЛТБ МАНК умеренной сложности могут использоваться для анализа образцов из дыхательных путей с целью выявления ЛТБ, а также устойчивости к рифампицину и изониазиду вместо посева и фенотипического ТЛЧ (*условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах диагностической точности*).

**Петлевая изотермическая амплификация (TB-LAMP)<sup>б</sup>**

TB-LAMP может использоваться в качестве замены микроскопии мазка мокроты для диагностики ЛТБ у взрослых с симптомами ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

TB-LAMP может использоваться в качестве дополнительного теста к микроскопии мазка у взрослых с симптомами ЛТБ, особенно при необходимости дополнительного тестирования образцов мокроты с отрицательными результатами мазка (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

<sup>а</sup> В этих рекомендациях ко взрослым относятся в т. ч. подростки в возрасте 15 лет и старше.

<sup>б</sup> Эти рекомендации можно распространить на использование TB-LAMP у детей на основании экстраполяции данных, полученных на взрослых, приняв при этом во внимание сложности забора образцов мокроты у детей.

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (26).

### 4.3.5.3. мРВД на ТБ

Тест-система Xpert MTB/RIF – это картриджный автоматизированный тест, в котором проводимая на платформе GeneXpert® полимеразная цепная реакция в реальном времени используется для выявления комплекса микобактерий ТБ (КМБТ) и мутаций, сопряженных с устойчивостью к рифампицину, непосредственно в образцах мокроты, причем анализ длится менее двух часов (76).

Для тест-системы Xpert MTB/RIF Ultra также используется платформа GeneXpert и новый картридж с улучшенными характеристиками, созданный для повышения чувствительности и надежности выявления КМБТ и устойчивости к рифампицину (76).

При использовании Xpert Ultra для анализа образцов всех типов, отобранных у детей, часто встречаются следовые результаты, что отражает олигобациллярную природу заболевания ТБ у детей. При обследовании детей и живущих с ВИЧ людей на ЛТБ, а также при обследовании на ВЛТБ результат Ultra «КМБТ выявлен, следовой» считается бактериологическим подтверждением ТБ (76). Учитывая уровень риска заболеваемости и смертности в указанных группах населения, это обстоятельство является важным аспектом реализации. Следовой результат соответствует неопределенному результату для устойчивости к рифампицину, поэтому для анализа с помощью Xpert Ultra у лиц с высокой вероятностью лекарственной устойчивости может потребоваться отобрать образцы других типов.

В тест-системах Truenat MTB и MTB Plus микроПЦР в реальном времени на чипе используется для полуколичественного обнаружения КМБТ непосредственно в образцах мокроты, причем результаты можно получить в течение одного часа. Указанные тест-системы представляют собой автоматизированные устройства с батарейным питанием, обеспечивающие экстракцию, амплификацию и обнаружение специфичных участков геномной ДНК. Они предназначены для эксплуатации в периферийных лабораториях с минимальными требованиями к инфраструктуре и квалификации лаборантов. При получении положительного результата теста аликвота экстрагированной ДНК анализируется с помощью тест-системы MTB-RIF Dx для выявления мутаций, сопряженных с устойчивостью к RIF (76).

#### **4.3.5.4. Выявление антигена с помощью иммунохроматографии (выявление на основе биомаркеров)**

LF-LAM представляет собой анализ с захватом антигена, основанный на обнаружении антигена микобактерий липоарабиноманнана в моче. В определенных группах населения LF-LAM может использоваться вместе с другими утвержденными диагностическими тестами на ТБ; его преимущества обусловлены возможностью проведения в месте оказания медицинской помощи. Хотя этот анализ характеризуется низкой чувствительностью, его можно использовать как подтверждающий экспресс-тест для живущих с ВИЧ людей, особенно в неотложных случаях, когда быстрая диагностика ТБ крайне важна для выживания пациента. В настоящее время единственным коммерчески доступным тестом на липоарабиноманнан в моче, рекомендованным ВОЗ, является Alere Determine TB LAM Ag (Abbott (Чикаго, США) (76).

Рекомендации по использованию LF-LAM у стационарных и амбулаторных пациентов различаются (см. [вставку 4.4](#)). Указанные рекомендации относятся только к использованию теста Alere Determine TB LAM Ag, так как более новые тест-системы еще не прошли достаточный объем валидационных испытаний и не использовались вне условий научных исследований ограниченного характера.

#### **Вставка 4.4. Рекомендации ВОЗ относительно использования иммунохроматографических тестов на липоарабиноманнан**

В условиях стационаров ВОЗ настоятельно рекомендует использовать LF-LAM как вспомогательное средство диагностики заболевания ТБ у ВИЧ-положительных взрослых (включая подростков) и детей:

- ➔ с симптомами ТБ (легочного и/или внелегочного) (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах, касающихся эффектов вмешательства*);
- ➔ с поздней стадией ВИЧ-инфекции или серьезно больных<sup>b</sup> (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах, касающихся эффектов вмешательства*);
- ➔ с количеством CD4 лимфоцитов менее 200/мм<sup>3</sup> вне зависимости от наличия симптомов ТБ (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах, касающихся эффектов вмешательства*).

В амбулаторных условиях ВОЗ предлагает использовать LF-LAM как вспомогательное средство диагностики заболевания ТБ у ВИЧ-положительных взрослых (включая подростков) и детей:

- с симптомами ТБ (легочного и/или внелегочного) или серьезно больных<sup>b</sup> (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах точности теста*);
- с количеством CD4 лимфоцитов менее 100/мм<sup>3</sup> вне зависимости от наличия симптомов ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

В амбулаторных условиях ВОЗ рекомендует не использовать LF-LAM как вспомогательное средство диагностики заболевания ТБ у ВИЧ-положительных взрослых (включая подростков) и детей:

- без оценки симптомов ТБ (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*);
- без симптомов ТБ и при неизвестном количестве лимфоцитов CD4, либо без симптомов ТБ и при количестве CD4 лимфоцитов 200/мм<sup>3</sup> и более (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*);
- без симптомов ТБ и при количестве лимфоцитов CD4 100–200/мм<sup>3</sup> (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

<sup>a</sup> Поздняя стадия ВИЧ-инфекции

- Для подростков и детей в возрасте от пяти лет: количество лимфоцитов CD4 менее 200 клеток/мм<sup>3</sup>, или проявления клинической стадии 3 или 4 по классификации ВОЗ при поступлении для оказания медико-санитарной помощи.
- Все дети младше пяти лет, живущие с ВИЧ на момент поступления, должны считаться лицами с поздней стадией ВИЧ-инфекции.

<sup>b</sup> Понятие «серьезное заболевание» определяется на основании четырех признаков опасности: частота дыхательных движений более 30 в минуту, температура тела выше 39 °С, частота сердечных сокращений более 120 в минуту и неспособность ходить без посторонней помощи (76). Ребенок считается серьезно больным, если у него фиксируется наличие хотя бы одного из следующих признаков опасности: вялость или потеря сознания; конвульсии; неспособность сосать грудное молоко или пить; неоднократная рвота. Другие клинические проявления, такие как температура тела 39 °С и выше, а также тахикардия и/или тахипноэ в соответствии с возрастной нормой, можно рассматривать исходя из клинической оценки (77).

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (26).

### **Ключевые тезисы: ведение детей с отрицательными результатами мРВД**

- Отрицательный результат мРВД не позволяет исключить ТБ у детей.
- Ребенку с клиническим подозрением на ТБ необходимо обеспечить лечение ТБ даже при отрицательном результате экспресс-теста или невозможности его проведения.

#### **4.3.5.5. Повторное тестирование мРВД**

У детей с симптомами ЛТБ при априорной вероятности от 5% и выше (распространенность подтвержденного ТБ в данной конкретной группе населения не менее 5%) можно рассмотреть возможность повторного тестирования с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra после получения отрицательного результата первичного теста Xpert MTB/RIF или Ultra при наличии у лечащего врача значительных подозрений о наличии у ребенка ТБ, при этом могут использоваться образцы любых типов.

#### Вставка 4.5. Рекомендации ВОЗ относительно повторного тестирования с помощью Xpert MTB/RIF и Ultra

У детей с симптомами ЛТБ в условиях априорной вероятности менее 5% и с отрицательным результатом первичного теста Xpert MTB/RIF повторное тестирование Xpert MTB/RIF для анализа мокроты, желудочного сока, АНГ и образцов стула проводить нельзя (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах точности теста для мокроты, для других типов образцов – очень низкая*).

У детей с симптомами ЛТБ в условиях априорной вероятности от 5% и выше и с отрицательным результатом первичного теста Xpert MTB/RIF можно проводить повторное тестирование Xpert MTB/RIF (для получения в общей сложности двух тестов) мокроты, желудочного сока, АНГ и образцов стула (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах точности теста для мокроты, для других типов образцов – очень низкая*).

У детей с симптомами ЛТБ при априорной вероятности менее 5% и с отрицательным результатом первичного теста Xpert Ultra повторное тестирование Xpert Ultra мокроты или АНГ не рекомендуется (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

У детей с симптомами ЛТБ при априорной вероятности от 5% и более и с отрицательным результатом первичного теста Xpert Ultra можно однократно провести повторное тестирование Xpert Ultra (для получения в общей сложности двух тестов) мокроты или АНГ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

У взрослых<sup>а</sup> с симптомами ЛТБ, у которых первоначальный тест Xpert Ultra дал следовой положительный результат, повторное тестирование Xpert Ultra не рекомендуется (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

Следует обратить внимание, что при следовом результате Xpert Ultra у подростков требуется последующее наблюдение, включая повторную оценку клинических симптомов и информации об анамнезе ТБ. Если имеется подозрение на устойчивость к рифампицину, повторное тестирование может дополнительно помочь в ее выявлении и при первичной попытке оценить ее выраженность. Для людей, живущих с ВИЧ, и детей, проходящих обследование на ЛТБ, а также для лиц, проходящих обследование на ВЛТБ, результат теста Ultra «КМБТ выявлен, следовой» считается бактериологическим подтверждением ТБ.

<sup>а</sup> Взрослые и подростки в возрасте 15 лет и более.

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (26).



### 4.3.6. Тестирование на ТБ инфекцию

Тестирование на туберкулезную инфекцию с помощью ТКП или IGRA полезно для подтверждения диагноза ТБ у детей при наличии клинических признаков ТБ и отрицательном результате мазка или при невозможности получения мокроты. Положительный тест на ТБ инфекцию указывает на наличие туберкулезной инфекции в прошлом или настоящем, что может быть особенно ценно в отсутствие данных о контакте с больными ТБ, так как подтверждает факт инфицирования ребенка в тот или иной момент времени (6, 75).

ТКП считается положительной (указывает на туберкулезную инфекцию), если:

- у любого ребенка, вне зависимости от статуса вакцинации БЦЖ, размер папулы составляет не менее 10 мм;
- у ребенка, живущего с ВИЧ или страдающего тяжелым нарушением питания, размер папулы составляет не менее 5 мм.

Следует отметить, что положительный результат ТКП или IGRA не позволяет отличить ТБ инфекцию от заболевания ТБ.

Дополнительные сведения о тестировании на инфекцию *M. tuberculosis* приведены в главе 3 о профилактике. В [приложении 2](#) приводится информация о проведении, считывании и интерпретации результатов ТКП. У детей с подозрением на ЛТБ или ВЛТП, вне зависимости от ВИЧ-статуса, коммерчески доступные средства серодиагностики использовать не следует (6).

### 4.3.7. Роль РОГК

РОГК остается важным инструментом диагностики ТБ у детей, особенно при отрицательном результате бактериологических тестов, а также при отсутствии доступа к бактериологическому тестированию или возможности проведения таких тестов. У большинства детей с ЛТБ наблюдаются рентгенологические изменения, указывающие на ТБ. У детей младше пяти лет желательно получить снимки во фронтальной и латеральной проекциях, а у детей старшего возраста и подростков – во фронтальной проекции.

На ЛТБ указывают следующие аномалии на РОГК:

- увеличение прикорневых или паратрахеальных лимфатических узлов;
- плотное альвеолярное затемнение у детей в отсутствие острого заболевания;
- милиарная картина затемнений;
- наличие каверн (чаще у подростков);
- экссудативный плеврит или перикардит у ребенка или подростка в отсутствие острого заболевания.

Радиологические изменения у подростков с ТБ обычно схожи с таковыми у взрослых: наиболее распространены такие проявления, как апикальная инфильтрация, которая может сопровождаться образованием каверн, и обильный односторонний плевральный выпот. Кроме того, у них может развиваться прикорневая лимфаденопатия и иные проявления, чаще наблюдающиеся у детей. Для тщательного клинического обследования необходимы высококачественные РОГК (в том числе по возможности в латеральной проекции), а их расшифровку должен проводить специалист, обученный интерпретации РОГК детей (6, 72). Объем данных об использовании ПО для автоматизированной расшифровки РОГК помощью компьютера все еще невелик, и для формулировки рекомендаций необходимы дополнительные исследования.

РОГК имеет важное значение как инструмент для определения степени тяжести заболевания у детей. Это необходимо, чтобы определить соответствие требованиям для прохождения 4-месячной схемы лечения, которая рекомендована детям и подросткам в возрасте от трех месяцев до 16 лет с нетяжелым ТБ.

Если решение о противотуберкулезной терапии ребенка принято на основании описанных ниже комплексных алгоритмов принятия решений, а РОГК в рамках обследования ребенка не проводилась, то при ее доступности в лечебно-профилактическом учреждении или поблизости от него, РОГК желательно провести. Это позволит исключить альтернативные диагнозы, обеспечить более точную диагностику ТБ и определить необходимую продолжительность противотуберкулезной терапии. Кроме того, РОГК может использоваться для оценки действенности лечения, а в случае его неэффективности – для рассмотрения альтернативных диагнозов.

### Ключевые тезисы: результаты РОГК

- У детей с ЛТБ результаты РОГК часто неспецифичны. РОГК в отрыве от других методов диагностики нельзя использовать, чтобы выбрать надлежащую тактику лечения ребенка.
- При подозрении на ТБ и отрицательных результатах бактериологического тестирования РОГК полезна для подтверждения клинического диагноза ЛТБ.

### Источники информации по интерпретации РОГК у детей

- Palmer M, Seddon JA, Goussard P, Schaaf HS. Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children: a guide to chest X-ray interpretation [Диагностический атлас РОГК для выявления ТБ у детей]. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2022 (<https://theunion.org/technical-publications/diagnostic-cxr-atlas-for-tuberculosis-in-children>).
- Курс по интерпретации РОГК у детей [TB-Speed Chest X-ray training: a simplified child CXR interpretation course], разработанный организацией International Support for Pulmonology (SPI) и группой Technical Assistance for Management (TeAM) в сотрудничестве с финансируемой ЮНИТАЙД рабочей группой TB-Speed CXR и предназначенный для медицинских работников, которые работают на периферическом уровне (районная больница, ПМСП) в странах с высоким бременем ТБ и ограниченными ресурсами ([https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/09/Chest\\_X-Ray\\_Training\\_Children\\_Tuberculosis\\_TB-Speed.pdf](https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/09/Chest_X-Ray_Training_Children_Tuberculosis_TB-Speed.pdf)).

Дополнительные ресурсы см. в [приложении 1](#).

## 4.3.8. Тестирование на ВИЧ

Плановое тестирование на ВИЧ следует предлагать всем детям и подросткам, проходящим обследование по поводу контакта с больным ТБ, и всем детям и подросткам с подозреваемым или диагностированным ТБ. Для того, чтобы обеспечить поддержку при ведении сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, важно обеспечить раннее и безошибочное выявление ВИЧ-инфекции. Все дети и подростки с ВИЧ-ассоциированным ТБ соответствуют критериям получения АРТ и профилактического лечения ко-тримоксазолом (6, 78). По сравнению с ВИЧ-отрицательными детьми диагностика ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, часто затруднена в силу совпадения симптомов с ВИЧ-ассоциированными инфекциями и состояниями (79).

В [разделе 7.1](#) приводятся дополнительные подробности относительно ведения сочетанных инфекций ТБ/ВИЧ у детей и подростков.

### 4.3.9. Комплексные алгоритмы принятия решений относительно лечения ЛТБ у детей

У детей с подозрением на ЛТБ, посещающих лечебно-профилактические учреждения, для диагностики ЛТБ могут использоваться комплексные алгоритмы принятия решений относительно лечения. Это временная условная рекомендация, действующая до 2024 г., после чего имеющиеся фактические данные будут пересмотрены (см. [вставку 4.6](#)).

Новые комплексные алгоритмы принятия решений относительно лечения для конкретных групп населения и условий были разработаны, прошли внутреннюю валидацию и описываются в настоящем разделе. Эти алгоритмы охватывают диагностику ЛТБ у детей младше 10 лет, в т. ч. у детей с внутригрудной лимфаденопатией. Указанные алгоритмы не подходят для диагностики ВЛТБ. Разработка алгоритмов принятия решений относительно лечения, основанных на фактических данных, была мотивирована прежде всего стремлением снизить высокий уровень недовыявления случаев и повысить доступность лечения для детей в условиях высокой заболеваемости ТБ при ограниченности ресурсов, когда случаи ТБ часто не удается выявить.

НПТ и иным программам в области здравоохранения рекомендуется использовать основанные на фактических данных алгоритмы, представленные на рис. 4.4 и 4.5, а не альтернативные алгоритмы, еще не прошедшие оценку.

#### Вставка 4.6. Временные рекомендации ВОЗ, касающиеся использования комплексных алгоритмов принятия решений относительно лечения

У детей с подозрением на ЛТБ, посещающих лечебно-профилактические учреждения, для диагностики ЛТБ могут использоваться комплексные алгоритмы принятия решений относительно лечения (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Примечания:

- ➔ Предположительный случай ТБ: лицо, обращающееся за медицинской помощью с симптомами, указывающими на ТБ.
- ➔ В рамках реализации алгоритмов принятия решений относительно лечения следует по возможности проводить бактериологическое подтверждение с помощью мРВД на материале соответствующих детскому возрасту образцов (к ним относятся стул, АНГ, индуцированная или откашливаемая мокрота и желудочный аспират).
- ➔ Данная временная рекомендация действительна в течение 24 месяцев после публикации настоящего руководства, после чего она будет обновлена с учетом новых фактических данных.

Новые алгоритмы принятия решений относительно лечения, предназначенные для использования в условиях как доступности, так и недоступности РОГК, разработаны на основе данных диагностики и сведений о результатах лечения детей младше 10 лет, поступивших на обследование по поводу ЛТБ в условиях с высоким бременем ТБ. Краткое описание методологии приведено в [приложении 5](#). Алгоритмы представлены на [рис. 4.4](#) и [4.5](#) и включены в приложение 5 в виде наглядных пособий для распечатки.

Алгоритмы и руководства по их применению включены в виде наглядных пособий для распечатки в [приложение 5](#), в котором также приводятся сведения о методологии разработки и внутренней валидации.

**4.3.9.1. Алгоритм А (используется при доступности РОГК) и Алгоритм В (используется при недоступности РОГК)**

Рис. 4.4. Алгоритм А

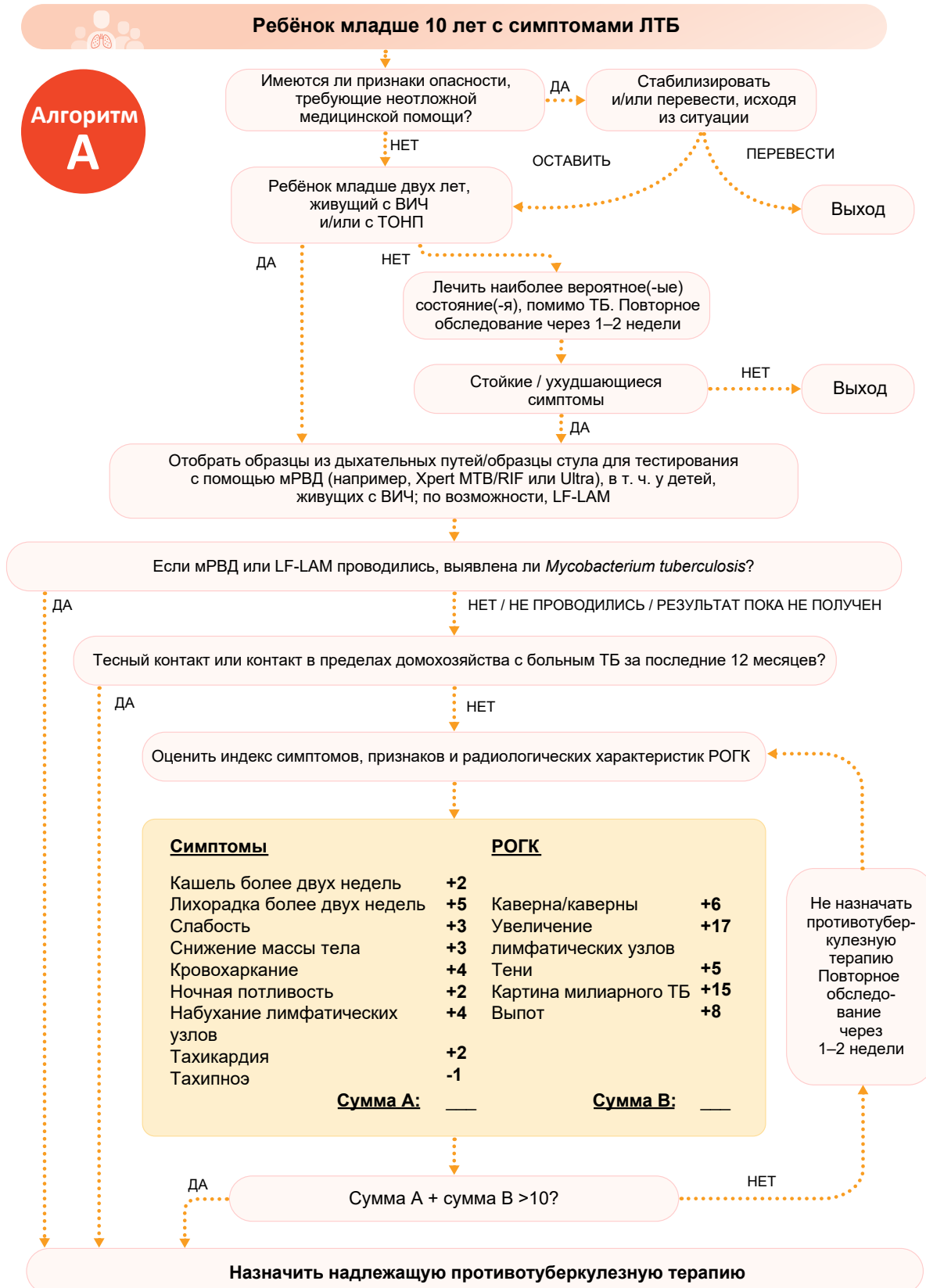
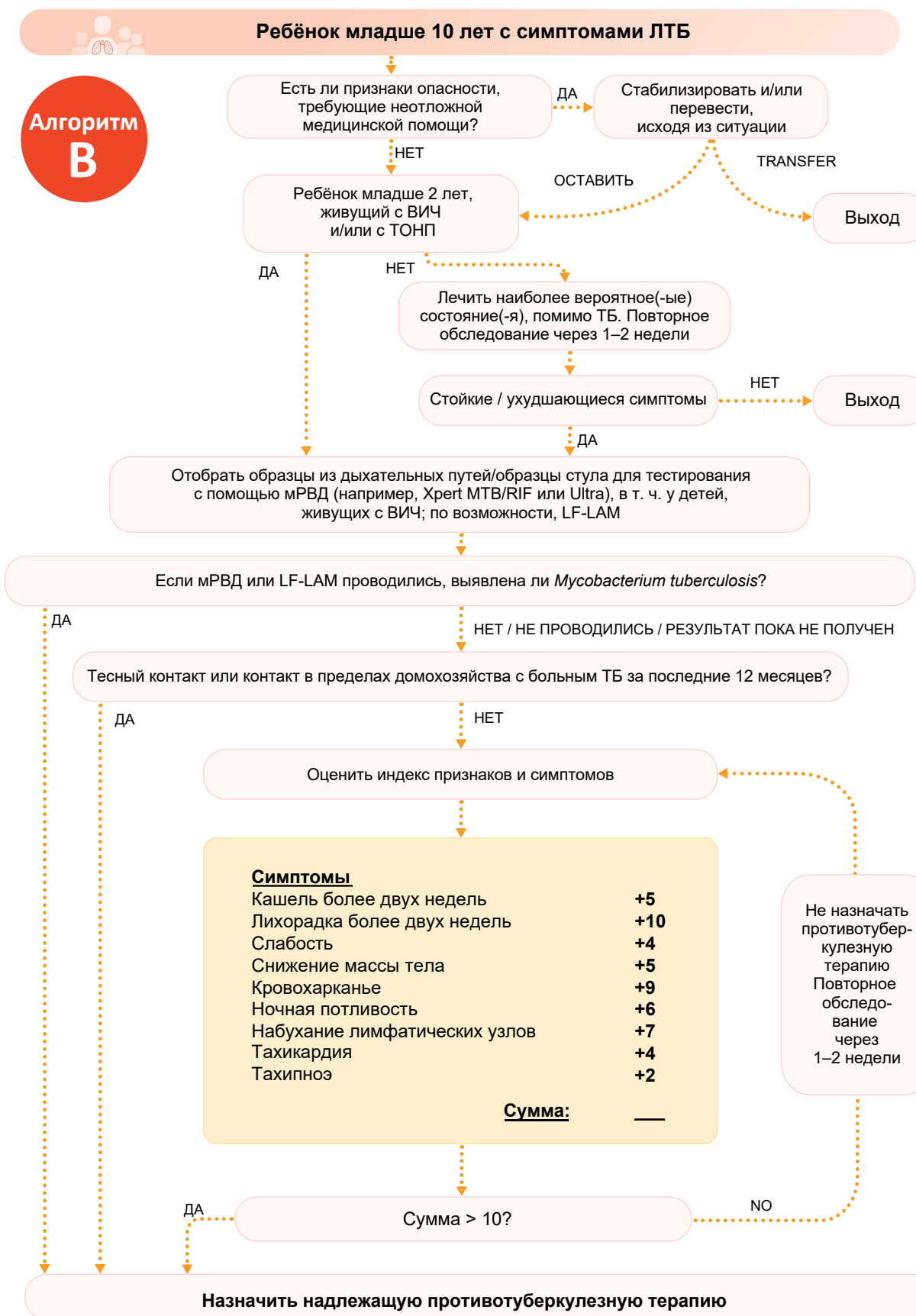


Рис. 4.5. Алгоритм В



#### 4.3.9.2. Использование комплексных алгоритмов принятия решений относительно лечения

Алгоритмы А и В разработаны для поддержки медицинских работников при обследовании детей, поступающих для получения медицинских услуг в связи с обеспокоенностью их родителей или осуществляющих уход лиц по поводу имеющихся симптомов, а также детей, контактировавших с больными ТБ, с положительными результатами скрининга (симптоматического или на основе РОГК), в отношении которых у МР имеется подозрение на ТБ. Подозрение на ТБ у детей возникает при наличии неослабевающих симптомов ТБ на протяжении более двух недель (любой из следующих симптомов: кашель, повышение температуры тела, плохой аппетит или анорексия, уменьшение веса или отставание в росте и развитии, утомляемость, снижение желаний играть или снижение физической активности). Определения симптомов приводятся во [вставке 4.7](#).

Данные алгоритмы не применимы при ведении случаев у детей, обнаруженных за счет реализации стратегий активного выявления случаев, а также при обследовании бессимптомных детей, подверженных высокому риску ТБ или контактировавших с лицом с контагиозным ТБ (сведения о скрининге, расследовании контактов и профилактике см. в главах 2 и 3).

Алгоритм А может использоваться при наличии доступа к РОГК. Алгоритм В может использоваться при отсутствии доступа к РОГК.

На первом этапе в обоих алгоритмах определяется наличие у ребенка симптомов, указывающих на неотложную проблему со здоровьем. У детей младше пяти лет к таким симптомам обычно относятся «признаки опасности», определяемые в рамках подхода ИВБДВ (80). У детей старшего возраста к ним относятся симптомы, установленные в процедурах неотложной сортировочной оценки и лечения (ЕТАТ) для детей (81). Важные признаки опасности и приоритетные симптомы описаны в [таблице 4.5](#).

**Таблица 4.5. Признаки опасности и приоритетные симптомы тяжелой болезни или проблем со здоровьем у детей младше 10 лет**

Младше 5 лет	5–9 лет	Все дети младше 10 лет
Признаки опасности (ИВБДВ)	Признаки опасности (ЕТАТ)	Приоритетные симптомы
<p>ЖКТ или система кровообращения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неспособность есть или пить</li> <li>• Рвота от любой пищи</li> <li>• Симптомы сильного обезвоживания (запавшие глаза, очень медленное распрямление защипа кожи)</li> <li>• Сильная бледность ладоней</li> </ul>	<p>ЖКТ или система кровообращения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диарея вместе с любыми двумя симптомами сильного обезвоживания (вялость, потеря сознания, запавшие глаза, очень медленное распрямление защипа кожи)</li> <li>• Симптомы шока (холодные конечности при времени наполнения капилляров &gt;3 секунд, слабый частый пульс)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все больные дети младше двух месяцев</li> <li>• Сильная лихорадка (&gt;39°C)</li> <li>• Сильная бледность</li> <li>• Дыхательная недостаточность</li> <li>• Беспокойность, постоянная раздражительность, вялость</li> <li>• ТОНП</li> </ul>

#### Респираторные

- Свистящее дыхание
- Сатурация крови кислородом <90%

#### Респираторные

- Дыхание затруднено или отсутствует
- Тяжелая дыхательная недостаточность
- Центральный цианоз

#### Неврологические

- Судороги
- Сильная вялость, потеря сознания
- Ригидность затылочных мышц или выбухание родничка

#### Неврологические

- Кома (или серьезно сниженный уровень сознания)
- Судороги

При наличии любого из указанных симптомов необходимо стабилизировать состояние ребенка и при необходимости направить его в учреждение более высокого уровня для получения необходимой медицинской помощи. После стабилизации ребенка с подозрением на ТБ следует продолжить его обследование, руководствуясь алгоритмом а или В. Затем таких детей распределяют по степени риска быстрого прогрессирования заболевания ТБ следующим образом:

- К детям, подверженным высокому уровню риска, относятся дети младше двух лет, живущие с ВИЧ или с ТОНП (определяемым как z-оценка показателя «вес к росту» ниже –3 стандартных отклонений или обхват середины плеча менее 115 мм). У таких детей следует отбирать образцы из дыхательных путей (откашливаемая или индуцированная мокрота, образец АНГ, желудочного аспирата или стула) для тестирования с помощью мРВД (например, Xpert MTB/RIF или Ultra) при наличии такового. У детей, живущих с ВИЧ, следует отбирать образцы мочи и направлять их на анализ методом LF-LAM, если имеется все необходимое для его проведения. При положительном результате Xpert или LF-LAM следует назначить противотуберкулезную терапию. Если Xpert и LF-LAM недоступны, либо при отрицательном результате теста, либо если результаты поступают с задержкой, при наличии высокого риска следует перейти к следующему этапу того или иного алгоритма.
- К детям, подверженным низкому уровню риска относятся те, у кого отсутствуют какие-либо характерные признаки высокого уровня риска (т. е. ВИЧ-отрицательные дети в возрасте двух лет и старше без ТОНП). Ведение и лечение таких детей изначально следует проводить с учетом наиболее вероятного диагноза, определяемого исходя из симптомов при поступлении (такого как, например, бронхиальная астма, пневмония, коклюш, малярия). Обычно это предполагает прием курса антибиотиков широкого спектра действия и повторное клиническое обследование через 1–2 недели. При сохранении или ухудшении симптомов на момент обследования через 1–2 недели у ребенка следует отобрать образцы для тестирования с помощью мРВД (например, Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra). При положительном результате Xpert необходимо начать противотуберкулезную терапию. В тех случаях, если анализ Xpert недоступен, либо при отрицательном результате теста, либо если результаты поступят с задержкой, следует перейти к следующему этапу того или иного алгоритма.
- Детям с неизвестным ВИЧ-статусом следует предложить экспресс-тестирование на ВИЧ и консультирование до и после тестирования в соответствии с рекомендациями ВОЗ относительно детей с подозрением на ТБ или детей, контактировавших с больными ТБ. Таким образом можно правильно определить группу риска, к которой относится ребенок, чтобы исходя из этого принимать решения о клиническом ведении, как изложено выше.

При обследовании ребенка по одному из указанных алгоритмов принимаются следующие шаги:

- При сборе анамнеза болезни медицинский работник или врач должен определить, контактировал ли ребенок с больным контагиозным ЛТБ (с положительными результатами анализа Xpert, мазка или посева) за последние 12 месяцев. Такой контакт мог произойти в пределах домохозяйства или при тесном контакте с лицом вне дома. Если ребенок контактировал с больным контагиозным ТБ, то ему следует немедленно назначить противотуберкулезную терапию.
- Если контакт с больным ТБ не выявлен, то на следующем этапе оцениваются характеристики из вы части алгоритма, для чего используются сведения, полученные при сборе анамнеза болезни и физикальном обследовании ребенка, а также, по возможности, РОГК. При наличии характеристики ее индекс записывается, после чего рассчитывается сумма индексов.
  - Алгоритм А используется при доступности РОГК. Индексы симптомов (в левой части желтой рамки) и изменений на РОГК (в правой части желтой рамки) суммируют. РОГК можно проводить на любом этапе обследования (параллельно с оценкой симптомов из анамнеза болезни и физикального обследования или после нее). Индексы из той и другой части желтой рамки формируют общий индекс. Решение о начале терапии принимается, если общий индекс превышает 10. Его можно принять на основании содержимого исключительно левой части желтой рамки (индекс на основании анамнеза болезни и физикального обследования) в ожидании результата РОГК или же с учетом результата РОГК после его поступления. РОГК желательнее провести в рамках обследования, так как она важна как инструмент для определения степени тяжести заболевания, а также может свидетельствовать в пользу альтернативного диагноза.
  - Алгоритм В используется при недоступности РОГК. В нем имеется только раздел симптомов, который заполняется согласно данным анамнеза болезни и физикального обследования (желтая рамка). (Следует отметить, что значения индексов в этом разделе отличаются от таковых в аналогичной части алгоритма А). Решение о начале лечения принимается, если общий индекс превышает 10.
- В каждом из алгоритмов противотуберкулезная терапия по одной из рекомендованных ВОЗ схем назначается, если индекс ребенка превышает 10.
- Если индекс меньше или равен 10, то противотуберкулезная терапия не назначается, а ребенок должен явиться на повторный сбор анамнеза и физикальное обследование через 1–2 недели.



#### Вставка 4.7. Пример оценки индексов по алгоритму А

- Если у ребенка наблюдается кашель более двух недель (+2 пункта), вялость (+3 пункта), тахикардия (+2 пункта) и ни одного из указанных радиологических признаков на РОГК (каверны, увеличенные лимфатические узлы, тени, картина милиарного ТБ или выпот), то он получает 7 пунктов, и противотуберкулезная терапия не назначается. Ему следует назначить лечение по поводу наиболее вероятного альтернативного диагноза и провести повторное обследование через 1–2 недели.
- Если у ребенка наблюдается снижение массы тела (+3 пункта), набухание лимфатических узлов (+4 пункта) и тени на РОГК (+5 пунктов), то он получает 12 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.

#### Вставка 4.8. Пример оценки индексов по алгоритму В

- Если у ребенка наблюдается кашель более двух недель (+5 пунктов), лихорадка в течение пяти дней (0 пунктов, т. к. длительность менее двух недель) и учащенное дыхание (+2 пункта), то ребенок получает 7 пунктов, и противотуберкулезная терапия не назначается. Ему следует назначить лечение по поводу наиболее вероятного альтернативного диагноза и провести повторное обследование через 1–2 недели.
- Если у ребенка наблюдается кашель более двух недель (+5 пунктов), снижение массы тела (+5 пунктов) и увеличение лимфатических узлов (+7 пунктов), то он получает 17 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.

После того, как решение о начале лечения ТБ принято, МР должен провести еще две процедуры оценки, чтобы выбрать схему лечения.

- Оценка факторов риска наличия у ребенка ЛУ-ТБ: риск заболевания ЛУ-ТБ следует принимать во внимание при наличии следующих факторов:
  1. контакт с лицом с подтвержденной или предполагаемой ЛУ;
  2. низкая эффективность терапии первого ряда после 2–3 месяцев противотуберкулезная терапия, пройденная в течение последних 12 месяцев (см. [раздел 4.6](#)).
- Детей с факторами риска развития ЛУ-ТБ при необходимости следует направить для оказания помощи в учреждение соответствующего уровня.
- Определение степени тяжести заболевания для обоснования выбора схемы лечения: нетяжелый ЛТБ определяется как ТБ внутригрудных лимфатических узлов без нарушения проходимости дыхательных путей; а также неосложненный туберкулезный экссудативный плеврит или олигобациллярное некавернозное заболевание, ограниченное одной долей легкого, и без картины милиарного ТБ (дополнительные подробности, касающиеся определения степени тяжести болезни при недоступности РОГК и Xpert, приведены в [разделе 5.2.4](#)). Детям с нетяжелым, предположительно лекарственно-чувствительным ТБ назначают 4-месячную схему лечения. (Сведения о схемах лечения лекарственно-чувствительного ТБ и ЛУ-ТБ см. в [главе 5](#)).

Всех детей, которым решено назначить противотуберкулезную терапию, следует зарегистрировать в НПТ.

#### Вставка 4.9. Определение указывающих на ЛТБ симптомов, которые включены в алгоритмы принятия решений относительно лечения

- Кашель: стойкий, неослабевающий кашель в течение двух или более недель.
- Лихорадка: стойкая лихорадка в течение двух недель или более (значение индекса в алгоритме зависит от продолжительности лихорадки согласно собранному анамнезу, а не от фактического значения температуры тела на момент обследования).
- Вялость: стойкая необъяснимая вялость либо снижение желания играть или активности, отмеченное родителем или лицом, осуществляющим уход.
- Снижение массы тела: снижение массы тела более чем на 5 % по сравнению с максимальным значением, зафиксированным за последние три месяца, или отставание в росте и развитии (явное отклонение от предыдущей траектории роста или подтвержденное пересечение границ процентилей за последние три месяца, или  $V_{кВ} - 2$  балла z-оценки или менее, или показатель «вес к росту»  $-2$  балла z-оценки или менее, в отсутствие информации о предыдущей или нынешней траектории роста).
- Кровохаркание: отхаркивание крови или окрашенной кровью мокроты. У детей младше 10 лет это очень редкий симптом, который следует четко отличать от отхаркивания крови после носового кровотечения.
- Ночная потливость: чрезмерная потливость в ночное время, приводящая к пропитыванию потом постели или одежды.
- Отечность лимфатических узлов: безболезненное увеличение шейных, поднижнечелюстных или подмышечных лимфатических узлов.
- Тахикардия:
  - дети младше двух месяцев: частота сердечных сокращений более 160 ударов в минуту;
  - дети в возрасте 2–12 месяцев: частота сердечных сокращений более 150 ударов в минуту;
  - дети в возрасте от года до пяти лет: частота сердечных сокращений более 140 ударов в минуту;
  - дети в возрасте более пяти лет: частота сердечных сокращений более 120 ударов в минуту.
- Тахипноэ:
  - дети младше двух месяцев: частота дыхательных движений более 60 в минуту;
  - дети в возрасте 2–12 месяцев: частота дыхательных движений более 50 в минуту;
  - дети в возрасте от года до пяти лет: частота дыхательных движений более 40 в минуту;
  - дети в возрасте более пяти лет: частота дыхательных движений более 30 в минуту.
  - Если у ребенка наблюдается снижение массы тела (+3 пункта), набухание лимфатических узлов (+4 пункта) и тени на РОГК (+5 пунктов), то он получает 12 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.
- Если у ребенка наблюдается снижение массы тела (+3 пункта), набухание лимфатических узлов (+4 пункта) и тени на РОГК (+5 пунктов), то он получает 12 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.

## 4.4. Подходы к диагностике: ВЛТБ

ВЛТБ – это любой бактериологически подтвержденный или клинически диагностированный случай ТБ с вовлечением каких-либо органов, помимо легких (например, плевры, периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, мочеполовых путей, кожи, суставов и костей, мозговых оболочек) (71). По итогам консультации экспертов, которая состоялась в сентябре 2021 г., внутригрудная лимфаденопатия у детей была переклассифицирована как ЛТБ. ВЛТБ распространен у детей младшего возраста, а также у детей и подростков, живущих с ВИЧ. Так как его диагностика более трудна, то детей с подозрением на ВЛТБ, особенно тяжело больных, следует немедленно обследовать или направить на дополнительное обследование и диагностику (см. таблицу 4.6). Симптомы ВЛТБ зависят от локализации поражения. Они обычно носят стойкий и прогрессирующий характер и могут быть сопряжены со снижением массы тела, медленным набором массы тела и лихорадкой.

При клиническом обследовании всех случаев с подозрением на ВЛТБ необходимо учитывать возможность:

- наличия контактов с больными ТБ в анамнезе (как указано выше);
- сбора образцов соответствующего типа из пораженной области (таких как СМЖ, пунктат лимфатических узлов, биоптат лимфатических узлов, плевральная жидкость, перитонеальная жидкость, перикардальная жидкость, синовиальная жидкость или моча) для проведения подтверждающих анализов, в т. ч. с помощью мРВД (а также, при необходимости, гистологического исследования, если оно доступно);
- сбора образцов из дыхательных путей (стул, откашливаемая или индуцированная мокрота, желудочный аспират или АНГ) для обследования на ЛТБ (так как у ребенка может быть и ЛТБ, и ВЛТБ);
- использования РОГК и других методов визуализации, в зависимости от того, какая область поражена;
- проведения тестирования на ВИЧ.

### Вставка 4.10. Рекомендации ВОЗ относительно использования Xpert MTB/RIF и Xpert Ultra в качестве первичных тестов у подростков и детей с симптомами ВЛТБ

У взрослых<sup>a</sup> и детей с симптомами ТБМ следует использовать Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra в качестве первичного диагностического теста на ТБМ для анализа СМЖ вместо микроскопии мазка или посева (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста для Xpert MTB/RIF; низкая уверенность в доказательствах точности теста для Xpert Ultra*)<sup>b</sup>.

У взрослых<sup>a</sup> и детей с симптомами ВЛТБ можно использовать Xpert MTB/RIF в качестве первичного диагностического теста на соответствующую форму ВЛТБ для анализа образцов пунктата лимфатических узлов, биоптата лимфатических узлов, плевральной жидкости, перитонеальной жидкости, перикардальной жидкости, синовиальной жидкости или мочи вместо микроскопии мазка или посева (*условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах точности теста для плевральной жидкости, низкая – для пунктата лимфатических узлов, перитонеальной жидкости, синовиальной жидкости, мочи; очень низкая – для перикардальной жидкости, биоптата лимфатических узлов*).

У взрослых<sup>а</sup> и детей с симптомами ВЛТБ Xpert Ultra можно использовать в качестве первичного диагностического теста для анализа образцов пунктата лимфатических узлов и биоптата лимфатических узлов с целью выявления ТБ лимфатических узлов вместо микроскопии мазка или посева (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*).

У взрослых<sup>а</sup> и детей с симптомами ВЛТБ для выявления устойчивости к рифампицину вместо посева и фенотипического ТЛЧ следует использовать Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в доказательствах точности теста для Xpert MTB/RIF; низкая уверенность в доказательствах для Xpert Ultra*).

У взрослых<sup>а</sup> и детей с симптомами диссеминированного ТБ можно использовать Xpert MTB/RIF для анализа образцов крови в качестве первичного диагностического теста на диссеминированный ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности теста*).

<sup>а</sup> В этих рекомендациях ко взрослым отнесены в т. ч. подростки в возрасте 15 лет и старше.

<sup>б</sup> Эта рекомендация относится ко всем пациентам с симптомами ТБМ. Рекомендация для детей с симптомами ТБМ основана на очень низкой уверенности в доказательствах точности теста для Xpert MTB/RIF. Данные о точности Xpert Ultra в отношении ТБМ у детей отсутствовали.

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (26).

**Таблица 4.6. Типичные клинические особенности ВЛТБ и рекомендуемые исследования**

Локализация ВЛТБ	Типичная клиническая картина	Исследования
<b>Распространенные формы ВЛТБ</b>		
ТБ лимфатических узлов (туберкулезная лимфаденопатия)	Асимметрично увеличенные, безболезненные при пальпации лимфатические узлы (часто >2×2 см) в течение >1 месяца, без реакции на другое лечение (например, антибиотиками) Возможно образование свища с выделениями Чаще затрагиваются шейные узлы <sup>а</sup>	РОГК УЗИ (по возможности) Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия или эксцизионная биопсия с гистологическим исследованием, тестом Xpert MTB/RIF или Ultra, посевом (по возможности) Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra

Локализация ВЛТБ	Типичная клиническая картина	Исследования
Туберкулезный плеврит	Глухой звук при перкуссии и ослабленные дыхательные шумы, иногда с плевритической болью в груди Отсутствие острого заболевания	РОГК УЗИ (по возможности) ТКП/IGRA Плевральная пункция с биохимическим и общим анализом, Xpert MTB/RIF или Ultra либо посев (по возможности) <sup>b,c</sup> Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra
<b>Обычно тяжело больные дети младше пяти лет с диссеминированной формой заболевания</b>		
ТБМ	Подострый дебют (>5 дней): головная боль, раздражительность или аномальное поведение, рвота (без диареи), вялость, сниженный уровень сознания, судороги, ригидность затылочных мышц, выбухание родничка, паралич черепных нервов	РОГК Люмбальная пункция с биохимическим анализом и подсчетом количества клеток, Xpert MTB/RIF или Ultra (предпочтительно по сравнению с посевом) на образцах СМЖ <sup>b</sup> Визуализация головного мозга (по возможности) Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra ТКП/IGRA
Милиарный ТБ <sup>d</sup>	Неспецифические симптомы со стойкой лихорадкой, вялостью и истощением	РОГК (типичная картина милиарного ТБ) Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra Люмбальная пункция с биохимическим анализом и подсчетом количества клеток, Xpert MTB/RIF или Ultra на образцах СМЖ для исключения ТБМ <sup>b</sup> ТКП/IGRA

Локализация ВЛТБ	Типичная клиническая картина	Исследования
<b>Обычно дети в возрасте пяти лет и старше</b>		
Туберкулез брюшной полости	Отек живота с асцитом или объемными образованиями в брюшной полости Острое заболевание отсутствует	РОГК УЗИ органов брюшной полости Пункция брюшной полости с биохимическим анализом и подсчетом количества клеток, Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra либо посев (по возможности) <sup>b</sup> Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra
ТБ позвоночника	Деформация позвоночника, угловой кифоз (горбатость) Возможна слабость нижних конечностей, паралич или недержание мочи или кала	Рентгенография позвоночника Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия или эксцизионная биопсия с гистологическим исследованием, тестом Xpert MTB/RIF, Ultra или посевом (по возможности)
Туберкулезный перикардит	Сердечная недостаточность Тоны сердца глухие или слышны как бы издалика Пальпация верхушечного толчка затруднена	РОГК УЗИ сердца Пункция перикарда с тестом Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra или посевом (по возможности) <sup>b</sup> Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra
ТБ костей и суставов	Ограничение подвижности или нарушения походки Односторонний суставной выпот (обычно в коленный или тазобедренный сустав) Отечность на концах длинных трубчатых костей или мелких костей кистей рук (дактилит)	Рентгенография сустава или кости Пункция сустава или биопсия синовиальной оболочки, микроскопия, Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra или посев (по возможности) <sup>b</sup> Образцы из дыхательных путей для теста Xpert MTB/RIF или Ultra

- <sup>a</sup> В случае увеличения подмышечных лимфатических узлов со стороны введения прививки БЦЖ рассмотреть возможность БЦЖ-инфекции.
- <sup>b</sup> Типичные результаты, указывающие на ТБ при наличии выпота (жидкость соломенного цвета, экссудат с высоким содержанием белка, лейкоцитов (обычно преимущественно встречаются лимфоциты) по данным микроскопии, положительный результат Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra или посева) или СМЖ (высокий белок, низкая глюкоза, лейкоциты (обычно преимущественно встречаются лимфоциты) по данным микроскопии, положительный результат Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra или посева).
- <sup>c</sup> При наличии гноя в пунктате рассмотреть возможность эмпиемы.
- <sup>d</sup> Милиарный ТБ классифицируется как ЛТБ, однако часто характеризуется наличием внелегочных очагов, которые могут располагаться в любых частях тела.

Источник: адаптировано по материалам следующих публикаций: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/514493/retrieve>) (6); The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children, third edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016 ([https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/2016\\_Desk-guide\\_Africa\\_Web.pdf](https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf)) (72).

## 4.5. Тяжесть заболевания

У детей и подростков тяжесть заболевания ТБ варьирует: возможны формы от легкой до тяжелой. Детям с нетяжелым, лекарственно-чувствительным ТБ теперь можно назначать сокращенную 4-месячную схему лечения. При рассмотрении возможности назначить 4-месячную схему лечения нетяжелого лекарственно-чувствительного ЛТБ у детей и подростков младшего возраста – в возрасте от трех месяцев до 16 лет – нетяжелый ТБ определяется по клинической картине заболевания, которую оценивают по результатам физикального обследования и РОГК. У всех детей, которым назначается лечение ЛТБ на основании алгоритмов принятия решений относительно лечения, следует оценить тяжесть заболевания. При этом не следует откладывать начало лечения до момента завершения такой оценки, так как тяжесть заболевания влияет лишь на продолжительность поддерживающего этапа.

Нетяжелый ТБ может определяться следующими диагнозами: ТБ периферических лимфатических узлов; ТБ внутригрудных лимфатических узлов без нарушения проходимости дыхательных путей; неосложненный туберкулезный экссудативный плеврит (без эмпиемы и пневмоторакса); либо олигобациллярный некавернозный ТБ, ограниченный одной долей легкого в отсутствие картины милиарного ТБ (по результатам РОГК). У детей и подростков младшего возраста тяжелое заболевание обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких по результатам РОГК (82).

Дополнительные сведения относительно определения тяжести заболевания в отсутствие возможности проведения РОГК или тестирования с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra приведены в [главе 5](#), посвященной лечению.

## 4.6. Подходы к диагностике: ЛУ-ТБ

Клиническая картина ЛУ-ТБ у ребенка или подростка аналогична картине других форм ТБ у ребенка или подростка. При подозрении на ЛУ-ТБ важно отобрать образцы из дыхательных путей (стул, откашлянная или индуцированная мокрота, образец АНГ или желудочного аспирата) для подтверждения бактериологическими методами, по возможности – с помощью Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra. Для анализа образцов мокроты можно также использовать Truenat MTB или MTB Plus. Тест-системы Xpert и Truenat позволяют быстро получить информацию в т. ч. об устойчивости к рифампицину и, следовательно, о наличии ЛУ-ТБ. Фенотипический ТЛЧ на основе культуральных методов, автоматизированные экспресс-тесты низкой сложности на основе МАНК и LPA позволяют проводить тестирование на восприимчивость к широкому кругу лекарственных средств (см. [вставку 4.11](#)).

Дополнительные сведения относительно диагностических тестов для выявления ЛУ-ТБ приведены в документах WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection [Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 3: диагностика – средства экспресс-диагностики для выявления туберкулеза] (26) и «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза» (82).

При наличии подтвержденного контакта с лицом с ЛУ-ТБ важно определить характеристики устойчивости наиболее вероятного источника инфекции, чтобы обоснованно планировать лечение (см. [раздел 5.3](#)). Совпадение характеристик ТЛЧ у детей с ТБ и у вероятного источника инфекции составляет более 80% (83). Если такие сведения получить не удастся, то лечение следует начинать исходя из наиболее вероятных характеристик лекарственной чувствительности.

#### **Ключевые тезисы:**

ЛУ-ТБ у ребенка или подростка следует подозревать в следующих случаях:

- имеется контакт с лицом с подтвержденным ЛУ-ТБ;
- имеется контакт с лицом с подозрением на ЛУ-ТБ (у источника инфекции отсутствовал эффект лечения (лечение неэффективно), либо источник в настоящее время повторно проходит курс противотуберкулезной терапии, либо он недавно умер от ТБ);
- у ребенка или подростка с ТБ отсутствует эффект терапии первого ряда после 2–3 месяцев лечения несмотря на строгое соблюдение рекомендаций (при том, что ВСВИ у ребенка или подростка, живущего с ВИЧ и получающего АРТ, не считается вероятным);
- ребенок или подросток, ранее получавший лечение по поводу ТБ (особенно в течение последних 12 месяцев), повторно поступает с тем же заболеванием (истинным рецидивом или реинфекцией).

Всех детей младше 10 лет, которым на основании алгоритмов принятия решений относительно лечения назначена противотуберкулезная терапия, необходимо обследовать на факторы риска ЛУ-ТБ.

Значительное подозрение оправдано в отношении детей, тесно контактировавших с лицом с подтвержденным ЛУ-ТБ, и детей, у которых после полного завершения интенсивной фазы терапии первого ряда не наступило клиническое улучшение (отсутствует облегчение симптомов, не происходит набор массы тела, либо присутствуют стабильно положительные результаты мазка или посева). Если ребенок тесно контактировал с лицом, у которого противотуберкулезная терапия оказалась неэффективной, либо рекомендации терапии не выполнялись, либо наступила смерть от ТБ, то следует получить информацию о подтверждении ЛУ-ТБ у этого лица (6, 72, 84).



**Вставка 4.11. Рекомендации ВОЗ в отношении МАНК низкой сложности для выявления устойчивости к изониазиду и противотуберкулезным лекарственным средствам второго ряда, LPA первого и второго ряда, а также МАНК высокой сложности на основе обратной гибридизации для выявления устойчивости к пипразинамиду**

У людей с бактериологически подтвержденным ЛТБ автоматизированные МАНК низкой сложности могут использоваться для анализа мокроты с целью первичного выявления устойчивости к изониазиду и фторхинолонам вместо фенотипического ТЛЧ на основе культуральных методов (*условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах точности диагностики*).

У людей с бактериологически подтвержденным ЛТБ и устойчивостью к рифампицину автоматизированные МАНК низкой сложности могут использоваться для анализа мокроты с целью первичного выявления устойчивости к этионамиду вместо секвенирования промотора *inhA* (*условная рекомендация; очень низкая уверенность в доказательствах точности диагностики*).

У людей с бактериологически подтвержденным ЛТБ и устойчивостью к рифампицину автоматизированные МАНК низкой сложности могут использоваться для анализа мокроты с целью первичного выявления устойчивости к амикацину вместо фенотипического ТЛЧ на основе культуральных методов (*условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах точности диагностики*).

Для людей с положительным мазком мокроты или культуральным изолятом КМБТ коммерчески доступные молекулярные LPA могут использоваться в качестве первичного теста для выявления устойчивости к рифампицину и изониазиду вместо фенотипического ТЛЧ (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах точности теста*).

Для людей с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ LPA второго ряда могут использоваться в качестве первичного теста для выявления устойчивости к фторхинолонам вместо фенотипических ТЛЧ на основе культуральных методов (*условная рекомендация; умеренная уверенность в доказательствах точности теста для непосредственного тестирования образцов мокроты; низкая уверенность в доказательствах точности теста для косвенного тестирования культур *M. tuberculosis**).

Для людей с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ LPA второго ряда могут использоваться в качестве первичного теста для выявления устойчивости к инъекционным препаратам второго ряда вместо фенотипических ТЛЧ на основе культуральных методов (*условная рекомендация; низкая уверенность в доказательствах точности теста для непосредственного тестирования образцов мокроты; очень низкая уверенность в доказательствах точности теста для косвенного тестирования культур *M. tuberculosis**).

У людей с бактериологически подтвержденным ТБ МАНК высокой сложности на основе обратной гибридизации могут использоваться для анализа культуральных изолятов *M. tuberculosis* с целью выявления устойчивости к пипразинамиду вместо фенотипического ТЛЧ на основе культуральных методов (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах точности диагностики*).

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (26).

## Ключевые тезисы

- НПТ должны отдавать приоритет бактериологическому тестированию всех детей и подростков с подозрением на ТБ. Подтверждение ТБ позволяет повысить точность диагностики, осведомленность и компетентность врачей и способствует выявлению МЛУ/РУ-ТБ.
- У детей младшего возраста ЛТБ обычно протекает в форме олигобациллярного заболевания. Хотя для подтверждения диагноза необходимо принимать все возможные усилия, при отрицательных результатах бактериологических тестов у детей или при невозможности их проведения, в т. ч. из-за недоступности, диагностика часто основывается на клинических факторах, особенно на наличии симптомов, определении контакта с возбудителем ТБ и данных РОГК (при ее наличии).
- Служащие для выявления ТБ инфекции ТКП и IGRA могут использоваться для подтверждения ТБ инфекции у ребенка. Несмотря на то, что эти тесты не позволят отличить ТБ инфекцию от заболевания ТБ, а отрицательный тест не исключает ТБ, они могут быть полезны в рамках диагностической оценки.
- Если бактериологическое тестирование, РОГК или тесты на ТБ инфекцию недоступны, а диагноз ТБ уже поставлен на основании клинических факторов, то лечение ТБ у детей, подростков и представителей других групп высокого риска откладывать не следует.
- К важным новым стратегиям относятся следующие:
  - рекомендации относительно использования тест-системы Xpert (MTB/RIF и Ultra) для тестирования стула детей как респираторного образца: использование образцов стула позволяет сделать бактериологическое тестирование на ТБ более доступным, так как стул является неинвазивной альтернативой для детей, которым трудно откашливать мокроту. В педиатрии Xpert MTB/RIF и Ultra могут использоваться для анализа различных типов образцов (откашливаемая или индуцированная мокрота, АНГ, желудочный аспират, тонкоигольный аспирационный пункционный биоптат). Необходимо поощрять и облегчать использование бактериологического тестирования у детей. Выбор типа образцов зависит от приемлемости для ребенка и осуществляющего уход лица, а также от практической реализуемости в местных условиях;
  - использование алгоритмов принятия решений относительно лечения, основанных на фактических данных, для детей младше 10 лет;
  - важно определять тяжесть заболевания ТБ у детей и подростков младшего возраста, чтобы, исходя из результатов оценки, принимать решение об использовании новой 4-месячной схемы лечения нетяжелого ТБ.

# 5. Лечение лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого легочного и внелегочного ТБ у детей и подростков

## 5.1. Введение

В этой главе описаны доступные детям и подросткам варианты терапии лекарственно-чувствительного ТБ и ЛУ-ТБ, а также легочных и внелегочных форм ТБ (включая ТБМ), а также аспекты, связанные со здоровьем после лечения ТБ. Здесь приводятся практические рекомендации относительно различных новых подходов к лечению, включая 4-месячную схему лечения, и важные практические соображения, в т. ч. касающиеся доступности удобных для применения у детей препаратов и доступа ко всем ключевым средствам для лечения ЛУ-ТБ.

При полном завершении ребенком курс противотуберкулезной терапии, как правило, приносит превосходные результаты. Подавляющее большинство смертей от ТБ у детей приходится на тех, кто не получал лечения (85). Залогом прекращения распространения ТБ среди членов сообщества, в т. ч. детей и подростков, является безотлагательное назначение эффективной противотуберкулезной терапии контагиозным лицам и профилактика ТБ у лиц, подверженных высокому риску заболевания.

**Рисунок 5.1. Часть последовательности, включающей в себя контакт с ТБ инфекцией, инфицирование и течение заболевания ТБ, которой уделено внимание в главе 5**



## 5.2. Лечение лекарственно-чувствительного ТБ у детей и подростков

### 5.2.1. Принципы ведения ТБ

Для того, чтобы цели успешного лечения ТБ у детей и подростков были достигнуты, клиническое и программное ведение должно включать в себя следующие компоненты и навыки:

- организация работы с противотуберкулезными препаратами;
- распознавание симптомов, указывающих на потребность в неотложной помощи;
- ведение сопутствующих заболеваний, в том числе нарушения питания;
- ведение нежелательных реакций;
- осуществление мер инфекционного контроля;
- просвещение пациентов, членов их семей и осуществляющих уход лиц;
- предоставление психологической и социально-экономической поддержки;
- вовлечение членов семьи в принятие решений относительно лечения;
- содействие соблюдению схем лечения;
- (обратное) расследование контактов и предоставление ПЛТ другим членам семьи, отвечающим соответствующим критериям;
- сбор и предоставление отчетности для отслеживания уведомлений и результатов лечения.

Ведение ТБ у детей и подростков должно предусматривать расследование контактов, учет соображений инфекционного контроля, оценку нутритивного статуса, психосоциальную поддержку, а также обследование на ВИЧ и оказание помощи в связи с ВИЧ (вставка 5.1).

### Вставка 5.1. Меры, принимаемые в случае диагностирования любой формы ТБ у ребенка или подростка

- Проведение обследования контактов или обратных контактов (пациентов – источников инфекции) (см. главу 2)
  - Кто? Потенциальные пациенты – источники инфекции (например, родители детей до 5 лет и осуществляющие уход лица; тесные (в пределах домохозяйства) контакты в случае детей старшего возраста и подростков с ТБ по взрослому типу).
  - Что? Оценить.
  - Зачем? Чтобы найти источник инфекции ребенка и защитить других детей, живущих в том же доме, или выявить контакты ребенка или подростка и провести профилактическое лечение.
  - Как? Оценить с помощью скрининга на симптомы ТБ и, по возможности, РОГК. При положительном результате скрининга обследовать на наличие заболевания ТБ. При отрицательном результате скрининга у лиц, тесно контактировавших с детьми более старшего возраста, предложить ПЛТ.
- Принятие мер инфекционного контроля (см. главу 3)
  - Кто? Родители, осуществляющие уход лица и учителя.
  - Что? Давать рекомендации относительно профилактики дальнейшего распространения инфекции дома и в школе, в т. ч. разъяснять, что дети, получающие эффективное лечение, могут продолжать обучение в школе и взаимодействовать с обществом.
  - Зачем? Чтобы ограничить распространение ТБ.
  - Как? Улучшить естественный воздухообмен, обеспечить отдельное место для сна contagiозным людям, при наличии показаний – предложить ПЛТ.
- Оценка нутритивного статуса (см. раздел 7.6)
  - Кто? Дети и подростки, проходящие обследование на ТБ или лечение по поводу ТБ.
  - Что? Оценить нутритивный статус ребенка или подростка.
  - Зачем? Пищевая реабилитация детей и подростков с нарушением питания, вызванным ТБ или иными сопутствующими заболеваниями либо недостаточным питанием.
  - Как? Консультировать осуществляющих уход лиц относительно надлежащего рациона питания. При необходимости – предоставлять дополнительное питание. Отметить диагноз ТБ в медицинской карте ребенка или с помощью другого инструмента регистрации.
- Предоставление помощи по поводу ВИЧ (см. раздел 7.1)
  - Кто? Обследовать на ВИЧ каждого ребенка и подростка с ТБ.
  - Что? Обеспечить надлежащее тестирование на ВИЧ или медицинскую помощь и лечение по поводу ВИЧ (например, раннюю АРТ в течение двух недель после начала противотуберкулезной терапии, если симптомы ТБМ отсутствуют; профилактику ко-+тримоксазолом).
  - Зачем? Чтобы снизить заболеваемость и смертность детей и подростков от сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ.
  - Как? Обеспечить принятие мер по снижению лекарственных взаимодействий между препаратами АРТ и противотуберкулезной терапии.

- Оказание социальной поддержки, в т. ч. просветительской, психосоциальной и материальной, ребенку или подростку и осуществляющим уход лицам.
- Кто? Каждый ребенок, подросток и член их семьи, получающий лечение по поводу ТБ.
  - Что? Предоставлять психосоциальную поддержку. По возможности ободрить членов семьи и напомнить, что большинство детей и подростков с ТБ успешно излечиваются. Осуществляющим уход лицам следует сообщить, что медицинская бригада готова ответить на их вопросы.
  - Зачем? ТБ сопряжен со стигматизацией и потерей дохода.
  - Как? По возможности предоставить ресурсы нутритивной или финансовой поддержки и помочь членам не пропускать учебу и работу, в том числе путем включения в имеющиеся схемы социальной защиты.

### 5.2.2. Лечение ЛТБ у детей и подростков

У детей младшего возраста с ТБ это заболевание обычно имеет олигобациллярный характер (то развивается с более низким бременем *M. tuberculosis*, чем при типичном кавернозном ТБ у взрослых), а риск передачи ТБ другим детям или взрослым в этом случае снижен (6). Однако у детей и подростков школьного возраста может иметься ТБ, подтвержденный бактериологическими методами, причем на РОГК иногда наблюдаются каверны (6).

Все дети, у которых диагностировано заболевание ТБ (вне зависимости от того, подтверждено ли оно бактериологическими методами), должны пройти полный курс противотуберкулезной терапии по соответствующей схеме. Пробная терапия ТБ (при которой в качестве средства диагностики используется эффект противотуберкулезной терапии) не рекомендуется (72). После начала лечения следует придерживаться назначенной схемы противотуберкулезной терапии до ее завершения, за исключением случаев последующей постановки альтернативного диагноза. У детей с ТБ достигается высокий уровень излечения и полного завершения курса лечения (85).

Пробное лечение противотуберкулезными препаратами не рекомендовано использовать в качестве метода диагностики детского ТБ.

### 5.2.3. Рекомендованные схемы лечения лекарственно-чувствительного ЛТБ у детей

Как и у взрослых, лечение ТБ у детей и подростков состоит из 2-месячного интенсивного этапа и последующего поддерживающего этапа продолжительностью 2–4 месяца. Во время интенсивной фазы микобактерии ТБ быстро уничтожаются, что позволяет предотвратить прогрессирование и распространение заболевания и развитие лекарственной устойчивости. На поддерживающем этапе ликвидируются бактерии, находящиеся в спящем состоянии, что позволяет добиться излечения и предотвратить рецидив. Выбор схемы лечения ТБ (в т. ч. решение о включении в интенсивный этап четвертого препарата – этамбутола) зависит от распространенности ВИЧ и устойчивости к изониазиду в конкретных условиях, а также от тяжести заболевания и от возраста пациента.

Детям и подросткам в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелым ТБ рекомендуется 4-месячный курс терапии. Эта рекомендация основана на результатах испытания Shorter Treatment for Minimal Tuberculosis in Children (SHINE) – масштабного исследования III фазы, в котором изучалась продолжительность противотуберкулезной терапии у детей с нетяжелым лекарственно-чувствительным ТБ. Это исследование показало, что 4-месячная схема лечения (2 месяца изониазида, рифампицина, пиразинамида и (факультативно) этамбутола, затем 2 месяца изониазида и рифампицина, 2HRZ(E)/2HR) по эффективности не уступает стандартной 6-месячной схеме (2 месяца изониазида, рифампицина, пиразинамида и (факультативно) этамбутола, затем 4 месяца изониазида и рифампицина, 2HRZ(E)/4HR) (86).

Для подростков в возрасте 12 лет и старше можно в любых условиях использовать 4-месячную схему лечения изониазидом, рифапентином, пиразинамидом и моксифлоксацином (HPZM). В рамках исследования, в котором участвовало 63 подростка, эта схема (2HPZM/2HPM) не уступила в эффективности с точки зрения излечения подтвержденного бактериологическими методами ТБ схеме 2HRZ(E)/4HR. Нежелательные реакции в обеих группах участников были схожи (87).

Рекомендации ВОЗ относительно вариантов лечения ЛТБ у детей, в том числе ТБ внутригрудных лимфатических узлов, описаны во [вставке 5.2](#).

## Вставка 5.2. Рекомендации относительно схем лечения детей и подростков

Детям и подросткам в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелым ТБ (без подозрения на МЛУ/РУ-ТБ или доказательств его наличия) следует назначать 4-месячный курс терапии (2HRZ(E)/2HR) (*новое: настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

Примечания

- ➔ Нетяжелый ТБ может определяться следующими диагнозами: ТБ периферических лимфатических узлов; ТБ внутригрудных лимфатических узлов без нарушения проходимости дыхательных путей; неосложненный туберкулезный экссудативный плеврит либо олигобациллярный некавернозный ТБ, ограниченный одной долей легкого в отсутствие картины милиарного ТБ.
- ➔ Детям и подросткам, не соответствующим критериям нетяжелого ТБ, следует назначать стандартную 6-месячную схему лечения (2HRZE/4HR) или рекомендованные схемы лечения тяжелых форм ВЛТБ.
- ➔ В условиях высокой распространенности ВИЧ или устойчивости к изониазиду рекомендуется использование этамбутола в первые два месяца лечения.

Детям и подросткам с тяжелым ЛТБ следует проводить лечение по схеме на основе четырех препаратов (HRZE) в течение двух месяцев, а затем – по схеме на основе двух препаратов (HR) в течение четырех месяцев в стандартных дозах (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

Младенцам в возрасте от 0 до 3 месяцев с подтвержденным ЛТБ или туберкулезным периферическим лимфаденитом или с подозрением на них следует безотлагательно назначить 6-месячную схему лечения (2HRZ(E)/4HR). При лечении может потребоваться коррекция доз, чтобы адаптировать схему с учетом влияния возраста пациента и возможной токсичности для младенцев в первые месяцы жизни. Решение о корректировке доз должно приниматься врачом, у которого имеется опыт ведения случаев ТБ у детей (*настоятельная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*).

Пациентам в возрасте 12 лет и старше с лекарственно-чувствительным ЛТБ можно назначать 4-месячную схему лечения изониазидом, рифапентином, моксифлоксацином и пиразинамидом (2HPMZ/2HPM) (*новое: условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

Источники: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents (3); WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment (87); Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition, 2014 (6).

В [таблице 5.1](#) описаны схемы лечения ЛТБ в зависимости от возрастной группы, тяжести заболевания и местной эпидемиологической обстановки.



**Таблица 5.1. Схемы лечения ЛТБ в зависимости от возрастной группы, тяжести заболевания и местной эпидемиологической обстановки.**

Возраст пациента и степень тяжести ТБ	Продолжительность и состав схемы лечения <sup>a</sup>	
	Интенсивный этап	Поддерживающий этап
<b>Младенцы младше трех месяцев или массой тела &lt;3 кг</b>		
ЛТБ любой степени тяжести	2HRZ или 2HRZE <sup>b</sup>	4HR
<b>Дети и подростки в возрасте от 3 месяцев до &lt;12 лет</b>		
Нетяжелый ЛТБ	2HRZ или 2HRZ <sup>b</sup>	2HR <sup>c</sup>
Тяжелый ЛТБ	2HRZE <sup>c</sup>	4HR
<b>Подростки в возрасте 12–&lt;16 лет</b>		
Нетяжелый ЛТБ	2HRZ или 2HRZE <sup>b</sup>	2HR
Тяжелый ЛТБ	2HRZE <sup>d</sup>	4HR
ЛТБ любой степени тяжести	2HPZM	2HPM
<b>Подростки в возрасте 16–&lt;20 лет</b>		
ЛТБ любой степени тяжести	2HRZE <sup>e</sup>	4HR
ЛТБ любой степени тяжести	2HPZM <sup>f</sup>	2HPM

<sup>a</sup> При кодировке схем противотуберкулезной терапии для обозначения препаратов используются в качестве стандартных следующие сокращения: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), рифапентин (P) и моксифлоксацин (M). Схема лечения состоит из двух этапов: интенсивного и поддерживающего. Число, предшествующее обозначению закодированных составляющих каждой фазы, соответствует продолжительности этой фазы в месяцах. Так, схема 2HRZE предполагает лечение изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом в течение 2 месяцев.

<sup>b</sup> При высокой распространенности ВИЧ и/или высокой распространенности устойчивости к изониазиду в интенсивный этап лечения следует включать этамбутол. Условия высокой распространенности ВИЧ определяются как распространенность ВИЧ  $\geq 1\%$  среди взрослых беременных женщин или  $\geq 5\%$  среди лиц с ТБ. Пороговые значения низкого, среднего или высокого уровня распространенности устойчивости к изониазиду устанавливаются национальными НПТ в каждой стране.

<sup>c</sup> SHINE – это исследование, в котором 4-месячная схема лечения (2HRZ(E)/2HR) сравнивалась по эффективности с 6-месячной (2HRZ(E)/4HR). По его итогам выяснилось, что 4-месячная схема лечения является не менее эффективной. Таким образом, если 4-месячная схема лечения не одобрена, то для лечения детей с нетяжелым ЛТБ может использоваться и 6-месячная схема.

<sup>d</sup> Эта схема применима вне зависимости от распространенности ВИЧ и распространенности устойчивости к изониазиду.

<sup>e</sup> Эта схема применима для лечения подростков старшего возраста вне зависимости от степени тяжести заболевания, распространенности ВИЧ и распространенности устойчивости к изониазиду.

<sup>f</sup> Эта схема применима для лечения подростков старшего возраста вне зависимости от степени тяжести заболевания, распространенности ВИЧ и распространенности устойчивости к изониазиду, за исключением лиц с массой тела менее 40 кг и подростков, живущих с ВИЧ при количестве CD менее  $100/\text{мм}^3$ .

## 5.2.4. Практические соображения

### 5.2.4.1. Оценка соответствия критериям получения 4-месячной схемы лечения

Нетяжелый ТБ может определяться следующими диагнозами: ТБ периферических лимфатических узлов; ТБ внутригрудных лимфатических узлов без нарушения проходимости дыхательных путей;

неосложненный туберкулезный экссудативный плеврит либо олигобациллярный некавернозный ТБ, ограниченный одной долей легкого в отсутствие картины милиарного ТБ.

РОГК важна как инструмент для определения степени тяжести заболевания у детей и подростков; НПТ рекомендуется расширять доступ к высококачественной РОГК и обучать поставщиков медицинских услуг интерпретации ее результатов. Расходы из собственных средств на РОГК могут затруднить доступ к диагностике ТБ, а также к лечению по сокращенной схеме для соответствующих критериям детей и подростков младшего возраста.

В исследование SHINE включались дети с положительным результатом теста Xpert MTB/RIF, но отрицательным результатом мазка мокроты. У 85 детей (7%) с положительным результатом Xpert MTB/RIF (45 в 4-месячной группе и 40 в 6-месячной) полуколичественный анализ с помощью Xpert MTB/RIF показал очень низкие или низкие результаты. Таким образом, критериям получения лечения по 4-месячной схеме соответствуют и те пациенты, у которых фиксируются следовые, очень низкие или низкие полуколичественные результаты Xpert MTB/RIF или Ultra. Если бактериологическое подтверждение проводится методом микроскопии мазка, то для прохождения лечения по 4-месячной схеме у ребенка должен быть отрицательный результат мазка.

Детям с ТОНП, младенцам младше трех месяцев и детям, получавшим противотуберкулезную терапию когда-либо за последние два года, 4-месячная схема не назначается; им следует назначать 6-месячную схему (см. [раздел 5.2.5](#)).

Во [вставке 5.3](#) приведены критерии назначения 4-месячной схемы лечения в различных условиях, в т. ч. при отсутствии доступа к РОГК и бактериологическому тестированию.

При выборе схемы лечения важны также доступность требуемых препаратов и удобных для применения у детей лекарственных форм.

### **Вставка 5.3. Критерии назначения 4-месячной схемы лечения (2HRZ(E)/2HR) детям и подросткам в возрасте от 3 месяцев до 16 лет в различных условиях**

А. Детям и подросткам, прошедшим бактериологическое тестирование и РОГК, 4-месячная схема лечения назначается при выполнении трех перечисленных ниже критериев.

- ➔ Результаты РОГК, не противоречащие нетяжелому ТБ (РОГК желательно провести до начала лечения):
  - ТБ внутригрудных лимфатических узлов без существенного нарушения проходимости дыхательных путей;
  - ЛТБ, ограниченный одной долей легкого в отсутствие каверн и картины милиарного ТБ;
  - неосложненный экссудативный плеврит (без пневмоторакса и эмпиемы).
- ➔ Отрицательный, следовой, очень низкий или низкий результат анализа на ТБ с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra либо отрицательный результат мазка (если тест-системы Xpert MTB/RIF или Ultra недоступны).
- ➔ У ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации<sup>а</sup>.

Б. Если РОГК недоступна, то 4-месячная схема лечения может назначаться детям и подросткам при выполнении следующих критериев.

- ➔ Отрицательный, следовой, очень низкий или низкий результат анализа на ТБ с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra либо отрицательный результат мазка (если тест-системы Xpert MTB/RIF или Ultra недоступны); И у ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации;

ИЛИ

- ТБ отдельного внегрудного (периферического) лимфатического узла в отсутствие других подтвержденных или подозреваемых внелегочных очагов болезни; И у ребенка или подростка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации<sup>а</sup>.

В. В отсутствие бактериологического тестирования и РОГК 4-месячная схема лечения может назначаться *детям* при выполнении *одного из* следующих критериев:

- ТБ отдельного внегрудного (периферического) лимфатического узла в отсутствие других подтвержденных или подозреваемых внелегочных очагов болезни; И у ребенка наблюдаются легкие симптомы, не требующие госпитализации;
- ИЛИ
- у ребенка клинически диагностирован ТБ легких И наблюдаются легкие симптомы ТБ, не требующие госпитализации<sup>а</sup>.

<sup>а</sup> Под легкими симптомами, не требующими госпитализации, подразумевается состояние, характеризующееся:

- отсутствием признаков опасности или приоритетных симптомов, перечисленных в [таблице 4.5](#) в [подразделе 4.3.9.2](#);
- отсутствием асимметричного и стойкого свистящего дыхания;
- отсутствием симптомов ВЛТБ за исключением ТБ периферических лимфатических узлов;
- отсутствием любого из следующих факторов: ТОНП, дыхательная недостаточность, высокая температура тела (более 39°C), сильная бледность, беспокойство, раздражительность или вялость.

За детьми и подростками, начавшими лечение по 4-месячной схеме *без рентгенографии органов грудной клетки* необходимо вести ежемесячное последующее наблюдение:

- полное устранение симптомов в течение одного месяца после начала лечения;
- ожидается, что дети будут полностью выздоравливать, включая нормализацию нутритивного статуса (возвращение к состоянию до момента появления симптомов ТБ), после четырех месяцев лечения.

Лечение следует продолжать в общей сложности в течение 6 месяцев при отсутствии клинического эффекта (то есть набора массы тела и/или устранения симптомов ТБ) у детей и подростков после четырех месяцев терапии. Пациентов, у которых лечение не дало клинического эффекта, следует обследовать на ЛУ-ТБ и не связанные с ТБ заболевания (например, злокачественные новообразования или ВИЧ-обусловленные болезни легких), а также проверить на несоблюдение схемы лечения.

#### **5.2.4.2. Включение этамбутола в интенсивный этап лечения**

Долгие годы этамбутол не был рекомендован к применению для лечения детей младше 5 лет. Высказывались опасения относительно того, что он способен вызвать неврит зрительного нерва в том возрасте, когда дети еще не могут сообщить о симптомах со стороны органов зрения, и, следовательно, способен спровоцировать необратимую слепоту. Обзор данных о фармакокинетике и безопасности этамбутола у детей позволил заключить, что при соблюдении рекомендованных доз риск токсического воздействия препарата на зрительный нерв пренебрежимо мал, особенно в свете того, что применение этамбутола ограничивается интенсивным этапом лечения (88, 89).

В исследовании SHINE этамбутол применялся в первые два месяца лечения как по 4-месячной, так и по 6-месячной схеме. Схема лечения участников исследования определялась в соответствии с стратегией, принятой в пунктах набора участников. В рамках исследования SHINE все дети, живущие с ВИЧ, получали этамбутол в первые два месяца терапии (вне зависимости от схемы лечения).

Детям, живущим с ВИЧ и проходящим лечение по 4-месячной схеме, желательно назначать этамбутол на первые два месяца терапии вне зависимости от фоновой распространенности ВИЧ. Кроме того, этамбутолом настоятельно рекомендуется дополнять 4-месячную схему лечения при высокой фоновой распространенности устойчивости к изониазиду или ВИЧ-инфекции.

### **5.2.4.3. Практические соображения, касающиеся схем с применением изониазида, рифапентина, моксифлоксацина и пиразинамида**

Для лечения подростков в возрасте 12 месяцев и старше с массой тела не менее 40 кг, страдающих ЛТБ любой тяжести, можно выбрать 4-месячную схему лечения с применением рифапентина и моксифлоксацина (2НРМЗ/2НРМ). Прежде чем остановиться на этой схеме, следует учесть перечисленные ниже факторы.

- Схему не следует применять для лечения детей и подростков младше 12 лет.
- Данную схему не следует применять для лечения подростков с различными формами ВЛТБ, в т. ч. ТБМ, рассеянным ТБ, ТБ костей и суставов и ТБ брюшной полости.
- Схема подходит людям, живущим с ВИЧ, однако не должна назначаться при количестве CD4 лимфоцитов менее 100/мм<sup>3</sup>, а также при массе тела менее 40 кг.
- Схему не следует применять для женщин во время беременности, после родов и в период грудного вскармливания.
- ТЛЧ к фторхинолонам до начала лечения желателен, однако не обязателен, если диагноз поставлен с помощью мРВД, который одновременно позволяет проверить образец на устойчивость к рифампицину, так как распространенность устойчивости к фторхинолонам у лиц с лекарственно-чувствительным ТБ мала.
- КПФД для этой схемы отсутствует. Она требует ежедневного приема большого количества единиц дозирования и отличается от стандартной схемы большими затратами. При рассмотрении возможности выбора данной схемы эти обстоятельства следует обсудить с пациентом и членами его семьи. Кроме того, во многих медицинских учреждениях те или иные лекарственные средства могут быть доступны лишь в ограниченном количестве. В будущем ситуация может измениться, так как по мере увеличения охвата данной схемой лечения спрос на нее и на используемые в ней препараты будет расти.
- Для обеспечения достаточной степени воздействия рифапентина препараты желательно принимать во время еды с умеренным (не высоким) содержанием жиров.

### **5.2.4.4. Частота приема доз**

В рамках всех схем лечения лекарственно-чувствительного ТБ у детей рекомендован ежедневный прием препаратов на протяжении всего интенсивного и поддерживающего этапа.

#### **Вставка 5.4. Рекомендации ВОЗ относительно частоты приема доз**

Прием препаратов три раза в неделю не рекомендован ни в одной группе пациентов с лекарственно-чувствительным ЛТБ ни на интенсивном, ни на поддерживающем этапе лечения, рекомендованной частотой приема лекарственных средств по-прежнему является ежедневный прием (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Источник: WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (87).

## 5.2.5. Соображения, касающиеся отдельных подгрупп

### 5.2.5.1. Дети с ТБ периферических лимфатических узлов

В исследовании SHINE число детей с ТБ периферических лимфатических узлов было весьма небольшим ( $n = 19$  в 16-недельной группе и  $n = 21$  в 24-недельной группе), но тем не менее эти две группы не отличались по доле неблагоприятных исходов (86). Полученные результаты дают врачам весомый повод не беспокоиться из-за отложенного проявления клинического эффекта противотуберкулезной терапии, которое часто наблюдается у детей с ТБ периферических лимфатических узлов (увеличение лимфатических узлов у них сохраняется и после терапии), даже если лечение продолжалось 4 месяца.

### 5.2.5.2. Дети и подростки, живущие с ВИЧ

В исследовании SHINE, помимо прочих подгрупп, были задействованы дети и подростки младшего возраста, живущие с ВИЧ. В 16-недельную группу было включено в общей сложности 65 детей и подростков, живущих с ВИЧ (11%), а 24-недельную – 62 (10%). 16-недельная схема лечения была не менее эффективна, чем 24-недельная (разность рисков:  $-4,3$ ; 95-процентный ДИ:  $-14,9-6,2$ ) (86).

При нетяжелом ТБ врачи могут рассмотреть возможность лечения детей и подростков, живущих с ВИЧ, в течение четырех месяцев; решение следует принимать с учетом степени иммунодепрессии, прохождения или непрохождения АРТ и наличия других оппортунистических инфекций (90). Состояние таких детей и подростков необходимо тщательно отслеживать, особенно по прошествии четырех месяцев терапии, а при недостаточно выраженном улучшении лечение следует продлить до шести месяцев.

### 5.2.5.3. Дети с ТОНП

Для детей с ТОНП (определяемым как z-оценка показателя «вес к росту» ниже – 3 стандартных отклонений или обхват середины плеча менее 115 мм (97)) в рамках исследования SHINE отдельного анализа в подгруппах провести не удалось в силу малого числа участников (30 детей ТОНП в 16-недельной группе и 33 – в 24-недельной). Так как ТОНП считается признаком опасности, то даже при нетяжелой форме ТБ детям с ТОНП рекомендуется назначать 6-месячный курс противотуберкулезной терапии.

### 5.2.5.4. Дети с тяжелой острой пневмонией

Поступающие с тяжелой острой пневмонией дети, у которых диагностирован ТБ, должны получать лечение в течение шести месяцев (2HRZE/4HR) в связи с тяжестью ее симптомов; к таковым, согласно определению, относятся кашель и затрудненное дыхание, а также как минимум один из следующих симптомов:

- центральный цианоз или сатурация крови кислородом  $< 90\%$  по данным пульсоксиметрии;
- тяжелая дыхательная недостаточность (например, стонущее дыхание, раздувание ноздрей, выраженное втяжение уступчивых мест грудной клетки);
- симптомы пневмонии в сочетании с одним или несколькими общими признаками опасности (неспособность сосать грудь или пить, стойкая рвота, вялость или отсутствие сознания, судороги, свистящее дыхание в спокойном состоянии, тяжелое нарушение питания).

### 5.2.5.5. Младенцы младше трех месяцев или с массой тела менее 3 кг

Младенцы младше трех месяцев или с массой тела менее 3 кг (включая недоношенных (до 37 недель)) не подлежали включению в исследование SHINE. После запроса о предоставлении данных новых сведений о лечении врожденного ТБ и о младенцах

в возрасте от 0 до 3 месяцев с заболеванием ТБ получено не было. Учитывая раннее развитие иммунной системы, младенцам младше трех месяцев с подтвержденным ЛТБ или туберкулезным периферическим лимфаденитом или с подозрением на них следует безотлагательно назначить 6-месячную схему лечения (2HRZ(E)/4HR) в соответствии с действующей рекомендацией из руководства *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* [Руководство для национальных программ борьбы с туберкулезом по ведению случаев туберкулеза у детей] (6). При лечении может потребоваться коррекция доз, чтобы адаптировать схему с учетом влияния возраста пациента и возможной токсичности для младенцев в первые месяцы жизни. Решение о корректировке доз должно приниматься врачом, у которого имеется опыт ведения случаев ТБ у детей.

#### **5.2.5.6. Дети и подростки, получавшие лечение по поводу ТБ когда-либо за последние два года**

С учетом повышенного риска неэффективности терапии и лекарственной устойчивости дети и подростки, получавшие лечение по поводу ТБ когда-либо за последние два года, не включались в исследование SHINE. Таким детям следует назначать 6-месячную схему терапии (2HRZ(E)/4HR).

#### **5.2.5.7. Дети и подростки младшего возраста с тяжелым ЛТБ**

В случае несоответствия критериям получения 4-месячной схемы детям и подросткам младшего возраста с ЛТБ следует назначать стандартную 6-месячную схему, интенсивный этап которой предусматривает применение четвертого лекарственного препарата – этамбутола (2HRZE/4HR).

### **5.2.6. Лечение лекарственно-чувствительного ВЛТБ у детей и подростков**

У детей в возрасте от трех месяцев до 16 лет ВЛТБ, ограниченный периферическими лимфатическими узлами (т. е. в отсутствие очагов иной локализации), следует лечить по сокращенной схеме (2HRZ(E)/2HR). Детей с лекарственно-чувствительным ВЛТБ любых других форм, помимо ТБМ и ТБ костей и суставов, следует лечить по 6-месячной схеме терапии 2HRZE/4HR. Детей с ТБ костей и суставов следует лечить по схеме 2HRZE/10HR. Детей с ТБМ следует лечить по схеме 2HRZE/10HR или недавно рекомендованной альтернативной сокращенной интенсивной схеме терапии, состоящей из 6 месяцев лечения изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этионамидом (6HRZEto).

#### **5.2.6.1. Лечение ТБМ и ТБ костей и суставов**

После заражения *M. tuberculosis* дети младшего возраста подвергаются высокому риску развития наиболее тяжелых форм заболевания, самой губительной из которых является ТБМ. Она в основном поражает детей младшего возраста (4). На ТБМ приходится до 15% случаев детского ТБ (92). Благодаря снижению заболеваемости бактериальным менингитом иных этиологий, ТБ во многих условиях становится основной причиной бактериального менингита (93). ТБМ характеризуется существенной заболеваемостью и смертностью. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2014 г., риск смерти детей 0–14 лет с ТБМ оценивался в 19,3%, а риск развития неврологических нарушений у выживших – в 36,7% (94). Даже у детей без тяжелых неврологических последствий после постановки диагноза ТБМ часто наблюдается дефицит внимания и поведенческие расстройства. ТБМ также создает значительную финансовую нагрузку на семьи и общество. В Южной Африке с 1985 г. используется 6-месячная интенсивная схема терапии, при этом наблюдаются относительно благоприятные результаты (95, 96).

Среди подмножества пациентов, за которыми наблюдали на протяжении двух лет после завершения терапии, не было выявлено ни одного случая рецидива (95).

В рамках подготовки сводного руководства от 2022 г. проведен систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности сокращенной интенсивной схемы лечения, использовавшейся в Южной Африке, с 12-месячной схемой, рекомендованной в настоящее время ВОЗ (6). В стандартной 12-месячной схеме, предполагающей ежедневный прием изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида в течение первых двух месяцев, а затем – ежедневный прием изониазида и рифампицина в течение еще 10 месяцев (2HRZE/10HR), используются те же дозы, что и для лечения ЛТБ (6, 97). Рекомендация относительно назначения 12-месячной схемы лечения основана на обзоре литературы (98) и впервые опубликована в кратком руководстве по лечению ТБ у детей от 2010 г. (97). Сокращенная интенсивная схема лечения предусматривает прием изониазида, рифампицина, пиразинамида и этионамида ежедневно в течение 6 месяцев (6HRZEto), причем используемые дозы изониазида и рифампицина выше, чем в 12-месячной схеме (99). Этионамид обладает хорошей способностью к преодолению гематоэнцефалического барьера (98). Схема 6HRZEto характеризуется более низкой смертностью и более высокой успешностью лечения, но при этом и более высокой долей неврологических последствий среди выживших, чем стандартная 12-месячная схема.

Сокращенная интенсивная схема обычно рекомендуется в качестве альтернативы стандартной 12-месячной схеме (см. [вставку 5.5](#)). Дополнительные подробности содержатся в руководстве по ведению ТБ у детей и подростков (3).

#### **Вставка 5.5. Рекомендации ВОЗ относительно лечения ТБМ и ТБ костей и суставов у детей и подростков**

Детей с предполагаемым или подтвержденным ТБМ следует лечить по схеме с использованием четырех препаратов (HRZE) в течение двух месяцев, а затем – по схеме с использованием двух препаратов (HR) в течение 10 месяцев; общая продолжительность терапии составляет 12 месяцев. Дозы, рекомендованные для лечения ТБМ, аналогичны дозам, установленным для лечения ЛТБ (*настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств*).

У детей и подростков с бактериологически подтвержденным или клинически диагностированным ТБ (в отсутствие подозрений на МЛУ/РУ-ТБ) 6-месячная интенсивная схема (6HRZEto) может использоваться в качестве альтернативы 12-месячной схеме (2HRZE/10HR) (*новое: условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Детей с подтвержденным ТБ костей и суставов или подозрением на него следует лечить по схеме с использованием четырех препаратов (HRZE) в течение двух месяцев, а затем – по схеме с использованием двух препаратов (HR) в течение 10 месяцев; общая продолжительность терапии составляет 12 месяцев (*настоятельная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*).

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (3).

Сводное описание схем терапии ВЛТБ приведено в [таблице 5.2](#).

Таблица 5.2. Схемы лечения ВЛТБ

Возраст пациента и тип ВЛТБ	Схема лечения <sup>а</sup>	
	Интенсивный этап	Поддерживающий этап
<b>Младенцы младше трех месяцев или с массой тела &lt;3 кг</b>		
ТБ периферических лимфатических узлов	2HRZ или 2HRZE <sup>б</sup>	4HR
<b>Дети и подростки в возрасте от 3 месяцев до &lt;16 лет</b>		
ТБ периферических лимфатических узлов	2HRZ или 2HRZE <sup>б</sup>	2HR
<b>Подростки старше 16 лет</b>		
ТБ периферических лимфатических узлов	2HRZ или 2HRZE <sup>б</sup>	4HR
<b>Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет</b>		
ВЛТБ <sup>с</sup>	2HRZE	4HR
ТБМ <sup>д</sup> (настоятельная рекомендация)	2HRZE	10HR
ТБМ <sup>д</sup> (условная рекомендация)	6HRZEto	
ТБ костей и суставов	2HRZE	10HR

<sup>а</sup> В стандартном коде схем противотуберкулезной терапии для обозначения препаратов используются следующие сокращения: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E) и этионамид (EtO). Схема лечения состоит из двух этапов: интенсивного и поддерживающего (за исключением схемы 6HRZEto). Число, предшествующее обозначению закодированных составляющих каждой фазы, соответствует продолжительности этой фазы в месяцах. Так, схема 2HRZE предполагает лечение изониазидом, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом в течение двух месяцев.

<sup>б</sup> Условия высокой распространенности ВИЧ определяются как распространенность ВИЧ  $\geq 1\%$  среди взрослых беременных женщин или  $\geq 5\%$  среди лиц с ТБ. Пороговые значения низкого, среднего или высокого уровня распространенности устойчивости к изониазиду устанавливаются национальными НПТ в каждой стране.

<sup>с</sup> Сюда относятся любые формы ВЛТБ, кроме ТБ периферических лимфатических узлов, ТБМ и ТБ костей и суставов.

<sup>д</sup> Сюда относятся все формы ТБ, затрагивающие ЦНС.

### 5.2.6.2. Практические соображения: лечение ТБМ

В начальный период лечения детей с ТБМ желательно госпитализировать для проведения тщательного наблюдения. Детей младше двух лет с милиарным ТБ следует обследовать на ТБМ вне зависимости от наличия симптомов со стороны ЦНС. Если такие дети по какой-либо причине не прошли обследование на ТБМ, то можно рассмотреть вопрос об увеличении продолжительности лечения до 12 месяцев.

Сокращенная интенсивная схема лечения является приемлемым вариантом для детей с бактериологически подтвержденным или клинически диагностированным (вероятным) лекарственно-чувствительным ТБМ. Данная схема подходит для детей и подростков при отсутствии доказательств лекарственной устойчивости, а также детей и подростков с низкой вероятностью ЛУ-ТБ (т. е. в отсутствие факторов риска любой формы ЛУ-ТБ).



Относительно детей и подростков, живущих с ВИЧ и получавших лечение по сокращенной интенсивной схеме объем данных был ограничен; поэтому детям и подросткам, живущим с ВИЧ, при ТБМ следует назначать стандартную 12-месячную схему. У детей и подростков, живущих с ВИЧ, начало АРТ следует отложить как минимум на 4 недели (но не более, чем на 8 недель) после начала терапии по поводу ТБМ (см. [раздел 7.1](#)). В Южной Африке, где используется эта схема, дети и подростки, живущие с ВИЧ, получают лечение HRZEto в течение 9 месяцев (все указанные препараты используются в течение всего курса), однако по состоянию на 2021 г. объем данных был недостаточен для проведения оценки со стороны ВОЗ.

Одним из ключевых практических аспектов является соблюдение верных доз используемых препаратов и, по возможности, применение имеющихся в настоящее время удобных для применения у детей препаратов и КПФД при назначении сокращенной интенсивной схемы лечения. Изначально описанная схема применялась на национальном уровне в Южной Африке, причем использовались удобные для применения у детей КПФД изониазида и рифампицина (60 мг / 60 мг), а пиразинамид и этионамид добавлялись в виде монопрепаратов. В рамках консультации экспертов ВОЗ, состоявшейся в октябре 2021 г., рассматривалась ограниченная доступность КПФД 60 мг/60 мг и широкая доступность диспергируемой таблетки изониазида/рифампицина (50 мг/75 мг) на глобальном уровне, в т. ч. по каналам Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами (GDF) Партнерства «Остановить ТБ»<sup>16</sup>. По итогам этой консультации разработана временная стратегия дозирования, основанная на имеющихся удобных для применения у детей препаратах изониазида / рифампицина, пиразинамида и этионамида (см. [таблицу 5.6](#)).

Практическая реализуемость внедрения данной сокращенной интенсивной схемы зависит от конкретных условий. Важно учитывать такие факторы как приемлемость, ценовая доступность и наличие доступа к применяющимся в ней препаратам (в т. ч. удобной для применения у детей лекарственной формы этионамида). В сокращенной интенсивной схеме лечения этионамид (в случае его отсутствия) не следует заменять этамбутолом.

## 5.2.7. Рекомендации относительно дозирования препаратов первого ряда при терапии детей

### 5.2.7.1. Рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов первого ряда

В таблице 5.3 представлены рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов первого ряда для детей. Эти дозы применимы для всех детей, вне зависимости от типа ТБ (за исключением случаев ТБМ, проходящих лечение по сокращенной интенсивной схеме) и ВИЧ-статуса. Они применимы и для 12-месячной схемы терапии ТБМ. Данные относительно альтернативных составов или доз в более длительной схеме ТБМ ВОЗ не оценивались. Сведения о последствиях взаимодействий между АРТ и противотуберкулезными препаратами см. в [разделе 7.1](#), посвященном сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ.

<sup>16</sup> GDF – это глобальный механизм обеспечения учреждений общественного здравоохранения противотуберкулезными лекарственными средствами, материалами для диагностики и лабораторных исследований гарантированного качества, действующий в рамках оперативной стратегии Партнерства «Остановить ТБ» (<http://www.stoptb.org/gdf/>).

**Таблица 5.3. Рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов первого ряда при лечении детей и подростков младшего возраста, 0–14 лет (за исключением случаев ТБМ, проходящих лечение по альтернативной сокращенной интенсивной схеме)**

Препарат	Доза (мг/кг массы тела)	Диапазон (мг/кг массы тела)
Изониазид (H)	10	7–15 <sup>a</sup>
Рифампицин (R)	15	10–20
Пиразинамид (Z)	35	30–40
Этамбутол (E)	20	15–25

<sup>a</sup> Более высокие значения из диапазона доз изониазида относятся к детям младшего возраста. В случае детей старшего возраста более оправданы низкие значения из диапазона доз.

В [таблице 5.4](#) представлены рекомендованные дозы противотуберкулезных препаратов, применяющихся для лечения детей с ТБМ по 6-месячной интенсивной схеме (6HRZEto). В сокращенной интенсивной схеме терапии ТБМ используются более высокие дозы изониазида, рифампицина и пиразинамида в пересчете на килограмм массы тела. Продолжая работу над рекомендациями по поводу сокращенной интенсивной схемы лечения ТБМ, в октябре 2021 г. ВОЗ созвала консультацию экспертов для обсуждения аспектов применения этой схемы с учетом доступности удобных для применения у детей лекарственных форм в настоящее время. По мнению экспертов, при использовании имеющихся КПФД изониазида и рифампицина (HR 50/75 мг) для лечения детей они подвергаются действию более высокой дозы рифампицина в мг/кг массы тела (22,5–30 мг/кг), что было сочтено приемлемым в рамках сокращенной схемы лечения ТБМ. Во избежание передозировки и сопряженных с ней потенциальных токсических эффектов дозу изониазида следует поддерживать на уровне 15–20 мг/кг.

**Таблица 5.4. Временные рекомендации относительно доз при 6-месячной интенсивной схеме лечения (6HRZEto) лекарственно-чувствительного ТБМ у детей и подростков.**

Препарат	Рекомендованный диапазон доз в рамках временной стратегии дозирования (мг/кг массы тела)
Изониазид (H)	15–20 <sup>a</sup>
Рифампицин (R)	22,5–30
Пиразинамид (Z)	35–45
Этионамид (Eto)	17,5–22,5

<sup>a</sup> Более высокие значения из диапазона доз изониазида относятся к детям младшего возраста. В случае детей старшего возраста более оправданы низкие значения из диапазона доз.

### **5.2.7.2. Таблицы доз и препаратов в контексте лечения лекарственно-чувствительного ТБ у детей и подростков**

Для лечения детей с лекарственно-чувствительным ТБ вместо отдельных препаратов рекомендуется использовать удобные для применения у детей КПФД в форме таблеток (100).

К их преимуществам перед монопрепаратами относится снижение количества ежедневно принимаемых таблеток и вероятности ошибки при назначении лекарственных средств. Благодаря тому, что КПФД в форме таблеток снижают уровень несоблюдения определенных требований терапии, они позволяют уменьшить риск развития лекарственной устойчивости.

### **Вставка 5.6. Рекомендации ВОЗ относительно использования КПФД в виде таблеток**

Вместо отдельных лекарственных препаратов для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ рекомендуется использовать КПФД в форме таблеток (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*).

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (3).

Противотуберкулезные препараты первого ряда в виде диспергируемых КПФД для детей выпускаются с 2015 г. Для того, чтобы получить нужную дозу, их можно растворять в воде, что позволяет упростить и улучшить терапию (88, 100, 101). Удобные для применения у детей КПФД преквалифицированы ВОЗ. Речь идет не о новых лекарственных средствах, а об улучшенных лекарственных формах лекарственных средств, рекомендованных и используемых в качестве средств противотуберкулезной терапии первого ряда.

### **Вставка 5.7. Имеющиеся в настоящее время диспергируемые в воде лекарственные формы для лечения лекарственно-чувствительного ТБ**

Для интенсивного этапа противотуберкулезной терапии:

- изониазид 50 мг + рифампицин 75 мг + пиразинамид 150 мг (HRZ 50/75/150 мг);
- также выпускается диспергируемый препарат этамбутола (Е 100 мг).

Для поддерживающего этапа противотуберкулезной терапии:

- изониазид 50 мг + рифампицин 75 мг (HR 50/75 мг)<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Эта же лекарственная форма используется в схеме ПЛТ 3RH (см. главу 3).

В [таблице 5.5](#) представлены рекомендованные дозы в разбивке по весовым диапазонам (за исключением данных по сокращенной интенсивной схеме лечения ТБМ). Следует отметить, что дозы необходимо корректировать с учетом изменения массы тела во время противотуберкулезной терапии (см. [раздел 5.2.12](#)).

**Таблица 5.5. Таблица доз для лекарственных препаратов первого ряда (за исключением данных по сокращенной интенсивной схеме лечения ТБМ)**

Масса (кг)	Кол-во таблеток <sup>а</sup>		
	Интенсивный этап: HRZ 50/75/150 мг	E 100 мг <sup>б</sup>	Поддерживающий этап: HR 50/75 мг
4–<8	1	1	1
8–<12	2	2	2
12–<16	3	3	3
16–<25	4	4	4
≥25	Рекомендованы дозы для взрослых		

Изменился способ предоставления весовых диапазонов – например, диапазон 4–7 кг теперь записывается как 4–<8 кг. Для ребенка массой тела 7,9 кг дозы определяются по весовому диапазону 4–<8 кг, а для ребенка массой 8 кг – по весовому диапазону 8–<12 кг.

<sup>а</sup> Таблетки желательно растворять в 50 мл воды. Ребенок должен выпить всю жидкость в течение 10 минут после растворения таблеток. Если ребенок не может проглотить весь объем, то таблетки можно растворить в меньшем объеме жидкости.

<sup>б</sup> Этамбутол (желательно в виде диспергируемой таблетки) следует добавлять на интенсивном этапе лечения детей с обширным ТБ, или живущих с ВИЧ, или находящихся в условиях высокой распространенности ВИЧ или устойчивости к изониазиду.

### **5.2.7.3. Таблица доз для сокращенной интенсивной схемы лечения ТБМ**

В [таблице 5.6](#) приведены рекомендованные дозы по весовым диапазонам для 6-месячной интенсивной схемы лечения (6HRZEto) бактериологически подтвержденного или клинически диагностированного ТБМ (в отсутствие подозрений на МЛУ/РУ-ТБ или доказательств такой устойчивости) у детей и подростков с массой тела менее 35 кг. Данные дозы разработаны для того, чтобы минимизировать количество манипуляций с единицами дозирования (разламывание таблеток), дополнение схем монопрепаратами, число весовых диапазонов и количество принимаемых таблеток.

Для лечения детей массой менее 25 кг рекомендуется использовать удобные для применения у детей диспергируемые таблетки, в т. ч. КПФД HR. Для детей массой тела 3–<5 кг принят подход, в рамках которого значение имеют как возраст, так и масса тела, позволяющий учесть факторы развития. Доза пиразинамида, изониазида и рифампицина для детей массой тела 3–<5 кг зависит от того, превышает ли их возраст три месяца.

Для детей с массой тела 25–<35 кг могут использоваться как диспергируемые таблетки, так и соответствующие препараты для взрослых (HR 75/150 мг, Z 400 мг или 500 мг, Eto 250 мг). Если для лечения детей старшего возраста используются препараты для взрослых, то количество таблеток уменьшается. При лечении тяжело больных детей, в т. ч. со сниженным уровнем сознания, удобные для применения у детей диспергируемые препараты можно вводить через назогастральный зонд. Так как НПТ имеют возможность закупать и Z 400 мг, и Z 500 мг, то в [таблице 5.6](#) приведены варианты дозирования для обеих форм выпуска.

Этионамид способен вызывать гепатотоксичность, раздражение желудочно-кишечного тракта и гипотиреоз. Раздражение желудочно-кишечного тракта можно в основном исключить, если принимать этионамид вечером, отдельно от других противотуберкулезных препаратов.

Таблица 5.6. Таблица доз для сокращенной интенсивной схемы лечения ТБМ (6HRZEto)

Весовой диапазон (кг)	Масса тела 3–<35 кг, используются лекарственные формы для детей <sup>а</sup>			Масса тела 25–<35 кг, используются лекарственные формы для взрослых (с таблетками Z 400 мг) <sup>а</sup>			Масса тела 25–<35 кг, используются лекарственные формы для взрослых (с таблетками Z 500 мг) <sup>а</sup>		
	HR 50/75 мг, диспергируемые таблетки <sup>б</sup>	Z 150 мг, диспергируемые таблетки <sup>б</sup>	Ето 125 мг, диспергируемые таблетки <sup>б</sup>	HR 75/150 мг таблетки	Z 400 мг таблетки	Ето 250 мг таблетки	HR 75/150 мг таблетки	Z 500 мг таблетки	Ето 250 мг таблетки
3–<4 <sup>с</sup>	<3 мес 1,5 <sup>б</sup>	≥3 мес 0,5 <sup>б</sup>	<3 мес 0,5 <sup>б</sup>	≥3 мес 1	0,5 <sup>б</sup>				
4–<5 <sup>с</sup>	<3 мес 1,5 <sup>б</sup>	≥3 мес 2	<3 мес 0,5 <sup>б</sup>	≥3 мес 1	0,5 <sup>б</sup>				
5–<6	2,5	1,5 <sup>б</sup>		1					
6–<8	3	2		1					
8–<10	3,5 <sup>б</sup>	2,5 <sup>б</sup>		1,5 <sup>б</sup>					
10–<13	4	3		2					
13–<16	5	3,5 <sup>б</sup>		2					
16–<20	6	4		2,5 <sup>б</sup>					
20–<25	7	5		3					
25–<30	9	6		4		2	4	2	2
30–<32	10	6		4		2	5	2	2
32–<35	10	6		4		3	5	2	2

<sup>а</sup> При лечении детей с массой тела 25–<35 кг для снижения количества принимаемых таблеток могут использоваться лекарственные формы для взрослых.

<sup>б</sup> Если лекарственная форма снабжена риской для удобства деления, то таблетки можно разламывать и принимать доли целиком или диспергировать в воде. Если лекарственная форма не имеет такой риски, то следует диспергировать таблетки в указанном объеме воды, а для приема точной дозы отбирать аликвоту шприцем. Чтобы дать 0,5 таблетки, следует растворить 1 таблетку в 10 мл воды и дать 5 мл раствора.

<sup>с</sup> Для детей массой тела 3–<5 кг используется подход, в рамках которого значение имеют как возраст, так и масса тела. Доза RH и Z для детей массой тела 3–<5 кг зависит от того, превышает ли их возраст три месяца. Так, младенец с массой тела 4,5 кг получит 1,5 таблетки HR 50/75 мг и 0,5 таблетки Z 150 мг, если он младше трех месяцев, но 2 таблетки HR и 1 таблетку Z, если ему исполнилось как минимум три полных месяца.

#### 5.2.7.4. Дозирование препаратов первого ряда у детей старшего возраста и подростков с массой тела более 25 кг (за исключением сокращенной интенсивной схемы лечения ТБМ)

В отношении детей и подростков с массой тела не менее 25 кг необходимо следовать руководствам, в т. ч. рекомендациям относительно дозирования, для взрослых. Таких детей и подростков можно лечить лекарственными формами, предназначенными для взрослых.

Подростки сталкиваются с уникальными трудностями, связанными с давлением сверстников, стигматизацией, сопутствующими заболеваниями, такими как ВИЧ, и могут обладать особенностями поведения, затрудняющими лечение, в т. ч. употреблять алкоголь, табак и другие психоактивные вещества. Лицам в возрасте 10–19 лет требуется доступ к услугам, ориентированным на нужды и интересы подростков, которые, помимо прочего, предусматривают психосоциальную поддержку и в минимальной степени нарушают процесс обучения (5). В разделе 7.4 приводятся дополнительные сведения о подходах к работе с подростками, страдающими ТБ или подверженными риску развития ТБ.

В [таблице 5.7](#) приведены рекомендованные при использовании КПФД для взрослых дозы в разбивке по весовым диапазонам. В ней содержатся данные относительно детей и подростков младше 16 лет и с массой тела не менее 25 кг, получающих лечение по 4-месячной схеме 2HRZ(E)/2HR, а также детей и подростков с массой тела более 25 кг, получающих лечение по 6-месячной схеме 2HRZE/4HR.

**Таблица 5.7. Рекомендованные дозы в зависимости от массы тела детей и подростков с массой тела более 25 кг при использовании КПФД для взрослых (за исключением сокращенной интенсивной схемы лечения ТБМ)**

Весовой диапазон (кг)	Интенсивный этап	
	HRZE 75/150/400/275 мг	HR 75/150 мг
25–<30 <sup>a</sup>	2	2
30–<35	3	3
35–<50	4	4
50–<65	4	4
≥65	5	5

<sup>a</sup> Дозировка указана согласно мнению экспертов.

Подросткам в возрасте 12 лет и старше, которые получают лечение по 4-месячной схеме HRZM, следует назначать дозы, указанные в [таблице 5.8](#) (87).

**Таблица 5.8. Рекомендованные дозы в зависимости от массы тела подростков, получающих лечение по 4-месячной схеме HPZM**

4-месячная схема 2HPMZ/2HPM				
Весовой диапазон (кг)	Интенсивный и поддерживающий этап			Интенсивный и поддерживающий этап
	Изониазид (H)	Рифапентин (P)	Моксифлоксацин (M)	Пиразинамид (Z)
40–<50	300 мг	1200 мг	400 мг	1500–1600 мг <sup>a</sup>
50–<65				1500–1600 мг <sup>a</sup>
≥65				2000 мг

<sup>a</sup> Дозировка зависит от того, какие таблетки Z используются: 400 или 500 мг.

### 5.2.7.5. Дополнительный прием пиридоксина

Детям и подросткам, живущим с ВИЧ, а также страдающим нарушением питания, во время противотуберкулезной терапии рекомендуется назначать пиридоксин (витамин B6) в дозе 0,5–1 мг/кг/сутки. Дети массой до 25 кг получают половину таблетки 25 мг или четверть таблетки 50 мг (6). Препараты пиридоксина назначают для профилактики симптоматического дефицита пиридоксина, который проявляется в виде периферической невропатии, особенно у детей с тяжелым нарушением питания и у детей, живущих с ВИЧ. В случае развития периферической невропатии, характеризующейся болью, жжением или покалыванием в кистях рук или стопах ног, онемением или потерей чувствительности рук и ног, судорогами или подергиваниями мышц дозу пиридоксина можно увеличить до 2–5 мг/кг/сутки.

## 5.2.8. Другие соображения по поводу ведения

### 5.2.8.1. Показания к направлению к специалистам и госпитализации

Всех детей и подростков с тяжелыми формами ТБ (ТБМ, перитонит, перикардит, ТБ почек, позвоночника, костей и суставов либо рассеянный ТБ), а также с подозрением на МЛУ/РУ-ТБ (при наличии контакта с человеком, у которого подтвержден или подозревается МЛУ/РУ-ТБ, а также при наличии диагноза ТБ и отсутствии эффекта противотуберкулезной терапии первого ряда) следует направлять к специалисту для дальнейшего лечения, если возможности для лечения по месту обращения ограничены.

Госпитализировать детей и подростков следует только по клиническим показаниям. Детей и подростков, которым лечение отменяют из-за лекарственной токсичности, при необходимости следует направить для получения помощи в учреждение соответствующего уровня. Детей, поступающих с признаками опасности ИВБДВ, следует направить на немедленную госпитализацию (80).

### **Вставка 5.8. Показания к направлению к специалистам и госпитализации во время обследования на ТБ или прохождения противотуберкулезной терапии**

- тяжелое нарушение питания (на пищевую реабилитацию);
- симптомы тяжелой пневмонии (см. раздел с определениями);
- другие сопутствующие заболевания (например, тяжелая анемия);
- дети или подростки, живущие с ВИЧ (при необходимости – направление на АРТ и профилактическую терапию ко-тримоксазолом (ПТК); госпитализация при наличии тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний);
- социальные или логистические факторы, способные отрицательно повлиять на соблюдение схемы терапии;
- масса тела при рождении менее 4 кг;
- тяжелые нежелательные реакции, в т. ч. гепатотоксичность (см. [раздел 5.2.10.1](#)) (72).

Если после выписки из стационара лечение продолжается в учреждении ПМСП, то важно обеспечить соблюдение доз, рекомендованных специализированным центром, и наладить четкую коммуникацию между стационаром и учреждением ПМСП. Всех пациентов следует зарегистрировать в НПТ либо в стационаре, либо в учреждении ПМСП.

#### **5.2.8.2. Показания к адъювантной терапии**

Кортикостероиды следует использовать в рамках терапии ТБМ и можно использовать для лечения туберкулезного перикардита. Кортикостероиды иногда применяются и при других осложненных формах ТБ (например, при осложнениях нарушения проходимости дыхательных путей туберкулезными лимфатическими узлами; у тяжело больных детей с рассеянным ТБ), однако рекомендации ВОЗ, касающиеся использования кортикостероидов при ВЛТБ, помимо ТБМ и туберкулезного перикардита, отсутствуют (102). Показано, что кортикостероиды повышают выживаемость и снижают заболеваемость у лиц с поздней стадией ТБМ; они рекомендованы всем детям и подросткам с ТБМ (103) (вставка 5.9).

Преднизон может назначаться перорально в дозе 2 мг/кг/сутки с увеличением дозы до 4 мг/кг/сутки у тяжело больных детей и подростков (например, при наличии признаков опасности). Максимальная доза в течение 4 недель составляет 60 мг/сутки (102). Затем дозу следует постепенно снижать в течение 2–4 недель, прежде чем прием препарата можно будет отменить. Альтернативный подход заключается в назначении дексаметазона в дозе 0,3–0,6 мг/кг/сутки при схожей длительности курса и использовании того же метода постепенного снижения дозы (103).



### Вставка 5.9. Рекомендации ВОЗ относительно адъювантной терапии кортикостероидами

Пациентам с ТБМ следует назначать первичную адъювантную терапию кортикостероидами: дексаметазоном или преднизолоном – с постепенным снижением дозы в течение 6–8 недель (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

Пациентам с туберкулезным перикардитом можно назначать первичную адъювантную терапию кортикостероидами (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (3).

## 5.2.9. Нутритивная поддержка

Нарушение питания приводит к ослаблению клеточного иммунитета, что повышает риск развития заболеваний, в т. ч. ТБ. При этом катаболический эффект заболевания ТБ приводит к снижению массы тела и истощению, что, в свою очередь, усугубляет нарушение питания. Таким образом создается замкнутый круг (104). У детей и подростков с заболеванием ТБ часто наблюдается отставание в росте и развитии или снижение массы тела (подходы к диагностике см. в главе 3). Тяжелое нарушение питания сопряжено с повышенной смертностью среди детей, подростков и взрослых с ТБ (105). Ведение ТБ у детей с нарушением питания, включая нутритивную поддержку, освещается в [разделе 7.6](#).

## 5.2.10. Ведение нежелательных реакций на препараты, используемые для лечения лекарственно-чувствительного ТБ

### 5.2.10.1. Гепатотоксичность

У детей и подростков нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты отмечаются гораздо реже, чем у взрослых (6). Наиболее важной нежелательной реакцией является токсическое воздействие на печень (гепатотоксичность), которое способны оказывать изониазид, рифампицин и пиразинамид. Регулярное отслеживание уровня ферментов печени в сыворотке крови не является необходимым, так как его умеренное повышение (до значений, не превышающих пятикратно верхнюю границу нормы) в отсутствие клинических симптомов не является показанием для прекращения противотуберкулезной терапии (106).

Тем не менее при нижеперечисленных симптомах лечащий врач должен безотлагательно провести функциональные пробы печени (как минимум, на аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ) и общий билирубин) и немедленно отменить все потенциально гепатотоксичные препараты (например, изониазид, рифампицин, пиразинамид, ко-тримоксазол) до получения результатов анализов:

- болезненность печени при пальпации;
- гепатомегалия;
- стойкая тошнота, рвота или снижение аппетита;
- желтуха.

Если уровень ферментов печени (АЛТ, АСТ) более чем в пять раз превышает значение верхней границы обычной нормы или более чем в три раза превышает верхнюю границу

нормы при симптомах гепатита, то следует отменить гепатотоксические препараты и наблюдать за динамикой ферментов печени. Ребенку или подростку необходимо пройти полный скрининг на альтернативные причины гепатита и получить дополнительное лечение у специалиста по ведению лекарственной гепатотоксичности. При этом во многих случаях для тщательного наблюдения и лечения потребуются госпитализация, так как функциональные пробы печени нужно будет проводить регулярно после каждой коррекции схемы лечения (106).

В целом, после нормализации функции печени (когда АЛТ и общий билирубин менее чем в два раза превышают верхнюю границу нормы) можно снова назначить в первую очередь этамбутол и рифампицин и повторить функциональные пробы печени через 3–7 дней. При отсутствии ухудшения функциональных проб печени можно возобновить прием изониазида и повторить функциональные пробы печени еще через 3–7 дней. При стабильности функциональных проб печени прием изониазида, рифампицина и этамбутола можно продолжать. Возобновлять прием пиразинамида не следует. Отменив пиразинамид, необходимо проводить терапию изониазидом, рифампицином и этамбутолом в течение девяти месяцев.

При ухудшении функциональных проб печени после возобновления приема рифампицина следует обратиться за консультацией к специалисту по детскому и подростковому ТБ, чтобы изучить возможность назначения щадящей для печени схемы лечения. Если тяжелая гепатотоксичность развивается на поддерживающем этапе, на фоне применения изониазида и рифампицина, то необходима консультация со специалистом по детскому и подростковому ТБ; исключения составляют случаи, когда пациент завершил прием более 80% всех доз – в такой ситуации наиболее оправданным выбором может быть прекращение терапии (106).

Если тяжелые формы ТБ обуславливают необходимость продолжать противотуберкулезную терапию, то возможно назначение щадящей для печени схемы лечения на основе препаратов, не обладающих гепатотоксичностью (например, комбинации этамбутола, циклосерина, линезолида и одного из фторхинолонов). Назначать ее следует только после консультации со специалистом по ведению ЛУ-ТБ у детей и подростков.

#### **5.2.10.2. Периферическая нейропатия**

Изониазид может вызвать симптоматический дефицит пиридоксина (витамина В6), особенно у детей с тяжелым нарушением питания, а также детей, живущих с ВИЧ. Периферическая невропатия характеризуется болью, жжением или покалыванием в кистях рук или стопах ног, онемением или потерей чувствительности рук и ног, судорогами или подергиваниями мышц. У детей младшего возраста это может привести к изменению походки или отказу от ходьбы. Детям с тяжелым нарушением питания, детям, живущим с ВИЧ, и беременным подросткам рекомендовано назначать препараты пиридоксина в дозе 0,5–1 мг/кг/сутки. У пациентов со стойкими симптомами периферической невропатии, вызванной дефицитом пиридоксина, его дозу можно увеличить до 2–5 мг/кг/сутки.

#### **5.2.10.3. Неврит зрительного нерва**

У детей старшего возраста наличие ранних признаков токсического воздействия этамбутола можно проверить с помощью теста на цветовосприятие, позволяющего выявить нарушения в красно-зеленой части спектра (например, таблиц Ишихары). При наличии клинических оснований для опасения можно организовать ранний мониторинг на предмет неврита зрительного нерва. Так как при рекомендованных ВОЗ суточных дозах риск токсического воздействия этамбутола при его применении в течение двух месяцев очень мал, то это лекарственное средство, как указано в рекомендациях ВОЗ, следует использовать в схемах противотуберкулезной терапии у детей всех возрастов (89). Если у пациента диагностирован обусловленный этамбутолом неврит зрительного нерва, то этамбутол следует исключить из схемы лечения.

### 5.2.10.4. Обзор распространенных нежелательных реакций и мер по их ведению

В таблице 5.9 приведен обзор распространенных нежелательных реакций и мер по их ведению.

**Таблица 5.9. Существенные и распространенные нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты по системам организма**

Характер нежелательных реакций в контексте систем организма	Препарат	Нежелательная реакция	Степень тяжести	Частота	Способы ведения	Предупреждения
Дерматологические	Рифампицин	Макулопапулезная сыпь	Легкая – тяжелая	Часто	Антигистаминные средства	Отменить препарат при следующих симптомах:
	Изониазид	Зуд			Гидрокортизон крем	<ul style="list-style-type: none"> <li>• системные симптомы;</li> <li>• лихорадка;</li> <li>• крапивница;</li> <li>• поражение слизистых оболочек;</li> </ul>
	Этамбутол				При неэффективности других мер – преднизолон в низких дозах	<ul style="list-style-type: none"> <li>• образование пузырей на коже;</li> <li>• отечность губ или глаз;</li> <li>• свистящее дыхание или нарушение проходимости дыхательных путей.</li> </ul>
	Пиразинамид					
	Рифампицин	Кратковременные приливы жара	Легкая	Редко	Антигистаминные средства	
	Пиразинамид	Фоточувствительность	Легкая – тяжелая	Часто	Солнцезащитный крем Покрытие открытых участков кожи	
	Рифампицин	Тяжелая крапивница или анафилактическая реакция	Тяжелая	Редко	Направление на оценку возможности повторного назначения или десенсибилизации	Для ведения требуются контролируемые условия и инфраструктура для проведения реанимационных мероприятий
	Изониазид					
	Пиразинамид					
	Этамбутол					

Характер нежелательных реакций в контексте систем организма	Препарат	Нежелательная реакция	Степень тяжести	Частота	Способы ведения	Предупреждения
Системные	Рифампицин	Гиперчувствительность Гриппоподобный синдром	Средняя–тяжелая	При ежедневном приеме – редко	Если препарат применяется пациентом на ежедневный прием Обычно развивается через несколько месяцев терапии	В других, более тяжелых случаях гиперчувствительности (не ограничивающихся гриппоподобными симптомами) может потребоваться отмена рифампицина
Гематологические	Изониазид Рифампицин	Подавление функции костного мозга, что может привести к снижению уровня гемоглобина и уменьшению количества тромбоцитов и лейкоцитов	Легкая – тяжелая	Редко	Рассмотреть возможность отмены при тяжелой анемии, лейкопении или тромбоцитопении, усугубляющихся на фоне лечения	У детей с ТБ клеточные линии с подавленной функцией могут иметься до начала лечения, вне связи с воздействием лекарственных средств
Нейротоксичность	Изониазид	Периферическая нейропатия	Легкая – тяжелая	Распространена у детей с тяжелым нарушением питания и детей, живущих с ВИЧ В иных случаях редка	Проверить на нарушение электролитного баланса, скорректировать его Оценить возможность воздействия других лекарств Оценить дозу пиридоксина, при необходимости увеличить Пробное назначение малых доз нестероидных противовоспалительных средств или ацетаминофена	После отмены изониазида обычно наступает облегчение вызванной им периферической невропатии. Отслеживать рефлексы конечностей и походку у всех младенцев и детей

Характер нежелательных реакций в контексте систем организма	Препарат	Нежелательная реакция	Степень тяжести	Частота	Способы ведения	Предупреждения
Со стороны органов зрения	Этамбутол Изониазид	Невропатия зрительного нерва Неврит	Тяжелая	У детей – очень редко	При возникновении опасений по поводу снижения остроты зрения или цветоразличения на фоне лечения направить к профильному специалисту	У детей старшего возраста – оценить остроту зрения и цветовосприятие до начала лечения У младенцев – наблюдать фиксацию взгляда и слежение за движущимся предметом
Со стороны печени	Изониазид Рифампицин Пиразинамид	Гепатит Тошнота без явных причин Желтухе может предшествовать снижение аппетита и рвота	Легкая – тяжелая	У большинства детей – редко, но чаще у детей, живущих с ВИЧ	Отменить при превышении верхней границы обычной нормы более чем в 5 раз или верхней границы нормы при симптомах гепатита – более чем в 3 раза, прием препаратов возобновлять поэтапно Тщательно наблюдать при превышении верхней границы обычной нормы менее чем в 5 раз или верхней границы нормы при симптомах гепатита менее чем в 3 раза.	Рифампицин наиболее часто вызывает картину холестаза Изониазид и пиразинамид наиболее часто приводят к отдельным эпизодам повышения АЛТ/АСТ

Адаптировано по материалам публикации Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide For Clinicians, Third Edition: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016.

## 5.2.11. Приверженность лечению

Детей и подростков с ТБ, их родителей, других членов семьи и прочих осуществляющих уход лиц необходимо просвещать о ТБ и важности полного прохождения курса терапии. Для успешного лечения, особенно детей младшего возраста, необходима поддержка их родителей, ближайших родственников и осуществляющих уход лиц. Во многих ситуациях МР могут наблюдать за детьми и подростками или давать им препараты. Если для пациента или его семьи это неудобно, то на помощь может прийти обученный член местного сообщества или ОМР (желательно не являющийся родителем или ближайшим родственником ребенка) (107). Так как для подростков приверженность лечению (соблюдение требований терапии) сопряжено с особыми сложностями, то им могут быть полезны специальные меры, разработанные с учетом особенностей данной возрастной группы (см. [раздел 7.4](#)).

Сокращенные 4-месячные схемы лечения позволяют снизить требуемое количество посещений лечебно-профилактических учреждений, поэтому они могут способствовать соблюдению требований терапии. Детям и подросткам помощь в связи с ТБ должна оказываться бесплатно. Чтобы облегчить прием лекарственных средств и упростить соблюдение требований терапии, следует использовать удобные для применения детей КПФД (100).

Дети и подростки могут терять мотивацию к соблюдению схемы терапии в течение всего курса лечения, особенно если на фоне терапии у них быстро наступает улучшение. У большинства детей с ТБ признаки улучшения начинают появляться через 2–4 недели противотуберкулезной терапии. Для того, чтобы ребенок или подросток продолжал лечение согласно врачебным предписаниям, даже если его самочувствие улучшается, он должен хорошо понимать причины, которыми обусловлена продолжительность курса лечения. Для этого важно применять подход, ориентированный на интересы и нужды пациента и членов его семьи, и продолжать информационно-разъяснительную работу с осуществляющими уход лицами, членами семьи, а также самим ребенком или подростком ([вставка 5.10](#)) (6).

### Вставка 5.10. Важные тезисы для помощников в лечении детей и подростков с ТБ

- Проведите просветительское занятие со взрослым, который будет поддерживать ребенка или подростка и обеспечивать приверженность лечению. На этом занятии необходимо рассказать о заболевании ТБ, лекарственных средствах, дозах и используемых препаратах, а также нежелательных реакциях.
- Попросите этого взрослого предоставить обратную связь, чтобы убедиться, что он все понял.
- Предоставьте этому взрослому сведения о побочных эффектах и о том, как следует действовать при их появлении.
- Покажите этому взрослому, как заполнять карточку лечения (если она выдается), проверяйте карточку со взрослым и ребенком при каждом посещении, обсуждайте соблюдение требований терапии и побочные эффекты.
- Чтобы обеспечить успешность последующего наблюдения, изучите потребность в помощи с транспортировкой или в нутритивной поддержке и предоставьте необходимые ресурсы при их наличии.
- Сделайте процесс лечения подростков интересным для них самих (см. [раздел 7.4](#)).

## 5.2.12. Последующее наблюдение за детьми и подростками, получающими противотуберкулезную терапию, и мониторинг их состояния

Все дети и подростки, приступившие к противотуберкулезной терапии, должны проходить обследования в рамках мониторинга как минимум со следующей периодичностью.

- ВИЧ-отрицательные дети и подростки: через 2 и 4 недели после начала лечения, в конце интенсивного этапа (через 2 месяца), затем каждые 2 месяца до завершения терапии через 4 или 6 месяцев после ее начала (в зависимости от применяемой схемы).
- Дети и подростки, живущие с ВИЧ: через 2 и 4 недели после начала лечения, затем каждый месяц до завершения терапии через 4 или 6 месяцев после ее начала (в зависимости от применяемой схемы). Детей на поздней стадии ВИЧ-инфекции следует наблюдать чаще, согласно действующим рекомендациям по оказанию помощи на поздней стадии ВИЧ-инфекции (78).
- Требования к клиническому мониторингу при сокращенной и 6-месячной схеме лечения совпадают. Результаты лечения определяются по его завершении через четыре месяца в случае сокращенной схемы и через шесть – в случае стандартной. В определении успешного завершения курса терапии учитывается то, что в сокращенной схеме количество доз снижено.

Процесс мониторинга должен включать в себя как минимум следующие действия.

- Оценка на предмет устранения или сохранения симптомов ТБ, симптомов побочных эффектов лекарственных средств и иных симптомов.
- Измерение массы тела – дозу следует корректировать с учетом набора массы.
- Оценка соблюдения требований терапии – анализ карточки лечения и ее обсуждение с пациентом, осуществляющими уход лицами и другими помощниками в лечении.
- Образцы мокроты могут отбираться на повторную микроскопию мазка через 2 месяца после начала лечения и по его окончании у любого ребенка, у которого на момент постановки диагноза имелся положительный результат анализа Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra, мазка или посева, если в месте лечения имеются возможности по проведению такого анализа. При этом более ценными признаками успешности или неэффективности лечения являются облегчение симптомов и набор массы тела (72). При положительном результате повторного анализа мазка необходимо провести дополнительные исследования, чтобы изучить случай на лекарственную устойчивость (Xpert MTB/RIF или Ultra, посев на ТБ и ТЛЧ либо молекулярные тесты на лекарственную устойчивость) и иные причины низкой эффективности лечения (см. вставку 5.12). Детям, не способным откашливать мокроту, повторно сдавать образец по окончании лечения не требуется, если собранный через 2 месяца терапии образец показал отрицательный результат.
- Детям с неподтвержденным ТБ повторный отбор образца через 2 месяца показан только при недостаточной клинической эффективности и отсутствии облегчения симптомов и улучшения нутритивного статуса.
- При высокой эффективности противотуберкулезной терапии повторная РОГК не требуется. Рентгенологические проявления эффекта лечения у детей часто появляются медленно, а рентгенологические аномалии могут сохраняться и по окончании лечения (6), однако это не означает отсутствия эффекта лечения.

### Вставка 5.11. Посещение школы

- У большинства детей младшего возраста с ТБ форма заболевания не является контагиозной. При условии лечения они могут возвращаться в детский сад или школу, как только почувствуют себя лучше.
- Другим детям и подросткам, а также детям младшего возраста с положительными бактериологическими тестами, не следует посещать школу, пока они контагиозны.
- Через две недели после начала противотуберкулезной терапии при соблюдении ее схемы и улучшении клинического состояния большинство детей и подростков с ТБ уже не контагиозны, поэтому могут возвращаться в школу и прекратить ношение масок для профилактики распространения ТБ.

#### 5.2.12.1. Наблюдение после завершения терапии

Всем пациентам и осуществляющим уход лицам следует рекомендовать снова обратиться в амбулаторию, если после успешного завершения терапии у ребенка или подростка вновь появились симптомы ТБ. У детей и подростков возможен рецидив заболевания ТБ или реинфекция. После успешного завершения 6-месячного курса лечения лекарственно-чувствительного ТБ детям и подросткам плановое клиническое наблюдение не требуется. В случае лечения детей и подростков по 4-месячной схеме через 6 месяцев можно назначить повторный прием или провести опрос по телефону, чтобы определить, не наступил ли рецидив клинических симптомов (87).

#### 5.2.12.2. Прерывание терапии

Прерывание терапии лекарственно-чувствительного ТБ требует принятия тщательно продуманных мер. При этом следует учитывать продолжительность прерывания, срок терапии, на котором происходит прерывание, а также бактериологический статус ребенка или подростка до и после прерывания. Таблица 5.10 представляет собой адаптированную версию действующих рекомендаций научного медицинского сообщества относительно мероприятий в связи с прерыванием терапии (109).

**Таблица 5.10. Меры, принимаемые в связи с прерыванием лечения лекарственно-чувствительного ТБ у детей и подростков**

Этап лечения на момент прерывания	Характеристики прерывания	Меры (приемы ведения)
<b>Интенсивный этап</b>		
Интенсивный этап: относится к 4- и 6-месячным схемам	Прерывание <14 дней	Продолжать лечение и завершить прием всех доз интенсивного этапа
	Прерывание ≥14 дней	Начать интенсивный этап заново
<b>Поддерживающий этап (4-месячная схема 2HRZ(E)/2HR)</b>		
Поддерживающий этап (4-месячная схема)	Завершен прием ≥80% доз в течение 8 недель	Продолжать лечение не требуется



Поддерживающий этап (4-месячная схема)	Завершен прием <80% доз, суммарная длительность прерывания <1 мес.	Завершить прием оставшихся доз, предусмотренных схемой лечения
Поддерживающий этап (4-месячная схема)	Завершен прием <80% доз, суммарная длительность прерывания >1 мес	Повторить лечение с начала интенсивного этапа
<b>Поддерживающий этап (6-месячная схема 2HRZE/4HR)</b>		
Поддерживающий этап (6-месячная схема), на момент начала бактериологически отрицательный	Завершен прием ≥80% доз в течение 16 недель	Продолжать лечение не требуется
Поддерживающий этап (6-месячная схема), на момент начала бактериологически положительный	Завершен прием ≥80% доз в течение 16 недель	Завершить прием оставшихся доз лечения При суммарной продолжительности прерывания >2 мес. Опирается на клиническую оценку
Поддерживающий этап (6-месячная схема)	Завершен прием <80% доз, суммарная длительность прерывания <2 мес.	Завершить прием оставшихся доз лечения
Поддерживающий этап (6-месячная схема)	Завершен прием <80% доз, суммарная длительность прерывания ≥2 мес.	Повторить лечение с начала интенсивного этапа, особенно если дозы были пропущены поряд

Если во время перерыва в лечении симптомы ТБ появляются вновь, то необходимо еще раз провести ребенку или подростку молекулярный экспресс-тест и/или посев/ТЛЧ, чтобы оценить наличие лекарственной устойчивости.

### 5.2.12.3. Неэффективность лечения

Неэффективность лечения определяется как необходимость досрочно прекратить лечение или окончательно изменить схему лечения или стратегию лечения. К причинам такого изменения относится отсутствие клинического или бактериологического эффекта, нежелательные реакции на лекарственные средства, а также признаки устойчивости к препаратам, используемым в данной схеме лечения (108).

Вероятность неэффективности лечения необходимо иметь в виду при противотуберкулезной терапии детей и подростков в следующих случаях (72):

- отсутствие облегчения симптомов или ухудшение симптомов;
- продолжающееся снижение массы тела;
- положительный результат мазка при повторном обследовании через два месяца после начала лечения (для детей и подростков, у которых диагноз подтвержден бактериологическими методами).

Во вставке 5.12 приведены важные вопросы, которые следует обдумать, если на фоне противотуберкулезной терапии у ребенка или подростка не наблюдается эффекта либо ухудшается состояние.

### **Вставка 5.12. Вопросы, которыми следует задаться при отсутствии эффекта лечения или ухудшении состояния детей и подростков на фоне противотуберкулезной терапии**

- Верно ли выбрана доза?
- Принимает ли ребенок или подросток препараты согласно схеме (соблюдает ли он требования терапии)?
- Есть ли вероятность того, что у этого ребенка или подростка препарат плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте?
- Проявляется ли у ребенка или подростка токсическое действие препарата?
- Имеется ли у ребенка или подростка ВИЧ-инфекция? Если да, не развился ли у ребенка или подростка ВСВИ или другие оппортунистические инфекции?
- Не страдает ли ребенок или подросток тяжелым нарушением питания, и правильно ли проводится ведение ТОНП?
- Есть ли основания подозревать ЛУ-ТБ (наличие ЛУ-ТБ или неэффективность терапии у индексного пациента)?
- Имеются ли причины, которые могли бы спровоцировать какое-либо заболевание помимо ТБ или в дополнение к нему?

Часто причиной неэффективности лечения становится несоблюдение требований терапии. Кроме того, неэффективность лечения указывает на вероятность РУ/МЛУ-ТБ и обуславливает необходимость тщательного обследования, в том числе с проведением дополнительных диагностических исследований. Кроме того, она может чаще встречаться у детей и подростков, живущих с ВИЧ (79).

#### **5.2.12.4. Дети и подростки, которым необходимо повторное лечение по поводу ТБ**

##### **Вставка 5.13. Рекомендации ВОЗ относительно схем повторного лечения**

Пациентам, которым необходимо повторное лечение ТБ, теперь не следует назначать схему категории II<sup>a</sup>, а для выбора схемы лечения следует провести ТЛЧ (утверждение на основе положительного опыта).

<sup>a</sup> Схема категории II – это схема, ранее рекомендованная ВОЗ для лиц с ТБ, которым требуется повторное лечение из-за прерывания терапии или рецидива заболевания (2HRZES/1HRZE/5HRE).

Источник: WHO consolidated guidelines on tuberculosis – Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (3).

Детей и подростков, соответствующих критериям получения повторного лечения из-за возникновения симптомов ТБ вследствие рецидива или реинфекции или из-за необходимости в повторении курса терапии вследствие прерывания лечения, следует направлять на молекулярный экспресс-тест для определения как минимум устойчивости к рифампицину, а желательно – и устойчивости к изониазиду, особенно если лечение было завершено не более 6–12 месяцев назад.

Если устойчивость не подтверждена, курс лечения можно повторить исходя из характеристики лекарственной устойчивости. При наличии устойчивости к рифампицину следует назначить схему лечения МЛУ/РУ-ТБ, соответствующую рекомендациям ВОЗ.

В случае прерывания лечения у детей и подростков следует принять меры в отношении причин прерывания – в частности, исчерпания запасов лекарств, нежелательных реакций или потребности в дополнительном просвещении родителей или поставщиков медицинских услуг.

Детям и подросткам, ранее получавшим лечение по поводу неподтвержденного ТБ, повторное лечение неподтвержденного ТБ без направления в учреждение, специализирующееся на ведении детского ТБ и оказании медико-санитарной помощи детям, назначать не следует.

#### **5.2.12.5. Ведение отчетности о противотуберкулезной терапии детей и подростков**

После того, как врач принял решение о лечении ребенка по результатам бактериологического тестирования или на основании алгоритма принятия решений относительно лечения, этого ребенка следует зарегистрировать в НПТ. Такой порядок действий должны соблюдать сотрудники всех служб и программ, силами которых проводится диагностика ТБ у детей и подростков, включая не входящие в НПТ государственные службы, а также негосударственные учреждения и практикующих специалистов. Недоучет детей и подростков, у которых диагностирован ТБ, в этих секторах является одной из причин высокой доли незарегистрированных детей и подростков с ТБ. Регистрировать следует также случаи детей и подростков, которые получили диагноз ТБ в стационаре, но умерли до начала лечения и до выписки (5).

Рекомендуется на местном уровне отслеживать сбор образцов каждого типа, проведение диагностических анализов, получение результатов и постановку клинических диагнозов с помощью реестра противотуберкулезной лаборатории (или аналога). В странах, где имеются системы электронной регистрации отдельных случаев, в НПТ следует регистрировать всех детей и подростков, получающих противотуберкулезную терапию, указывая их принадлежность к одной из возрастных категорий (0–4, 5–9, 10–14 и 15–19 лет).

- Указывайте диагностическую категорию, схему лечения и дату начала лечения в карте контроля физического развития ребенка, карте противотуберкулезной терапии и реестре больных ТБ отделения.
- Фиксируйте массу тела ребенка в карте контроля физического развития и карте лечения ТБ при каждом посещении (масса тела важна для отслеживания эффекта лечения и корректировки дозы).
- Вносите результаты лечения всех детей и подростков в реестр больных ТБ и в НПТ.
- Категории исходов для детей и подростков совпадают с таковыми для взрослых (108). Следует отметить, что критерии «излечения» выполняются лишь для немногих детей младшего возраста, так как в этой возрастной группе бактериологически подтвержденный ТБ менее вероятен. Кроме того, в отсутствие иных показателей низкой эффективности лечения повторное тестирование детей, неспособных откашливать мокроту, для подтверждения бактериологического эффекта после обследования на второй месяц лечения в большинстве случаев не требуется.

### Ключевые тезисы

- Принципы противотуберкулезной терапии для детей и подростков совпадают с таковыми для взрослых.
- Детям и подросткам в возрасте от трех месяцев до 16 лет с нетяжелым лекарственно-чувствительным ТБ рекомендуется назначать 4-месячную схему лечения (2HRZ(E)/2HR).
- У подростков в возрасте 12 лет и старше 4-месячную схему лечения (2HPMZ/2HMP) можно использовать вне зависимости от тяжести заболевания ЛТБ.
- Детям с ТБМ в качестве альтернативы стандартной 12-месячной схеме лечения (2HRZE/10HR) может быть назначена 6-месячная интенсивная схема (6HRZEto).
- Детям с массой тела менее 25 кг следует назначать удобные для применения у детей КПФД в виде таблеток.
- На фоне противотуберкулезной терапии масса тела детей увеличивается, в этой связи по мере продолжения лечения дозу препаратов следует соответствующим образом корректировать.
- Для детей всех возрастов, включая детей старшего возраста и подростков, осуществляющие уход лица должны рассматриваться как помощники в лечении.
- Следует подчеркивать важность приверженности лечению на протяжении всего курса и регулярно напоминать о ней.
- Почти все дети и подростки обычно хорошо переносят противотуберкулезные препараты. Побочные эффекты встречаются нечасто. Наиболее значительной нежелательной реакцией является гепатотоксичность, поэтому у соответствующих пациентов следует отслеживать ее симптомы.
- Рекомендованные дозы этамбутола являются безопасными для детей.
- Всех детей и подростков, у которых диагностирован ТБ (вне зависимости от места постановки диагноза и от получаемого ими лечения), следует зарегистрировать в НПТ и внести в соответствующую статистику.

## 5.3. Лечение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину у детей и подростков

В данном разделе описан практический подход к лечению детей с РУ-ТБ и МЛУ-ТБ (устойчивым как к рифампицину, так и к изониазиду). Ниже обсуждаются вопросы выявления детей, нуждающихся в лечении по поводу МЛУ/РУ-ТБ, выбора наиболее рациональной схемы лечения, мониторинга, а также другие практические аспекты, связанные с лечением.

### 5.3.1. Выявление детей, нуждающихся в лечении по поводу ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину

Согласно данным, полученных путем статистического моделирования, заболевание МЛУ-ТБ ежегодно возникает у 25–32 тыс. детей и подростков младше 15 лет (110). Лечение детей с МЛУ/РУ-ТБ является эффективным: благоприятные исходы наблюдаются в 78% случаев (111), а в некоторых когортах – более чем в 90% (112). Несмотря на подобную эффективность терапии, диагноз МЛУ/Р-ТБ и соответствующее лечение ежегодно получают относительно небольшое количество детей: за 2018–2020 гг. лечение начали лишь 12 220 детей (11% от целевого ориентира, установленного на заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций, равного 115 тыс.) (1, 9). Большинство летальных исходов среди детей с ТБ приходится на тех, кто не получает лечение (17). Таким образом, крайне важно обеспечить своевременное и качественное выявление, диагностику и лечение МЛУ/РУ-ТБ у детей и подростков.

Для быстрой диагностики детей с МЛУ/РУ-ТБ и для безотлагательного начала лечения необходимо проводить расследование контактов и скрининг детей и подростков, контактировавших с контагиозными исходными случаями МЛУ/РУ-ТБ (113). Обследование детей, контактировавших с больными МЛУ/РУ-ТБ, и диагностика ЛУ-ТБ у детей и подростков обсуждаются в [главе 4](#).

Детей с клинически диагностированным или бактериологически подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ следует лечить согласно рекомендованной ВОЗ схеме. Бактериологическое подтверждение МЛУ/РУ-ТБ осуществляется путем выявления молекулярными или культуральными методами *M. tuberculosis* в образце, отобранном у ребенка или подростка, а также демонстрации устойчивости как минимум к рифампицину с помощью генотипического или фенотипического ТЛЧ. Лечение детей с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ следует выбирать исходя из результатов ТЛЧ полученного у них изолята (при его наличии).

Клинический диагноз МЛУ/РУ-ТБ может быть поставлен на основании клинического диагноза ТБ (заболевание ТБ без подтверждения бактериологическими методами) и либо контакта с уже зарегистрированным случаем МЛУ/Р-ТБ, либо факта наличия иных факторов риска развития МЛУ/РУ-ТБ (ребенок ранее проходил лечение по поводу ТБ или контактировал с источником инфекции, который умер от ТБ или у которого противотуберкулезная терапия оказалась неэффективной). Совпадение штаммов у детей и соответствующих взрослых – источников инфекции для чувствительности к изониазиду и рифампицину составляет приблизительно 83%; таким образом, картина устойчивости ТБ у ребенка чаще всего будет совпадать с таковой у наиболее вероятного источника инфекции (83). Поэтому детям, у которых клинически диагностируется МЛУ/РУ-ТБ, лечение МЛУ/РУ-ТБ следует назначать незамедлительно, одновременно принимая все возможные меры для подтверждения диагноза бактериологическими методами. Лечение детей и подростков с клинически диагностированным МЛУ/РУ-ТБ следует проводить с опорой на результаты ТЛЧ и анамнез применения противотуберкулезных препаратов наиболее вероятным источником МЛУ/РУ-ТБ.

Если впоследствии посев образца, отобранного у ребенка или подростка, дает положительный результат на *M. tuberculosis* и МЛУ/РУ-ТБ, то лечение следует проводить исходя из результатов ТЛЧ полученного у него изолята. Если ребенку или подростку назначено лечение по поводу клинически диагностированного МЛУ/РУ-ТБ, а посев впоследствии показывает наличие у него лекарственно-чувствительного ТБ, то лечение можно заменить на схему для лекарственно-чувствительного ТБ; предполагается, что такие случаи будут редки. Если у ребенка или подростка с клинически диагностированным МЛУ/РУ-ТБ посев дает отрицательный результат, то назначенный изначально курс терапии второго ряда необходимо завершить полностью; прекращать лечение или переходить на схему для лекарственно-чувствительного ТБ не следует.

Крайне важным для снижения риска неблагоприятных исходов является усовершенствование процедуры выявления случаев, особенно в отношении детей младшего возраста с МЛУ/РУ-ТБ.

## 5.3.2. Схемы лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину у детей и подростков

### 5.3.2.1. Обзор схем лечения и описание методологии их выбора

В данном разделе обсуждается стандартизованная сокращенная полностью пероральная содержащая бедаквилин схема лечения и индивидуальные схемы для детей и подростков, не соответствующих критериям получения сокращенной полностью пероральной содержащей бедаквилин схемы. Кроме того, здесь освещены другие важные аспекты, в т. ч. касающиеся лечения ВЛТБ и сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, а также доз и форм выпуска препаратов.

При планировании схемы лечения следует тщательно учитывать риски и преимущества, которые несет в себе применение каждого из составляющих ее препаратов. Ни один из выпускаемых противотуберкулезных препаратов не противопоказан детям. Такие препараты обычно хорошо переносятся, но существует и ряд исключений: инъекционные препараты (аминогликозиды) вызывают потерю слуха, которую у детей младшего возраста может быть сложно отследить. Это может приводить к тяжелейшим последствиям для развития интеллекта и речи, образования и социализации (111, 112, 114, 115).

Когда принимается решение о лечении ребенка по поводу МЛУ/РУ-ТБ, выбор делается из двух основных схем терапии. Согласно актуальным рекомендациям ВОЗ, при лечении людей с МЛУ/РУ-ТБ приоритет следует отдавать стандартизованной сокращенной полностью пероральной содержащей бедаквилин схеме. Для тех, кто не удовлетворяет критериям получения этой схемы, следует спланировать индивидуальную длительную схему, состоящую из лекарственных средств групп приоритета А, В и С. Актуальные группы лекарственных средств ВОЗ приведены в [таблице 5.11](#).

**Таблица 5.11. Группы лекарственных средств ВОЗ**

Группа	Препарат	Сокращение
А	Левифлоксацин или моксифлоксацин	Lfx или Mfx (или M)
	Бедаквилин	Bdq (или B)
	Линезолид	Lzd (или L)
В	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин или теризидон	Cs или Trd

С	Этамбутол	E
	Деламанид	Dlm
	Пиразинамид	Z
	Имипенем-циластатин в сочетании с клавулиновой кислотой (амоксиклав)	lpm-Cln
	Меропенем в сочетании с клавулиновой кислотой (амоксиклав)	Mpm
	Амикацин или стрептомицин <sup>a</sup>	Am или S
	Этионамид или протионамид	Eto или Pto
	Пара-аминосалициловая кислота	PAS

<sup>a</sup> Амикацин и стрептомицин можно использовать только для лечения подростков старше 18 лет и лишь в том случае, если чувствительность к этим препаратам подтверждена результатами ТЛЧ, и существует возможность обеспечить высококачественный аудиометрический контроль потери слуха. Рассмотреть возможность применения стрептомицина можно только в случае невозможности использования амикацина (т. е. когда препарат недоступен, или задокументирована устойчивость к нему) или в случае подтверждения чувствительности к нему с помощью ТЛЧ (т. е. когда устойчивость к стрептомицину не обнаруживается с помощью молекулярных LPA второго ряда, и возникает потребность в фенотипическом ТЛЧ). Канамицин и капреомицин больше не рекомендуются для использования в схемах лечения МЛУ-ТБ.

Группа по разработке рекомендаций созыва 2021 г. рассмотрела фактические данные (в основном данные о фармакокинетике и безопасности) по использованию бедаквилина для лечения детей младше 6 лет и деламанида – для лечения детей младше 3 лет. Новые рекомендации позволяют расширить возрастной диапазон показаний как для бедаквилина (в рамках сокращенных и длительных схем), так и для деламанида (в рамках длительных схем) на детей всех возрастов. Пользуясь ими, врачи теперь могут составлять схемы лечения с применением исключительно пероральных препаратов для всех детей с МЛУ/РУ-ТБ.

Рекомендации ВОЗ относительно лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей и подростков приведены во вставке 5.14.

## Вставка 5.14. Рекомендации ВОЗ относительно лечения детей и подростков с ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину

### Применение бедаквилина для лечения детей

У детей младше шести лет с МЛУ/РУ-ТБ может использоваться полностью пероральная содержащая бедаквилин схема лечения (*новое: условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Эта рекомендация относится к актуальным рекомендациям ВОЗ относительно сокращенных и длительных схем, содержащих бедаквилин, и дополняет их.

- Сокращенная полностью пероральная содержащая бедаквилин схема продолжительностью 9–12 месяцев рекомендована для лечения соответствующих критериям пациентов с подтвержденным ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), которые не получали лечения использующимися в этой схеме противотуберкулезными средствами второго ряда в течение более 1 месяца, при условии исключения устойчивости к фторхинолонам (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).
- Бедаквилин следует включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*).
- Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Таким образом, бедаквилин может использоваться для лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей любого возраста. В настоящее время бедаквилин является компонентом стандартизированной полностью пероральной сокращенной схемы и относится к лекарственным средствам группы А для индивидуальных длительных схем.

### Применение деламамиды для лечения детей

Для лечения детей младше трех лет с МЛУ/РУ-ТБ может использоваться деламамид в рамках длительных схем (*новое: условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Эта рекомендация дополняет актуальные рекомендации ВОЗ относительно длительных схем, содержащих деламамид:

- деламамид можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте 3 лет и старше (*условная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*).

Таким образом, деламамид может использоваться для лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей любого возраста. В настоящее время деламамид относится к лекарственным средствам группы С для индивидуальных длительных схем.



## **Длительные (индивидуальные) схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ**

При составлении длительной схемы для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в нее следует включать все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами после потенциального прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один или два препарата группы А, то в схему необходимо включить оба препарата группы В. Если схему не удастся составить только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Канамицин и капреомицин не рекомендуется включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Левифлоксацин или моксифлоксацин следует включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*).

Линезолид следует включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*).

Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Этамбутол можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Пиразинамид можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Амикацин можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте **18 лет и старше** при условии подтверждения чувствительности к нему и принятия достаточных мер для отслеживания нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при тех же условиях (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Этионамид или протионамид можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить схему из более предпочтительных препаратов (*условная рекомендация против применения, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Пара-аминосалициловую кислоту можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить схему из более предпочтительных препаратов (*условная рекомендация против применения, очень низкая уверенность в оценках эффекта*).

Клавулановую кислоту не следует включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ <sup>а</sup> (*настоятельная рекомендация против применения, низкая уверенность в оценках эффекта*).

<sup>a</sup> Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в лекарственных формах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным действующим веществом противотуберкулезного свойства и не должен использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

Источники: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (3); Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (116).

### **5.3.2.2. Сокращенная полностью пероральная содержащая бедаквилин схема для лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину у детей**

Стандартизованная сокращенная полностью пероральная содержащая бедаквилин схема может использоваться для лечения детей любого возраста в рамках программного подхода<sup>17</sup>. Критерии получения этой схемы у детей с подтвержденным МЛУ/ПУ-ТБ совпадают с таковыми для подростков и взрослых:

- отсутствие устойчивости к фторхинолонам;
- отсутствие в анамнезе приема лекарственных средств второго ряда, используемых в данной схеме, в течение более одного месяца (или подтверждение чувствительности к таким препаратам второго ряда);
- отсутствие тяжелых форм ВЛТБ (любых, кроме периферической лимфаденопатии);
- отсутствие обширного заболевания ТБ (с кавернами или двусторонним поражением по данным РОГК);
- наличие мутаций как в промоторе inhA, так и в гене katG по данным LPA первого ряда (MTBDRplus) у ребенка или подростка или наиболее вероятного источника инфекции: это указывает на неэффективность тиамидов и высоких доз изониазида.

В отношении детей, у которых диагностирована только устойчивость к рифампицину, а дополнительные ТЛЧ не проводились (например, при постановке диагноза по результатам тестирования образца стула с помощью Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra без дополнительного ТЛЧ на образцах из дыхательных путей), можно, на усмотрение лечащего врача, осуществлять терапию по имеющимся содержащим бедаквилин схемам.

Стандартизованная сокращенная полностью пероральная содержащая бедаквилин схема<sup>18</sup> кратко записывается следующим образом:

4–6 Bdq (6) – Lfx – Cfz – Z – E – H<sup>h</sup> – Eto/5 Lfx – Cfz – Z – E

Данная схема подробно описана на [рис. 5.2](#).

<sup>17</sup> Новые фактические данные относительно сокращенных полностью пероральных содержащих бедаквилин схем будут проанализированы группой по разработке рекомендаций, созыв которой ВОЗ планирует провести в 2022 г.; таким образом, данная рекомендация скоро будет пересмотрена.

<sup>18</sup> В мае 2022 г. ВОЗ опубликовала оперативное сообщение, в котором была представлена информация о планируемых обновлениях схем лечения МЛУ/ПУ-ТБ, в т. ч. об альтернативной 9-месячной полностью пероральной содержащей бедаквилин схеме, где вместо этионамида применяется линезолид. См. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1420701/retrieve>).

**Рисунок 5.2. Противотуберкулезные средства и продолжительность лечения по стандартизованной сокращенной полностью пероральной содержащей бедаквилин схеме**

Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Бедаквилин	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый					
Высокие дозы изониазида	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий					
Этионамид/	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий					
Протионамид	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий
Левифлоксацин	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий
Клофазимин	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий
Пиразинамид	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий
Этамбутол	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Оранжевый	Синий	Синий

■ Оранжевый = стандартизованный курс лечения МЛУ/РУ-ТБ.

■ Синий = дополнительные месяцы, добавляемые в случае сохранения положительного результата мазка/посева по прошествии четырех месяцев терапии.

Лекарственные средства, используемые в стандартизованной полностью пероральной содержащей бедаквилин схеме, уже долгие годы применяются в составе схем лечения МЛУ/РУ-ТБ у взрослых и детей, за исключением бедаквилина, который впервые был рекомендован для взрослых в 2016 г., а для детей старше 6 лет – в 2019 г. Нежелательные реакции на этот препарат были подробно описаны (116), а дозы – установлены (см. приложение 6). Дозы бедаквилина для детей и подростков 0–17 лет недавно были уточнены. Для детей младше шести лет рекомендации относительно доз являются временными, так как они определялись на основании ограниченного объема данных, а исследования бедаквилина на детях до сих пор не завершены.

Детям, получающим лечение по стандартизованной полностью пероральной содержащей бедаквилин схеме, ее можно заменить на схему поддерживающего этапа, если через четыре месяца терапии удастся получить образец, мазок или посев которого дает отрицательный результат.

Если через четыре месяца после начала терапии мазок или посев дает положительный результат, то начальный этап следует продлевать, пока мазок или посев не станут отрицательными (до максимальной длительности, равной шести месяцам).

Если бактериологического подтверждения получено не было, или же если ребенок не может предоставить образец, но демонстрирует хорошее клиническое состояние, облегчение симптомов и увеличение массы тела, то через четыре месяца лечение можно заменить на схему поддерживающего этапа (прием бедаквилина следует продолжать до шести месяцев).

Детей, у которых возникает потребность в продлении начального этапа, сохраняются положительные результаты мазка или посева либо через шесть месяцев состояние ухудшается, следует перевести на индивидуальную схему терапии. Прежде чем изменять состав схемы, важно отобрать образцы для последующего наблюдения, однако дожидаться окончания их исследования не следует. В дальнейшем результаты анализов следует рассмотреть, а лечение, при необходимости, скорректировать.

Эта схема требует приема относительно большого количества таблеток, особенно в первые 4–6 месяцев, что для детей младшего возраста может быть сложно даже при использовании диспергируемых лекарственных форм. Для того, чтобы стимулировать прием лекарств, важно оказывать пациенту помощь в лечении.

### **5.3.2.3. Длительные индивидуальные схемы для детей с ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, не соответствующих критериям получения стандартизированной полностью пероральной содержащей бедаквилин схемы**

К детям, не соответствующим критериям получения стандартизированной полностью пероральной содержащей бедаквилин схемы, относятся те из них, у кого: заболевание не было подтверждено бактериологическими методами (например, диагноз был поставлен по клиническим симптомам); не была исключена устойчивость к фторхинолонам (по их собственным образцам); наблюдается лекарственно-устойчивый ВЛТБ, за исключением периферической лимфаденопатии; наблюдается обширное поражение легких; есть опыт получения лекарственных средств, составляющих сокращенную схему, в течение более чем 1 месяца.

Таких детей следует лечить по той или иной более длительной, индивидуальной схеме. В целом принципы лечения детей с МЛУ/РУ-ТБ соответствуют рекомендациям для подростков и взрослых.

Следующие соображения по поводу лечения относятся именно к детям с МЛУ/РУ-ТБ (82, 84).

- Индивидуальные схемы должны включать в себя как минимум четыре препарата, к которым организм пациента, вероятно, чувствителен. Большинство препаратов будет использоваться в течение всего срока терапии, однако некоторые могут применяться в течение более короткого срока, в т. ч. бедаквилин (рекомендованный срок – шесть месяцев) или линезолид (часто используется в течение более короткого срока в силу возможности появления тяжелых нежелательных реакций). Детям и подросткам с обширным МЛУ/РУ-ТБ может быть полезен дополнительный пятый препарат (по крайней мере в начале терапии), причем длительность его применения зависит от обширности заболевания, эффективности лечения, количества и эффективности других лекарственных средств в схеме, а также вероятности развития нежелательных реакций (см. [вставку 5.15](#)).
- При составлении схемы лечения приоритет следует отдавать лекарственным средствам группы А и В, а также деламаниду и иным средствам группы С (средства группы С в [таблице 5.11](#) ранжированы по относительному соотношению пользы и вреда).
- Для детей любого возраста бедаквилин рекомендуется включать в индивидуальные схемы лечения. Объем данных о фармакокинетике и безопасности, особенно у детей младше пяти лет, ограничен. Рекомендованная стандартная продолжительность терапии бедаквилином составляет шесть месяцев. Продолжить прием бедаквилина по истечении шести месяцев могут некоторые пациенты, у которых отсутствуют иные варианты (например, при устойчивости к фторхинолонам или непереносимости линезолида), при условии консультации лечащего врача со специалистом по детскому ЛУ-ТБ, тщательного начального обследования и последующего наблюдения. В 2019 г. группа по разработке рекомендаций оценила имеющиеся фактические данные, чтобы определить, может ли бедаквилин применяться в течение более шести месяцев. В силу ограниченного объема фактических данных и потенциального наличия искажающих факторов группе по разработке рекомендаций не удалось вынести заключение по поводу относительной эффективности применения бедаквилина дольше шести месяцев. Однако этой же группой был сделан вывод о том, что при наличии обоснованных графиков мониторинга такое применение безопасно.

- Линезолид является лекарственным средством группы А, которое часто, в зависимости от дозы и длительности применения, вызывает гематотоксичность. При его использовании в течение всего срока терапии эффективность может повышаться, однако нежелательные реакции могут ограничить срок его применения несколькими первыми месяцами (см. [раздел 5.3.4](#)). Если для пациента доступно мало вариантов терапии, например при ТБМ, вызванном штаммом МЛУ/РУ-ТБ, или при МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, но чувствительностью к линезолиду, то срок применения линезолида можно увеличить, например до 6–9 месяцев или более, если интенсивность нежелательных реакций это позволяет.
- Если у ребенка имеется устойчивость к фторхинолонам (или подозрение на нее) либо тяжелая форма заболевания, требующая добавления пятого препарата, то к схемам лечения МЛУ/РУ-ТБ можно добавить деламамид. Рекомендованная стандартная продолжительность терапии деламамидом составляет шесть месяцев. Данные о использовании этого препарата на протяжении более шести месяцев ВОЗ не оценивались.
- Если схему терапии не удастся составить из достаточного количества действенных лекарственных средств группы А или В, то можно рассмотреть возможность добавления этамбутола и/или пипразинамида (если чувствительность к ним будет подтверждена ТЛЧ ребенка или источника инфекции). В силу сложностей интерпретации ТЛЧ этамбутол следует рассматривать как потенциальный элемент схемы только в том случае, если его эффективность будет сочтена вероятной. Пара-аминосалициловая кислота является еще одним лекарственным средством группы С, которое может использоваться для лечения детей и подростков, когда новые препараты недоступны или не удастся составить схему на основе четырех или пяти лекарственных средств.
- Этионамид/протионамид следует использовать только при отсутствии подтвержденной мутации *inhA* или подозрений на нее. Этионамид следует оставить в резерве для тех случаев, когда более эффективные средства (например, бедаквилин, линезолид, клофазимин) использовать нельзя (116).
- У детей с устойчивостью к фторхинолонам или ограниченным набором вариантов терапии можно рассмотреть продление срока применения бедаквилина дольше шести месяцев и/или комбинирование бедаквилина с деламамидом. Данные для взрослых показывают, что комбинирование бедаквилина и деламамидом не приводит к выраженному повышению частоты нежелательных реакций, в том числе и увеличения интервала QT (117). Объем данных о совместном применении бедаквилина и деламамидом у детей ограничен, однако причины предполагать, что уровень безопасности при этом будет существенно отличаться от исходного, отсутствуют. При совместном использовании этих средств настоятельно рекомендуется тщательно отслеживать увеличение интервала QT (84).
- Инъекционные препараты (амикацин, стрептомицин) у детей применять не следует в силу присущего им риска необратимой потери слуха и их плохой переносимости. Потеря слуха относится к распространенным нежелательным реакциям на прием аминогликозидов и оказывает сильнейшее влияние на освоение языка, способность к обучению в школе и дальнейшее развитие. Амикацин можно включать в длительные схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ у людей в возрасте от 18 лет при условии подтверждения чувствительности к нему и принятия достаточных мер для контроля нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при соблюдении тех же условий.
- Продолжительность лечения детей по индивидуальным схемам зависит от локализации и тяжести заболевания (см. [вставку 5.15](#)) и степени устойчивости (в дополнение к устойчивости к изониазиду и рифампицину). Детей с нетяжелой формой заболевания обычно можно лечить максимум в течение полутора лет (18 месяцев). Детям с обширным заболеванием может потребоваться более длительное лечение, в зависимости от динамики клинической картины,

локализации заболевания (например, костная ткань или ЦНС), характеристик устойчивости и количества типов лекарственных средств, которые, вероятно, являются эффективными (82).

- По возможности следует использовать удобные для применения у детей лекарственные формы.
- Крайне важно отслеживать нежелательные реакции и принимать меры по их купированию.

### Вставка 5.15. Обширность заболевания

У детей и подростков младше 15 лет тяжелое заболевание обычно определяется наличием полостей распада, или двусторонним поражением паренхимы легких, или двусторонним вовлечением средостенных лимфатических узлов со сдавлением лимфатических узлов по данным РОГК, или внелегочными формами заболевания, за исключением периферической лимфаденопатии.

При определении необходимого количества действующих лекарственных средств или продолжительности лечения может также учитываться наличие ТОНП, выраженная иммуносупрессия или положительные результаты бактериологического исследования на ТБ (Xpert MTB/RIF или Ultra, иные мРВД, мазок, посев).

#### 5.3.2.4. Практический подход к планированию индивидуальных схем лечения ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину

В таблице 5.12 описаны варианты индивидуальных схем лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей любого возраста и у подростков, составленные на основании вышеописанных принципов, а также с учетом устойчивости к фторхинолонам и иным лекарственным средствам и соответствия критериям применения сокращенной схемы.

**Таблица 5.12. Варианты индивидуальных схем лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину у детей любого возраста и подростков с учетом наличия устойчивости к фторхинолонам и степени тяжести заболевания**

Чувствительность к фторхинолонам	Схема <sup>a</sup>	Дополнительные препараты
Чувствительный к фторхинолонам	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
Устойчивый к фторхинолонам	Bdq-Lzd-Cfz-Cs-(Dlm) <sup>e</sup>	Dlm <sup>e</sup> , PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
Устойчивый к фторхинолонам и к бедаквилину (±клофазимин)	Lzd-Cs-Dlm <sup>e</sup> -E-Z <sup>d</sup>	Mpm/Clav, Eto <sup>b,c</sup> , PAS <sup>c</sup>

Bdq – бедаквилин; Cfz – клофазимин; Cs – циклосерин; Dlm – деламанид; E – этамбутол; Eto – этионамид; FQ – фторхинолон; Lfx – левофлоксацин; Lzd – линезолид; Mpm/Clav – меропенем–клавуланат; PAS – пара-аминосалициловая кислота; Z – пипразинамид.

<sup>a</sup> Указанные в скобках названия в этом столбце соответствуют вариантам пятого препарата, которые могут быть предложены в случае тяжелого заболевания.

<sup>b</sup> Этионамид следует использовать только при отсутствии у ребенка или источника инфекции подтвержденной мутации inhA или подозрений на нее.

<sup>c</sup> Пара-аминосалициловая кислота и этионамид продемонстрировали эффективность только в схемах без применения бедаквилина, линезолида, клофазимина или деламанида и поэтому могут быть предложены только в том случае, если схему невозможно составить из других препаратов.

<sup>d</sup> Возможность применения этамбутола и пиразинамида следует рассмотреть при наличии доказательств чувствительности и невозможности составления схемы лечения с достаточным количеством лекарственных средств.

<sup>e</sup> При совместном применении деламанида и циклосерина важно отслеживать наличие нейропсихиатрических побочных эффектов.

### **Схема на основе бедаквилина, претоманида и линезолида для лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам у подростков в возрасте от 14 лет**

Схема на основе бедаквилина, претоманида и линезолида (BPaL) предусматривает применение бедаквилина, претоманида и линезолида в течение 6–9 месяцев. Она может использоваться для лечения подростков в возрасте 14 лет и старше в рамках оперативных исследований, соответствующих требованиям стандартов ВОЗ. К таким требованиям относятся: утверждение предмета исследования комитетом по этике, оказание помощи и поддержки с ориентацией на нужды и интересы пациента, заранее определенные критерии соответствия, информированное согласие пациента, реализация в соответствии с принципами надлежащей практики проведения клинических испытаний, активное отслеживание и решение вопросов безопасности лекарственных средств, мониторинг лечения, оценка его результатов и стандартизованный сбор комплексного набора данных.

#### **Вставка 5.16. Рекомендации ВОЗ относительно схемы BPaL**

Схема лечения продолжительностью 6–9 месяцев, состоящая из бедаквилина, претоманида и линезолида (BPaL) может использоваться в рамках оперативных исследований для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам, которые ранее либо не принимали бедаквилин и линезолид, либо принимали их в течение не более двух недель (условная рекомендация, очень низкая уверенность в оценках эффекта).

Источник: Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (116).

Критерии получения лечения по схеме BPaL таковы:

- ЛТБ, подтвержденный бактериологическими методами, и лабораторное подтверждение устойчивости к рифампицину и фторхинолонам; устойчивость к инъекционным препаратам может присутствовать или отсутствовать;
- возраст не менее 14 лет на момент включения в исследование;
- масса тела не менее 35 кг;
- информированное согласие на участие в проекте оперативного исследования и на соблюдение графика последующего наблюдения (подписанное или выраженное в присутствии свидетелей, если пациент неграмотен, либо подписанное или выраженное в присутствии свидетелей согласие родителя или законного представителя ребенка);
- для девушек-подростков – отсутствие беременности и необходимости грудного вскармливания и готовность использовать эффективные средства контрацепции;
- отсутствие известной аллергии на любое из лекарственных средств, применяемых в схеме BPaL;
- отсутствие доказательств устойчивости к какому-либо из элементов данной схемы по данным ТЛЧ, либо отсутствие эпизодов применения какого-либо из этих препаратов длительностью две и более недели;

- отсутствие ВЛТБ, в т. ч. менингита, иных форм ТБ ЦНС и ТБ остеомиелита.

Дополнительные подробности, касающиеся схемы ВРАL, приведены в документе «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза» (82).

### 5.3.2.5. Особые соображения: ТБМ

Рекомендации, касающиеся длительных схем лечения МЛУ/РУ-ТБ у взрослых, актуальны и для детей и подростков с тяжелыми формами внелегочного МЛУ/РУ-ТБ, так как эти пациенты не соответствуют критериям получения полностью пероральной сокращенной содержащей бедаквилин схемы. В дополнение к вышеописанным принципам, при лечении МЛУ/РУ-ЛТБ следует принимать во внимание способность лекарственных средств проникать через гематоэнцефалический барьер и возникающие в результате этого концентрации в СМЖ, если они известны (таблица 5.13).

**Таблица 5.13. Проникновение противотуберкулезных средств, используемых для лечения ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, в СМЖ**

Препарат	Проникновение в СМЖ
Левифлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, циклосерин, этионамид, меропенем, пиперазид	Хорошее проникновение
Изониазид при устойчивости к изониазиду, пара-аминосалициловая кислота, амикацин	Плохое проникновение, кроме случаев воспаления мозговых оболочек
Этамбутол	Плохое проникновение
Бедаквилин, деламанид, клофазимин	Объем имеющихся данных ограничен

К средствам, которым в целом следует отдавать приоритет при лечении ТБМ на фоне МЛУ/РУ-ТБ в силу их хорошего проникновения в СМЖ, относятся фторхинолоны \*(левофлоксацин, моксифлоксацин), линезолид, циклосерин/теризидон и этионамид (если чувствительность к ним в высокой степени вероятна). Желательно, чтобы схемы лечения пациентов с ТБМ при МЛУ/РУ-ТБ включали в себя как минимум три препарата с хорошим проникновением в СМЖ; далее, руководствуясь вышеизложенными принципами, следует добавлять дополнительные препараты, чтобы схема была составлена с учетом тяжести заболевания. Например, добавление бедаквилина возможно при наличии легочной формы заболевания одновременно с поражением ЦНС.

Хотя во многих случаях легочного МЛУ/РУ-ТБ может быть оправдана меньшая продолжительность применения линезолида, для лечения ТБМ на фоне МЛУ/РУ-ТБ в случае переносимости может быть рекомендовано его более длительное использование (потенциально и в течение всего курса терапии), так как он хорошо проникает в СМЖ, а также наблюдается дефицит иных подходящих вариантов терапии.

Большинство других форм внелегочного МЛУ/РУ-ТБ можно лечить аналогично легочному МЛУ/РУ-ТБ по длительной схеме. МЛУ/РУ-ТБ костей и суставов (в т. ч. позвоночника) обычно лечат в течение как минимум 18 месяцев в силу неопределенности относительно проникновения противотуберкулезных препаратов в костную ткань, а также в связи с тем, что эта внелегочная форма заболевания считается тяжелой.



### 5.3.2.6. Особые соображения: сочетанная инфекция ТБ/ВИЧ

Относительно всех подгрупп детей и подростков применяется практически идентичный подход к планированию схем лечения МЛУ/РУ-ТБ, не зависящий от ВИЧ-статуса пациента, однако при этом следует избегать межлекарственных взаимодействий за счет тщательного подбора входящих в схему противотуберкулезных препаратов<sup>19</sup>.

Наиболее важные клинически значимые межлекарственные взаимодействия с АРТ, которые следует учитывать, относятся к бемаквину. Для живущих с ВИЧ детей, получающих бемаквин, оптимальны схемы АРТ, включающие ингибиторы интегразы, такие как DTG, так как в этом случае существенных межлекарственных взаимодействий не ожидается. Во время лечения детей и подростков бемаквином не следует использовать схемы АРТ, содержащие EFV, так как он существенно снижает концентрацию бемаквилина (118). Для получающих АРТ детей, живущих с ВИЧ, имеются и другие варианты терапии:

- LPV/r – совместное применение LPV/r может привести к увеличению степени воздействия бемаквилина, однако по имеющемуся опыту, это не провоцирует дополнительные нежелательные эффекты, поэтому при условии тщательного наблюдения этот вариант можно принять во внимание (119, 120).
- NVP – в силу снижения эффективности содержащих NVP схем лечения, при наличии других вариантов терапии, а также в силу того, что как указано выше, замена на EFV недопустима, он не является оптимальным выбором.
- Тройная схема с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) – при наличии других вариантов ее в обычной практике не рекомендуют, особенно при высокой вирусной нагрузке, так как эта схема обладает сниженной активностью.

### 5.3.3. Дозы и лекарственные формы противотуберкулезных препаратов второго ряда у детей и подростков младшего возраста

#### 5.3.3.1. Дозировка

В целом дозы противотуберкулезных препаратов следует определять с учетом массы тела пациента. Величины доз бемаквилина и деламанида для детей и подростков младше 15 лет были уточнены в 2021 г. по итогам консультации экспертов ВОЗ. Эти рекомендации относительно доз включены в приложение 6 и могут быть обновлены по мере появления новых фактических данных, особенно для самых младших возрастных групп, по которым объем фактических данных сильно ограничен. Ежемесячный контроль массы тела особенно важен для детей и подростков, так как по мере набора массы тела дозы необходимо корректировать. Рекомендации относительно определения доз для подростков в возрасте 15 лет и старше см. в приложении 1 к документу «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза» (82).

Биодоступность (всасывание) бемаквилина, деламанида и клофазимина существенно повышаются при приеме с пищей, особенно пищи с высоким содержанием жиров, поэтому их по возможности следует принимать во время еды. Деламанид рекомендуется принимать отдельно (желательно с промежутком в один час) от других лекарственных средств, в т. ч. противотуберкулезных и средств АРТ, чтобы не допустить возможного отрицательного влияния на всасывание деламанида (121).

<sup>19</sup> Полезный инструмент для проверки на наличие межлекарственных взаимодействий доступен по адресу <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

### 5.3.3.2. Лекарственные формы

Для многих противотуберкулезных средств второго ряда разработаны удобные для применения у детей диспергируемые лекарственные формы. НПТ следует закупать именно их, так как при лечении детей младшего возраста с МЛУ/РУ-ТБ они обладают выраженными преимуществами по сравнению с лекарственными формами для взрослых, которые требуют дополнительных манипуляций (разламывания, раздавливания, растворения). Многие из них можно приобрести по каналам GDF, в т. ч. бедаквилин 20 мг, деламанид 25 мг<sup>20</sup>, левофлоксацин 100 мг, моксифлоксацин 100 мг, пиразинамид 150 мг, этамбутол 100 мг, изониазид 100 мг, этионамид 125 мг и циклосерин 125 мг мини-капсулы. Практические указания относительно их использования разработаны проектом по лечению и профилактике ЛУ-ТБ у детей Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant (122). Ведется разработка диспергируемых таблеток линезолида 150 мг. В случае клофазимина таблетка 50 мг, которая растворяется в воде за 2–5 минут, может быть более удобным для применения у детей младшего возраста вариантом, чем мягкая желатиновая капсула.

Недоступность удобных для применения у детей лекарственных форм не должна препятствовать терапии МЛУ/РУ-ТБ у детей. Несмотря на неоптимальность такого применения, лекарственные формы для взрослых можно использовать после определенных манипуляций (разламывания, раздавливания или растворения) в отсутствие других вариантов, особенно при наличии данных об их биоэквивалентности. Показано, что таблетки бедаквилина для взрослых (100 мг) при раздавливании и взбалтывании с водой биоэквивалентны таблеткам при приеме внутрь целиком и могут использоваться для лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей, если диспергируемая лекарственная форма бедаквилина недоступна, либо чтобы облегчить их применение у детей, которые не могут глотать таблетки целиком. Кроме того, дозировку 100 мг для взрослых можно использовать для приготовления сахаросодержащих либо не содержащих сахара лекарственных форм бедаквилина для немедленного употребления (проект Benefit Kids, неопубликованные данные<sup>21</sup>).

Исследование фармакокинетики и биодоступности показало, что таблетку деламанида для взрослых в дозировке 50 мг можно диспергировать в воде, а биодоступность при этом аналогична биодоступности целых таблеток. Данный способ модификации лекарственной формы можно использовать для лечения детей и других лиц, неспособных глотать таблетки целиком (проект Benefit Kids, неопубликованные данные<sup>22</sup>). Таблетки деламанида для взрослых в дозировке 50 мг можно использовать для приготовления сахаросодержащих либо не содержащих сахара лекарственных форм для немедленного употребления (проект Benefit Kids, неопубликованные данные<sup>23</sup>). Данные о вкусовых качествах при этом отсутствуют.

Для приготовления указанных лекарственных форм бедаквилина и деламанида используются легкодоступные ингредиенты и оборудование, и готовить их можно в любой аптеке или диспансере. Подробные указания по приготовлению этих лекарственных форм для немедленного употребления будут опубликованы позже.

<sup>20</sup> На момент совещания группы по разработке рекомендаций в мае – июне 2021 г. диспергируемые таблетки деламанида 25 мг не выпускались, однако с тех пор их выпуск начался, и теперь они включены в каталог лекарственных средств GDF (<http://stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>).

<sup>21</sup> Taneja R, Nahata MC, Scarim J, et al. Stable sugar and sugar-free bedaquiline suspensions: practical implementation of pediatric dosing in the field. BENEFIT Kids Project, неопубликованные данные.

<sup>22</sup> Zou Y, Svensson E, Hesselring AC, et al. Relative Bioavailability of Delamanid 25mg, 50mg and 100mg, Administered to Healthy Adults under Fed Conditions Dispersed in Water Compared to Tablet Form: a Randomized Crossover Study, BENEFIT Kids Project, неопубликованные данные.

<sup>23</sup> Nahata MC, Scarim J, Scarim A, et al. Stable sugar and sugar-free liquid formulations of delamanid for use in patients with rifampicin-resistant tuberculosis. BENEFIT Kids Project, неопубликованные данные.

### **5.3.4. Наблюдение за детьми и подростками, получающими лечение по поводу ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину**

После назначения терапии МЛУ/РУ-ТБ за детьми и подростками необходимо обеспечить регулярное наблюдение, чтобы оценивать эффект лечения, своевременно выявлять неэффективность лечения, контролировать нежелательные реакции, а также оказывать детям и осуществляющим уход лицам психосоциальную и финансовую поддержку и способствовать соблюдению ими требований терапии.

#### **5.3.4.1. Отслеживание эффекта лечения**

Отслеживание эффекта лечения у детей и подростков предполагает контроль клинических, радиологических и микробиологических параметров. У детей отслеживание микробиологического эффекта лечения может быть затруднено в силу тех же причин, по которым затруднена постановка диагноза по данным микробиологических исследований. Однако у детей и подростков с бактериологически подтвержденным диагнозом важно отслеживать конверсию мазка и посева и подтвердить излечение согласно рекомендациям ВОЗ. После того, как результаты посева становятся отрицательными, а также при отсутствии бактериологического подтверждения диагноза (т. е. если диагноз ставился по клинической картине) повторный забор образцов из дыхательных путей может быть нецелесообразен, если наблюдается хороший клинический эффект.

В силу сложности микробиологического мониторинга важно тщательно отслеживать клинический и микробиологический эффект терапии. Наиболее явными признаками положительного клинического эффекта лечения являются облегчение клинических симптомов и увеличение массы тела. Все дети, получающие лечение по поводу МЛУ/РУ-ТБ, должны проходить регулярное клиническое обследование, предусматривающее контроль массы тела, а также оценку роста и улучшения алиментарных показателей (ВкВ и другие показатели). Обусловленные ТБ рентгенологические изменения могут исчезать медленно. Несмотря на то, что рентгенологическая картина должна закономерно и постепенно улучшаться, некоторые патологические изменения могут сохраняться и на момент окончания лечения.

Рецидив или усугубление симптомов, отсутствие набора массы тела или ее снижение часто служат первыми признаками неэффективности лечения. При наличии этих признаков или ухудшении рентгенологической картины необходимо тщательно оценить степень соблюдения пациентом требований терапии и эффективность схемы лечения. В таких случаях требуется повторный забор образцов для посева микобактерий и проведения ТЛЧ.

#### **5.3.4.2. Отслеживание нежелательных реакций**

Плановый мониторинг безопасности терапии должен в целом осуществляться в соответствии с подходом, рекомендованным для взрослых, и с опорой на известные характеристики нежелательных эффектов препаратов, включенных в схему лечения. В [таблице 5.14](#) вкратце представлены наиболее распространенные нежелательные реакции на прием препаратов для лечения МЛУ/РУ-ТБ.

Таблица 5.14. Нежелательные реакции, возникающие при приеме лекарственных средств для лечения ТБ со множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину, в разбивке по группам приоритетности

Группа и наименование	Основные нежелательные реакции
<b>Группа А ВОЗ</b>	
<b>Левифлоксацин (Lfx)</b>	Нарушения сна Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Артралгия/артрит Головная боль Идиопатическое повышенное внутричерепное давление
<b>Моксифлоксацин (Mfx)</b>	Все перечисленные для левифлоксацина Увеличение интервала QT
<b>Бедаквилин (Bdq)</b>	Головная боль Тошнота Нарушение функции печени Увеличение интервала QT Артралгия
<b>Линезолид (Lzd)</b>	Диарея Головная боль Тошнота Миелосупрессия Периферический неврит Неврит зрительного нерва Молочнокислый ацидоз Панкреатит
<b>Группа В ВОЗ</b>	
<b>Клофазимин (Cfz)</b>	Нарушение пигментации кожи Ихтиоз Увеличение интервала QT Боль в животе
<b>Циклосерин (Cs) / теризидон (Trd)</b>	Неврологические и психологические нежелательные реакции Тяжелая депрессия и мысли о самоубийстве у подростков

Группа и наименование	Основные нежелательные реакции
<b>Группа С ВОЗ</b>	
<b>Этамбутол (E)</b>	Неврит зрительного нерва
<b>Деламанид (Dlm)</b>	Тошнота и рвота Головокружение Парестезия Тревожность Увеличение интервала QTc Галлюцинации и ночные кошмары
<b>Пиразинамид (Z)</b>	Артралгия/артрит (особенно при совместном применении с фторхинолонами) Гепатит Кожные высыпания
<b>Меропенем (Mpm)</b>	Гиперчувствительность Судороги Тошнота и рвота Диарея Нарушение функции печени и почек
<b>Амикацин<sup>a</sup> (Am) или стрептомицин (S)</b>	Ототоксичность (обратимая) Нефротоксичность
<b>Этионамид (Eto) / протионамид (Pto)</b>	Желудочно-кишечная непереносимость Металлический вкус во рту Гипотиреоз
<b>Пара-аминосалициловая кислота (PAS)</b>	Желудочно-кишечная непереносимость Гипотиреоз Гепатит
<b>Другие средства</b>	
<b>Изониазид (H) в высоких дозах<sup>b</sup></b>	Гепатит Периферическая нейропатия
<b>Амоксициллин-клавуланат (амоксиклав)</b>	Желудочно-кишечная непереносимость Гиперчувствительность Судороги Нарушение функции печени и почек

Группа и наименование	Основные нежелательные реакции
Претоманид	Периферическая нейропатия Угревая сыпь Анемия Тошнота и рвота Головная боль Нарушение функции печени Сыпь Кожный зуд Желудочно-кишечная непереносимость

<sup>a</sup> Не рекомендовано для детей и подростков младше 18 лет.

<sup>b</sup> При применении изониазида следует дополнительно назначать препараты пиридоксина (витамина В6) детям и подросткам, детям с нарушением питания, детям, живущим с ВИЧ, а также при использовании высоких доз изониазида – для профилактики периферической невропатии.

Источник: адаптировано по материалам: Schaaf HS, Thee S, van der Laan L, et al. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(10):1369–1381 (124); и [https://www.tb Alliance.org/sites/default/files/assets/Pretomanid\\_Full-Prescribing-Information.pdf](https://www.tb Alliance.org/sites/default/files/assets/Pretomanid_Full-Prescribing-Information.pdf).

Ключевые аспекты мониторинга на наличие распространенных и важных нежелательных эффектов лечения МЛУ/РУ-ТБ у детей описаны ниже (125, 126). Принципы мониторинг для подростков и взрослых схожи.

### Контроль параметров кардиограммы

При назначении лекарственных средств, способных увеличивать интервал QT (клофазимин, бедаквилин, деламамид и фторхинолоны), в любых сочетаниях необходимо регулярно контролировать параметры электрокардиограммы (ЭКГ). Учитывая состав рекомендуемых в настоящее время схем лечения, большинство пациентов, получающих лечение против МЛУ/РУ-ТБ, принимают как минимум одно из таких лекарственных средств и нуждаются в мониторинге параметров ЭКГ. Фторхинолоны также способны увеличивать интервал QT. Влияние левофлоксацина на этот параметр относительно незначительно, поэтому при приеме левофлоксацина мониторинг ЭКГ не требуется. Однако моксифлоксацин увеличивает интервал QT в большей степени, и при его применении с другими средствами, у которых имеется подобный эффект, следует рассмотреть возможность организации мониторинга параметров ЭКГ.

ЭКГ желательно проводить до начала лечения, через две и четыре недели после начала, а затем каждые четыре недели до окончания терапии и, кроме того, в любое время при наличии клинических показаний. У детей и подростков риск сильного увеличения интервала QT ( $QTcF \geq 500$  мс), по-видимому, невысок (82). Если проводить мониторинг часто не представляется возможным, то разумным подходом может быть проведение ЭКГ до начала лечения, через 4, 8 и 24 недели после начала, а также в любое время при наличии клинических показаний. Так как некоторые из указанных лекарственных средств характеризуются длительным периодом полувыведения, то влияние на интервал QT может достигать пика только спустя несколько недель.

При расчете скорректированного интервала QT у детей следует в целом руководствоваться той же методикой, что и у взрослых. Использование формулы Базетта может обуславливать гиперкоррекцию при высокой ЧСС, которая для детей младшего возраста является нормальной (в результате интервал QTc необоснованно завышается), поэтому у детей предпочтительно пользоваться формулой Фредерика ( $QTcF$ )<sup>24</sup> Использование грудных отведений детского размера

<sup>24</sup> Формула Фредерика:  $QTcF = QT/RR(0,33)$ .

при обследовании детей младшего возраста с очень малым размером грудной клетки может способствовать повышению точности.

При ведении случаев увеличения интервала QTcF у детей следует осуществлять те же поэтапные действия, что и у взрослых: оценка симптомов, повтор ЭКГ, оценка электролитного баланса и, при необходимости, его восполнение, оценка нутритивного статуса, проверка функции щитовидной железы (этионамид и пара-аминосалициловая кислота), рассмотрение других лекарственных средств и возможных клинических состояний. Увеличенным считается интервал QTcF более 450 мс. QTcF длительностью 500 мс и более сопряжен с риском потенциально угрожающей жизни аритмии. Такое значение показателя обуславливает необходимость всерьез рассмотреть возможность приостановки применения средств, способных увеличивать интервал QT, пока он не уменьшится, или их отмены (82).

### **Общий анализ крови и лейкоцитарная формула**

У пациентов, получающих линезолид, часто наблюдается токсическое воздействие препарата на костный мозг (анемия, тромбоцитопения или нейтропения). Оно зависит от дозы и продолжительности применения, т. е. риск возрастает вместе с экспозицией и продолжительностью лечения. Нежелательные реакции могут быть тяжелыми и способны развиваться быстро. В небольшом проспективном исследовании на детях с МЛУ/РУ-ТБ анемия развилась у 10 из 17 пациентов, получавших линезолид, включая три эпизода степени 3 и два эпизода степени 4 (127).

При применении линезолида желательнее провести общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы до начала лечения, а затем выполнять его каждые две недели в течение двух месяцев, а далее – каждые четыре недели. Этот подход позволяет выявлять нежелательные реакции на ранних стадиях. Так как цитопении могут развиваться быстро, то при значимом снижении (например, на одну или несколько ступеней) гемоглобина, количества тромбоцитов или нейтрофилов полный анализ крови следует повторять еженедельно. При усугублении цитопении может потребоваться приостановить прием линезолида, в т. ч. чтобы получить время на оценку других причин. Анемия, тромбоцитопения и нейтропения обычно носят обратимый характер и проходят после отмены линезолида. Может возникнуть потребность в окончательной отмене линезолида, особенно при тяжелой цитопении у ребенка, однако если в схеме лечения он является ключевым компонентом, то впоследствии его можно снова назначить в более низкой дозе.

Важно отслеживать и другие последствия токсического воздействия линезолида, в т. ч. периферическую невропатию и неврит зрительного нерва. Для отслеживания токсического воздействия можно провести проверку рефлексов до начала лечения или регулярно проверять кожную болевую чувствительность. Проверку остроты зрения у детей до начала лечения и в течение всего срока лечения можно проводить с помощью таблиц с символами алфавитов или Ш-образными оптотипами. В случае младенцев и детей ясельного возраста можно прибегнуть к оценке слежения за движущимися предметами, такими как палец или небольшая игрушка.

### **Нейропсихиатрические побочные эффекты**

Мониторинг появления нейропсихиатрических нежелательных реакций, включая галлюцинации, важен для детей, получающих препараты с известными нейропсихиатрическими побочными эффектами, в т. ч. деламанид и циклосерин. Данные о таких реакциях следует направлять в национальную систему фармаконадзора.

### **Исследование функции щитовидной железы**

Гипотиреоз является распространенным нежелательным эффектом этионамида, протионамида и пара-аминосалициловой кислоты. Риск его возникновения повышается при комбинировании п-аминосалициловой кислоты с этионамидом или протионамидом (124). Симптомы гипотиреоза

неспецифичны, и у детей младшего возраста их оценка может быть затруднена. Гипотиреоз может отрицательно сказываться на развитии нервной системы у детей младшего возраста. Важно регулярно (каждые два месяца) проводить лабораторный мониторинг функции щитовидной железы ребенка в течение всего срока применения каких-либо из подобных препаратов и назначать препараты левотироксина при наличии клинических или лабораторных признаков гипотиреоза.

### **Оценка гепатотоксичности**

До начала лечения желательно определить у детей уровень АЛТ с АСТ или без нее и билирубина. Один из возможных подходов к мониторингу гепатотоксичности состоит в повторении анализа на АЛТ каждые 4 недели (ежемесячно) в течение первых 6 месяцев, а затем – каждые 8 недель, а также дополнительно при наличии клинических показаний. Клиническими показаниями к проведению функциональных проб печени (как минимум АЛТ) являются начавшаяся рвота (после стабилизации состояния пациента во время лечения, даже если речь идет всего о нескольких эпизодах), боль в животе, в т. ч. при пальпации (особенно в правом верхнем квадранте), и желтуха.

При желтухе или повышении уровня билирубина и повышенной АЛТ, либо при наличии клинических симптомов и повышении АЛТ более чем в три раза относительно нормы, либо при отсутствии симптомов на фоне повышения АЛТ более чем в пять раз относительно нормы, все гепатотоксичные препараты следует немедленно отменить. Необходимо исключить другие возможные причины гепатита (например, гепатит А, в и С). После отмены следует ожидать нормализации уровня ферментов печени. При наличии клинических показаний можно осторожно, по одному, возобновлять прием гепатотоксических противотуберкулезных средств. Если схема эффективна, то в качестве замены гепатотоксичных средств можно рассмотреть альтернативные противотуберкулезные средства.

### **Меры социальной поддержки и обеспечения приверженности лечению**

ВОЗ рекомендует предоставлять всем пациентам, проходящим противотуберкулезную терапию, медико-санитарное просвещение и консультирование по вопросам, связанным с течением заболевания и необходимостью придерживаться лечения. Консультирование и поддержка ребенка или подростка и членов его семьи по вопросам соблюдения требований терапии являются важнейшим компонентом эффективного оказания помощи по поводу МЛУ/РУ-ТБ. Активная социальная поддержка, консультирование родителей или иных членов семьи и доверительные отношения с поставщиками медицинских услуг помогают улучшить оказание помощи и добиться более благоприятных результатов терапии у детей и подростков. Детям и подросткам следует рекомендовать вернуться к нормальной деятельности, в т. ч. к учебе в школе и занятиям спортом, как только они снова смогут справиться с этими важными повседневными делами и перестанут быть контагиозными (если на момент постановки диагноз был подтвержден бактериологическими методами). Для того, чтобы повысить уровень приверженности лечению, рекомендуется принимать такие меры, как отслеживание хода лечения, цифровой контроль изменений, материальная и психологическая поддержка пациента или членов его семьи, а также просвещение сотрудников.

Подросткам с ТБ могут потребоваться дополнительные консультации и поддержка, особенно при наличии других сопутствующих заболеваний, в т. ч. ВИЧ. Помимо того, что риск развития МЛУ/РУ-ТБ у них выше, чем у взрослых, они также могут быть подвержены риску менее благоприятных результатов лечения, чем взрослые и дети младшего возраста (128, 129). На приверженность подростков лечению могут повлиять нежелательные эффекты препаратов, влияющие на внешний вид (например, изменение окраски кожи при приеме клофазимина).



Инструменты консультирования и реализации подхода к лечению и профилактике ЛУ-ТБ у детей и подростков, ориентированного на нужды и интересы семей, разработаны организацией «Врачи без границ» в Южной Африке (130).

### Ключевые тезисы

- Проводить активный скрининг всех детей и подростков, контактировавших с источником МЛУ/РУ-ТБ, на симптомы ТБ (включая братьев и сестер детей, у которых диагностирован МЛУ/РУ-ТБ).
- При наличии практической возможности – отбирать образцы для молекулярного тестирования, посева на микобактерии и ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда у всех детей и подростков с подозрением на МЛУ/РУ-ТБ.
- В ожидании бактериологического подтверждения назначать (эмпирическую) терапию второго ряда всем детям с клинически диагностированным МЛУ/РУ-ТБ; схему лечения выбирать на основе ТЛЧ и факторов риска наиболее вероятного источника инфекции. Если впоследствии будут получены отрицательные результаты посева, то продолжать лечение по схеме для МЛУ/РУ-ТБ, основанной на результатах ТЛЧ источника инфекции.
- Предложить пациенту стандартизованную сокращенную полностью пероральную содержащую бедаквилин схему или индивидуальную длительную схему в соответствии с принципами, описанными в настоящем разделе.
- По возможности использовать удобные для применения у детей лекарственные формы препаратов второго ряда.
- Инъекционные препараты использовать для лечения детей и подростков только в крайнем случае, если действенную схему лечения не удастся составить с использованием достаточного количества пероральных препаратов.
- У всех детей с МЛУ/РУ-ТБ зафиксировать массу тела и рост до начала лечения и проводить регулярные измерения в течение всего курса терапии. Эти данные станут ориентиром для корректировки дозы противотуберкулезных средств с учетом массы тела и позволят отслеживать увеличение массы тела – важный показатель клинического эффекта.
- Регулярно оценивать клинический, рентгенологический и микробиологический (при необходимости) эффект лечения.

### Ключевые тезисы (продолжение)

- Избегать неоправданной госпитализации детей и подростков с МЛУ/РУ-ТБ и при необходимости принимать основанные на фактических данных меры профилактики инфекций и инфекционного контроля.
- Ограничивать нарушение образовательного процесса, разрешая детям и подросткам с МЛУ/РУ-ТБ вернуться в школу, как только это станет возможно с клинической точки зрения, и пациент перестанет быть контагиозным.
- При каждом посещении медицинского учреждения тщательно контролировать наличие нежелательных реакций и исполнение предписаний врача.
- Оказывать детям, подросткам и членам их семей иные виды социальной поддержки, соответствующие их возрасту, на всех этапах: во время скрининга, диагностики, начала лечения и последующего наблюдения.

## 5.4. Практические указания по оценке и поддержанию здоровья у детей и подростков после лечения ТБ

### 5.4.1. Здоровье после лечения ТБ

Последствиям заболевания ТБ у детей и подростков, не ограничивающихся выживанием и полным завершением курса лечения, уделяется все больше внимания (131, 132). Для каждого ребенка или подростка, проходящего противотуберкулезную терапию, по ее окончании следует определить один из взаимоисключающих исходов лечения, однако последующее наблюдение и оказание помощи могут продолжаться и после окончания лечения (71). Кроме того, существует потребность в количественном описании и отслеживании бремени заболеваемости, которое возникает после окончания противотуберкулезной терапии (здоровье после лечения ТБ). Улучшение сбора данных о здоровье после лечения ТБ позволит повысить степень осведомленности о длительных последствиях ТБ, принимать основанные на фактических данных меры по улучшению здоровья после лечения ТБ и более обоснованно планировать оказание помощи и поддержки переболевшим детям, подросткам и их семьям (133).

В настоящем разделе содержится краткое изложение существующей фактологической базы и приводится ряд практических рекомендаций по трем основным аспектам здоровья детей и подростков после лечения ТБ: ТБМ, заболевания легких после лечения ТБ, ТБ костей и суставов. Ключевой характер этих аспектов определяется инвалидизирующими аспектами болезни (ТБМ и ТБ костей и суставов) либо значительной уязвимостью соответствующего органа к заболеваниям в сочетании с возможными долгосрочными последствиями (ЛТБ).

Общий подход к защите здоровья после лечения ТБ предусматривает ориентированное на нужды и интересы семьи оказание помощи с целью укрепления здоровья и благополучия детей, подростков и членов их семей. Цель реализации такого подхода заключается в оказании помощи по месту проживания с как можно более активным вовлечением осуществляющих уход лиц в процесс реабилитации. Кроме того, в оценку здоровья после лечения ТБ должна входить оценка нутритивного статуса и обусловленного здоровьем качества жизни.

## 5.4.2. Менингит после лечения ТБ у детей и подростков

ТБМ – наиболее тяжелая форма ТБ у детей. Он сопряжен с высокой частотой возникновения неврологических последствий даже на фоне лечения и чаще всего поражает детей младше пяти лет (4, 134). По данным систематического обзора результатов лечения, объединенный риск неврологических последствий у детей с ТБМ составляет приблизительно 50%, причем постановка диагноза на более поздних клинических стадиях болезни (стадиях 2a/b и 3) сопряжена с ухудшением исходов по завершении лечения (94). Тяжелая функциональная и нейрокогнитивная инвалидность наблюдается у 12–26% детей с ТБМ и требует оказания пациенту длительной помощи и поддержки (95, 96, 135, 136). Исходы для взрослых, перенесших ТБМ в детском возрасте, изучены плохо. Объем сведений о длительных нейрокогнитивных, функциональных и поведенческих нарушениях недостаточен. Разработаны различные инструменты для стандартизованной оценки нейроонтогенетических, нейрокогнитивных, функциональных и нейроповеденческих исходов или нарушений, связанных с ТБМ, исходя из возраста, протестированных областей и типа теста (функциональное исследование, самоконтроль или оценка силами осуществляющего уход лица).

В [приложении 7](#) приведен обзор вариантов нейрокогнитивного и функционального тестирования, проводимого по окончании лечения и впоследствии, в т. ч. в течение всего срока обучения в школе, если для этого достаточно ресурсов. Нейровизуализация обычно не назначается, так как результаты визуализации по окончании лечения и показатели развития коррелируют слабо (138).

Приблизительно у 80% детей с ТБМ стадии 2 или 3 развивается гидроцефалия, причем у 20% из них она относится к окклюзионному типу, требующему вентрикулоперитонеального шунтирования, после которого каждые шесть месяцев требуется обследование на предмет возможной дисфункции шунта. Для оценки мышечного тонуса и потребности в средствах передвижения (например, в использовании кресла-коляски) следует привлекать специалистов по лечебной физкультуре или трудотерапии.

Детей с тяжелыми инвалидизирующими последствиями должны обследовать разнопрофильные специалисты (мультидисциплинарные группы) для определения общих требований к медицинской помощи после ТБМ, включая купирование болевого синдрома. Кроме того, по окончании лечения необходимо оценить варианты питания, включая чрескожную гастростомию с фундопликацией для облегчения гастроэзофагеального рефлюкса или без таковой.

Приблизительно у 15% пациентов, перенесших ТБМ, наблюдается частичная или полная потеря зрения (139). Основными причинами является повышенное внутричерепное давление (вследствие гидроцефалии или туберкулем), непосредственное поражение зрительного перекреста или зрительных нервов, а также васкулит, связанный с инфарктом затылочной доли головного мозга. Рекомендуется регулярная оценка зрения (остроты зрения и полей зрения) и меры по укреплению здоровья органов зрения.

Гипофункция гипофиза из-за поражения гипоталамуса, гипофиза или стебля гипофиза фиксируется у 20% детей, часто через много лет после выздоровления от ТБМ (140). Благоприятное влияние оказывает раннее выявление ограничения роста, преждевременного полового созревания и ожирения.

В [таблице 5.15](#) описаны процедуры клинического обследования детей с ТБМ по окончании лечения.

**Таблица 5.15. Клиническое обследование детей с ТБМ по окончании лечения**

Специалист	Процедуры обследования по окончании лечения
Невролог	Клиническая оценка и скрининг на наличие симптомов, при необходимости – направление на дополнительное обследование
	Изучение необходимости обезболивания
	Оценка вентрикулоперитонеальных шунтов каждые 6 месяцев
	Оценка нейрокогнитивных и функциональных нарушений
	Нейровизуализация, только по клиническим показаниям (в случае доступности – магнитно-резонансная томография)
Специалист по лечебной физкультуре Специалист по трудотерапии	Оценка нормализации мышечного тонуса и потребности в средствах передвижения (например, кресле-коляске)
Логопед Хирург Гастроэнтеролог	Оценка вариантов питания, включая чрескожную эндоскопическую гастростомию с фундопликацией или без нее
Эндокринолог	При поражении таламуса – оценка функции эндокринной системы

### 5.4.3. Поражение легких после лечения ТБ у детей и подростков

Данные по взрослым с ТБ показывают, что к моменту окончания противотуберкулезной терапии у существенной доли людей все еще отмечаются остаточные симптомы, в т. ч. кашель и диспноэ, даже несмотря на микробиологическое излечение. Это отрицательно сказывается на их качестве жизни и увеличивает риск преждевременной смерти (141–143). Перенесенный ЛТБ существенно увеличивает риск рецидива ТБ, что может по крайней мере частично объясняться остаточными поражениями легких (144, 145).

Обследование по окончании противотуберкулезной терапии призвано выявить пациентов с поражением легких после лечения ТБ; его проведение следует рассмотреть для детей с более тяжелыми формами ЛТБ, а также тех, у кого по окончании противотуберкулезной терапии сохраняются симптомы. Долгосрочные последствия ЛТБ зависят от его типа (с поражением паренхимы, лимфатических узлов и т. д.), тяжести и возраста пациента. Дети с деструктивным паренхиматозным заболеванием и с нелечеными осложнениями со стороны дыхательных путей, а также те, у кого развивается сужение бронхов, могут подвергаться особенно высокому риску болезней органов дыхания в долгосрочной перспективе. Кроме того, высокому риску подвержены дети, у которых развивается пищеводно-бронхиальный свищ.

Если позволяют ресурсы, для ведения этих детей следует наладить долгосрочное амбулаторное наблюдение (см. таблицу 5.16). Такое наблюдение должно предусматривать скрининг симптомов, общее клиническое обследование и оценку нутритивного статуса. В конце лечения следует рассмотреть целесообразность радиологической визуализации для оценки степени остаточных изменений, особенно у детей с более обширными формами заболевания, а также для получения

материала с целью сравнения на случай рецидива ТБ, сохранения симптомов или появления новых респираторных симптомов. В условиях низкой обеспеченности ресурсами компьютерная томография органов грудной клетки малодоступна и не показана, однако возможность ее проведения следует рассмотреть при наличии у пациентов существенных хронических или рецидивирующих респираторных симптомов и рентгенологических изменений, чтобы оценить степень поражения легких после лечения ТБ или исключить другой сопутствующий диагноз, в т. ч. ЛУ-ТБ. В таких случаях, если на момент постановки диагноза компьютерная томография не проводилась, то ее можно провести во время или по окончании лечения.

Исследование функции легких следует рассмотреть для всех перенесших тяжелый ЛТБ детей, возраст которых позволяет провести эту процедуру (обычно от 4 лет); она должна включать в себя спирометрию до и после применения бронхолитиков в соответствии с руководством Европейского респираторного общества и Американского общества специалистов в области торакальной медицины (146) с учетом референсных значений программы Global Lung Function (147).

**Таблица 5.16. Оценка поражения легких после лечения ТБ у детей**

	Нетяжелый ЛТБ	Тяжелый ЛТБ
Клиническое обследование и скрининг симптомов	Да <sup>a</sup>	Да
Визуализация (РОГК)		Да
Исследование функции легких (спирометрия)		Да
Связанное со здоровьем качество жизни		Да

<sup>a</sup> При наличии остаточных симптомов следует провести дополнительные исследования.

У взрослых поражение легких после лечения ТБ проявляется по-разному; к нему относятся патологии с поражением дыхательных путей, паренхимы, а также плеврального и легочного сосудистого компартмента со смешанной картиной (131). При лечении и длительном наблюдении детей и подростков с поражением легких после терапии ТБ следует учитывать симптомы, тип респираторного заболевания и результаты дополнительных исследований. У детей с реагирующим на терапию обструктивным заболеванием дыхательных путей действие может возыметь применение бронхолитиков, однако фактические данные об этом скудны. Для лечения бронхоэктаза следует по возможности направлять пациентов в амбулаторию, специализирующуюся на респираторной медицине или пульмонологии (148). Роль пульмонологической реабилитации и методов восстановления проходимости дыхательных путей необходимо изучить дополнительно, а при их применении следует учитывать симптомы и наличие рецидивирующих инфекций.

#### 5.4.4. Поражение костей и суставов после лечения ТБ у детей и подростков

Несмотря на то, что ТБ костей и суставов встречается нечасто (приблизительно у 1–2% всех детей с ТБ и у 8% детей с ВЛТБ), потенциальные долгосрочные последствия этого заболевания, особенно у детей, могут быть существенны (149).

На ТБ позвоночника приходится приблизительно половина случаев ТБ костей и суставов; он может приводить к утрате костной ткани, увеличению искривления (например, кифоз, кифосколиоз), риску отдаленных неврологических последствий (например, паралич) и снижению

способности к росту (150, 151). Искривление позвоночника и неврологические последствия могут прогрессировать даже после успешного завершения лечения в связи с дальнейшим развитием опорно-двигательной системы. Таких детей следует наблюдать ежегодно, по крайней мере до созревания скелета, чтобы не упустить возможное прогрессирующее развитие деформации, которая может провоцировать отдаленные неврологические, сердечно-сосудистые или психологические осложнения. При других формах ТБ костей и суставов основной задачей является сохранение объема движений, профилактику контрактур и оценку степени поражения суставов (152). В [таблице 5.17](#) обобщенно представлен мультидисциплинарный подход к ведению детей с ТБ костей и суставов.

**Таблица 5.17. Практическое руководство по снижению и оценке заболеваемости после лечения ТБ у детей с ТБ костей и суставов**

Специалист	Роль в профилактике заболеваемости во время и после лечения
Врач	Выявление контрактур, поражения суставов и рецидивирующего ТБ
	Повторение рентгенографии каждые три месяца (по клиническим показателям) и по окончании терапии для оценки целостности суставов
	В случае ТБ позвоночника – долгосрочное наблюдение до 18-летнего возраста на предмет коллапса позвоночника
Специалист по лечебной физкультуре	От диагностики до сохранения объема движения и профилактики контрактур
Специалист по трудотерапии	Предоставление ночных шин для обездвиживания суставов в функциональном положении
Диетолог	Улучшение питания Назначение витамина D и поливитаминов

### 5.4.5. Связанное со здоровьем качество жизни после лечения ТБ

Связанное со здоровьем качество жизни – это субъективно воспринимаемое качество повседневной жизни человека. Это комплексная мера оценки количества и тяжести патологических проявлений болезни и конечного полезного эффекта медицинских вмешательств. К инструментам общего характера, не относящимся к конкретному заболеванию и пригодных для применения у детей младшего возраста, в т. ч. с ТБ, относятся EQ-5D-Y и TANDI (153, 154). EQ-5D-Y – это популярная система самооценки для детей в возрасте 8 лет и старше (155). TANDI разработана как экспериментальная версия EQ-5D-Y для регистрации косвенных оценок, указываемых родителями. Она может использоваться для детей младше трех лет (154, 156).

# 6. Модели ведения ТБ у детей и подростков

## 6.1. Введение

В странах с высоким бременем ТБ потенциал лечения ТБ у детей и подростков часто сосредоточен на третичном или вторичном уровне системы здравоохранения, и недостаточно представлен на уровне ПМСП, куда дети и подростки с ТБ или контактировавшие с возбудителем ТБ часто обращаются за помощью (5, 157). Управление медико-санитарной помощью на более высоких уровнях системы здравоохранения часто осуществляется в рамках вертикального подхода, не предполагающего привлечение иных заинтересованных сторон. Дети и подростки с ТБ могут не выявляться в силу упущенных возможностей для расследования контактов, профилактики и выявления ТБ и оказания помощи пациентам с ТБ, а также вследствие слабой координации служб по оказанию медицинской помощи детям и подросткам с ТБ с другими программами и службами, в особенности ИВБДВ и службами по оказанию помощи в связи с нарушением питания и ВИЧ.

Если не принимать меры для решения таких проблем доступности, то они увеличивают предотвратимые задержки диагностики и лечения, что может приводить к росту тяжести заболевания, страданий и смертности. Важным шагом к повышению доступности профилактики и лечения ТБ у детей и подростков является оказание децентрализованной комплексной помощи, ориентированной на нужды и интересы семьи (5).

Комплексная помощь и профилактика с ориентацией на нужды и интересы пациента – один из основных структурных компонентов стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ, предназначение которого состоит в обеспечении доступа всех людей с ТБ к приемлемым по стоимости высококачественным услугам, соответствующим их потребностям и предпочтениям (7). Его важность дополнительно закреплена в Дорожной карте ВОЗ по ликвидации ТБ у детей и подростков (5), которая призывает к реализации комплексной стратегии, опирающейся на вовлечение семей и местных сообществ (вставка 6.1).

### Вставка 6.1. Ключевая мера № 8 из Дорожной карты по ликвидации ТБ у детей и подростков 2018 г. (5)

ТБ прямо или косвенно влияет на жизнь и здоровое развитие домашних хозяйств в целом. В этой связи необходимо разработать соответствующие стратегии для профилактики, выявления и лечения ТБ в семьях. Интеграция лечения детского и подросткового ТБ в системы семейного и общинного лечения осуществляется посредством следующих мер:

- признание вклада ТБ в детскую заболеваемость и смертность, а также связи между ТБ и общими условиями жизни ребенка;
- укрепление глобального и странового сотрудничества и координации во всех программах здравоохранения, связанных с охраной здоровья женщин, подростков и детей;
- децентрализация и интеграция успешных моделей скрининга, профилактики и диагностики ТБ с другими существующими платформами оказания услуг в области охраны материнства и детства, а также с другими сопутствующими службами;
- обеспечение плановых проверок на ТБ-инфекцию детей и подростков с распространенными сопутствующими заболеваниями (например, менингитом, нарушением питания, пневмонией, хроническими заболеваниями легких, ВИЧ);
- обязательное включение в стратегии общественного здравоохранения просвещения детей и подростков в области ТБ, скрининга, профилактики и выявления случаев заболевания в составе мероприятий по обучению и предоставлению услуг;
- повышение осведомленности и спроса на услуги по борьбе с детским и подростковым ТБ в сообществах и среди медицинских работников, непосредственно взаимодействующих с населением;
- расширение возможностей сообществ для активного участия в борьбе с ТБ и укрепление механизмов социальной ответственности;
- поощрение использования адаптированных к местному контексту решений для вызывающих озабоченность вопросов в отношении ТБ и подходов к интеграции, с акцентом на профилактику и обмен методами передовой практики;
- обеспечение целенаправленных действий на уровне сообществ по предупреждению дискриминации и стигматизации с помощью соответствующих коммуникационных стратегий; устранение юридических и правозащитных препятствий для лечения детей с ТБ.

В настоящей главе особое внимание уделяется моделям оказания помощи, призванным повысить доступность услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ для детей и подростков. Рекомендации ВОЗ относительно моделей оказания помощи детям и подросткам по поводу ТБ приведены во [вставке 6.2](#). Цель этих подходов состоит в том, чтобы приблизить услуги по диагностике, лечению и профилактике ТБ к месту проживания детей, подростков и их семей. Так как эти рекомендации новы, то накопление фактических данных об оптимальных способах их реализации продолжается, и потому национальным программам следует документально фиксировать примеры оптимальных методов работы в этой области.

Кроме того, здесь освещаются вопросы вовлечения частного сектора, модели ДООУ и меры по смягчению отрицательных последствий в контексте чрезвычайных ситуациях в области здравоохранения, таких как пандемия COVID-19. Определения децентрализации и ориентированных на нужды и интересы семьи комплексных услуг приведены в начале настоящего практического справочника.



## Вставка 6.2. Рекомендации ВОЗ относительно моделей оказания помощи по поводу ТБ детям и подросткам

При высоком бремени ТБ децентрализованное оказание услуг по поводу ТБ может использоваться для детей и подростков с симптомами ТБ и/или контактировавших с возбудителем ТБ (условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах).

В дополнение к стандартным услугам по поводу ТБ для детей и подростков с симптомами ТБ и/или контактировавших с возбудителем ТБ могут использоваться комплексные услуги, ориентированные на нужды и интересы их семей (условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах).

### Примечания

- Эти рекомендации применимы к детям и подросткам с симптомами ТБ с точки зрения влияния на выявление случаев. Кроме того, они применимы к детям и подросткам, контактировавшим с возбудителем ТБ и соответствующим критериям получения ПЛТ, с точки зрения влияния на предоставление ПЛТ. У детей и подростков с симптомами, которым требуется обследование на заболевание ТБ, в анамнезе также может иметься контакт с возбудителем ТБ. Бессимптомных детей и подростков, контактировавших с возбудителем ТБ, необходимо обследовать на предмет соответствия критериям получения ПЛТ.
- Рекомендация относительно децентрализованного оказания услуг относится к укреплению служб диагностики, лечения и профилактики ТБ у детей и подростков на периферических уровнях системы здравоохранения и ближе к местным сообществам, а не к отказу от специализированных услуг в связи с ТБ на более высоких уровнях этой системы. Децентрализации следует отдавать приоритет относительно соответствующих групп населения в условиях, когда доступ к имеющимся службам затруднен, и/или в областях с высокой распространенностью ТБ.
- Комплексные подходы, ориентированные на нужды и интересы семей, рекомендованы в качестве опции, дополняющей стандартные услуги по диагностике, лечению и профилактике ТБ – например, в дополнение к специализированным службам, у которых уровень координации с другими программами или связь с услугами здравоохранения общего характера могут быть ограничены.
- Оказание помощи, ориентированной на нужды и интересы семей, – это всеобъемлющий принцип педиатрической помощи на всех уровнях системы здравоохранения.

Пациентам, проходящим лечение от ТБ, необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование по вопросам о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения (настоятельная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах).

Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены пакет мер вмешательства, способствующих соблюдению требований терапии<sup>а</sup>, а также выбор подходящего варианта приема лечения<sup>б</sup> (условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах).

Кроме того, пациентам, проходящим лечение по поводу ТБ, или поставщикам медицинских услуг можно предлагать одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих соблюдению требований терапии (они являются взаимодополняющими, а не взаимоисключающими):

- Предоставление средств отслеживания приема препаратов<sup>c</sup> или цифровые мониторы приема препаратов<sup>d</sup> (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*);
- материальная поддержка пациентов<sup>e</sup> (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*);
- психологическая поддержка пациентов<sup>f</sup> (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*);
- обучение сотрудников<sup>g</sup> (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*).

Пациентам, проходящим лечение от ТБ, можно предлагать следующие варианты терапии.

- Поддержку лечения по месту проживания или на дому рекомендуется предпочесть поддержке лечения на базе медицинских учреждений или лечению без наблюдения (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).
- Поддержку лечения, оказываемую обученными непрофессиональными работниками или медицинскими работниками, рекомендуется предпочесть поддержке лечения, оказываемой членами семьи, или лечению без наблюдения (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).
- Видеосопровождение лечения может заменить поддержку лечения при условии доступности технологий видеосвязи и возможности их надлежащей организации и эксплуатации поставщиками медицинских услуг и пациентами (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

<sup>a</sup> К вмешательствам, способствующим соблюдению требований лечения, относится социальная поддержка, в т. ч. просвещение и консультирование пациентов, материальная поддержка (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсация транспортных расходов); психологическая поддержка; средства и способы отслеживания хода лечения, например посещения на дому или цифровая медицинская коммуникация (СМС или телефонные звонки); мониторинг приема препаратов и обучение сотрудников. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика медицинских услуг и условий для их осуществления.

<sup>b</sup> К подходящим формам содействия приему препаратов относятся различные виды поддержки лечения, в т. ч. видеосопровождение лечения и регулярная поддержка лечения по месту проживания или на дому.

<sup>c</sup> К способам и средствам отслеживания хода лечения относится коммуникация с пациентом, в том числе на дому или посредством службы коротких сообщений (СМС) и телефонных (голосовых) звонков.

<sup>d</sup> Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с препаратами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открытия контейнера с препаратами.

<sup>e</sup> Материальная поддержка может носить продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продуктовые корзины, пищевые добавки, продуктовые карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые стимулы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или осуществляющими уход лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий потери дохода в связи с заболеванием.

<sup>f</sup> Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

<sup>g</sup> Обучение персонала может предусматривать обучение контролю за соблюдением режима лечения, а также использованию таблиц или визуальных напоминаний, учебных и практических пособий для принятия решений и напоминаний.

Источники: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (3); WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (87); Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (116).

## 6.2. Децентрализованные ориентированные на нужды и интересы семьи комплексные услуги в связи с ТБ

Децентрализация предполагает предоставление услуг в связи с ТБ у детей и подростков, обеспечение доступа к таким услугам либо потенциала таких услуг на более низком уровне системы здравоохранения, чем самый низкий уровень, на котором они предоставляются в плановом порядке в настоящее время. В большинстве случаев децентрализация проводится на уровне районных больниц (специализированных больниц первого уровня) и/или учреждений ПМСП, и/или сообществ. К вмешательствам, применяемым в рамках децентрализации, относятся наращивание кадрового потенциала медицинских работников различного профиля, расширение доступа к диагностическим услугам, обеспечение наличия противотуберкулезных препаратов для детей и подростков, а также последующее наблюдение за подростками и детьми, страдающими ТБ или получающими ПЛТ.

Так как заболевшие дети и подростки часто обращаются за помощью на уровне ПМСП, где услуги по диагностике, лечению и профилактике ТБ не всегда доступны, то децентрализация и объединение таких услуг в рамках ориентированного на нужды и интересы семьи подхода потенциально способна повысить доступность медико-санитарной помощи, особенно для детей и подростков, которым не требуется направление в учреждение более высокого уровня. Цели децентрализации тесно связаны со стремлением обеспечить всеобщий охват услугами здравоохранения (то есть такую ситуацию, когда все люди своевременно получают необходимые им медицинские услуги там, где им удобно, и не испытывают финансовых трудностей в связи с их оплатой), что является стратегическим приоритетом в рамках задачи Целей устойчивого развития 3.8 (8).

Децентрализация оказания помощи на уровне местного сообщества имеет следующие преимущества:

- повышение уровня равноправия за счет улучшения доступности услуг здравоохранения;
- предоставление помощи по поводу ТБ в одном и том же месте одновременно для всех членов семьи;
- экономия времени и денег за счет того, что помощь предоставляется ближе к дому;
- непрерывность оказания помощи: на дому, в местном сообществе и местном учреждении здравоохранения;
- активизация поддержки со стороны местного сообщества, что способствует повышению уровня приверженности лечению и преодолению препятствий к долгосрочному получению помощи, в т. ч. с точки зрения соблюдения требований терапии, затрат на транспорт, пропуска занятий в школе и потери дохода из-за нетрудоспособности и посещения медицинских учреждений.

К другим возможным преимуществам децентрализации в контексте ТБ относятся увеличение охвата детей и подростков лечением, сокращение времени до постановки диагноза и назначения терапии, рост числа случаев успешного лечения среди детей и подростков, которые его получают, и числа назначений ПЛТ, а также снижение интенсивности передачи (158–161).

### 6.2.1. Практические соображения

Для выявления случаев ТБ и предоставления ПЛТ реализуемость и эффективность децентрализации и интеграции могут зависеть от конкретных условий с учетом, например, бремени заболевания ТБ в местных условиях, имеющихся ресурсов и инфраструктуры, нормативно-правовой базы и структуры НПТ.

Руководству НПТ следует рассмотреть возможность начать с оценки практической реализуемости и потенциальной пользы децентрализации или интеграции на различных уровнях оказания помощи, либо в конкретных условиях – городских или сельских, в частном или государственном секторе. При проведении такой оценки НПТ может учитывать, помимо прочего, указанные ниже компоненты.

Кроме того, сотрудниками отдельных медицинских учреждений могут осуществляться процедуры внутренней оценки с целью определить готовность к оказанию услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ. Также полезным может быть проведение качественных исследований потребностей и взглядов местного сообщества (включая мнения в контексте стигматизации) и сбор предложений относительно децентрализации и интеграции услуг в связи с ТБ с учетом социальных, культурных и общественных ценностей.

### **6.2.1.1. Вовлечение заинтересованных сторон**

НПТ могут рассмотреть возможность проведения консультаций с заинтересованными сторонами (в т. ч. со значимыми программами, работающими в контексте таких факторов, таких как охрана здоровья матери и ребенка, ВИЧ и продовольственное обеспечение, с национальными ассоциациями специалистов по педиатрии, другими профессиональными объединениями и национальными регулирующими органами) для выявления возможностей и стратегий децентрализации и интеграции услуг, а также для принятия мер по преодолению имеющихся в системе здравоохранения сложностей, способных затруднить внедрение. Решением этих задач можно заниматься в рамках имеющейся технической рабочей группы по детскому и подростковому ТБ или иной платформы соответствующего профиля.

Подобные консультации с заинтересованными сторонами можно организовывать и в рамках более масштабных инициатив по налаживанию и укреплению межсекторальной работы, принятию мер и обеспечению подотчетности ради ускорения прогресса в деле ликвидации ТБ (162–164). Например, для обеспечения всеобщей доступности детских лекарственных форм требуется вовлечение участников, принятие мер и обеспечение подотчетности на межсекторальном уровне, в т. ч. в целях формирования поддерживающих правовых и нормативных механизмов, создания стимулов для регистрации препаратов производителями в странах или включения связанных с ТБ показаний в инструкции перепрофилированных препаратов, в целях обновления национальных руководств и наращивания потенциала МР, а также налаживания эффективных механизмов снабжения и цепочек поставок.

### **6.2.1.2. Рекомендации относительно нормативно-правовой базы и принципов политики**

Наличие нормативно-правовой базы и принципов политики, способствующих внедрению децентрализованных и комплексных услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ – залог близости таких услуг к детям, подросткам и их семьям, а также формирования чувства причастности и обеспечения подотчетности на национальном и субнациональном уровне. НПТ в сотрудничестве с другими программами должны проанализировать имеющиеся структуры здравоохранения и выявить возможности для децентрализации и интеграции услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ или их компонентов. Учитывая неоднородность условий как на уровне стран в целом, так и внутри них, НПТ следует рассмотреть более гибкий подход, в котором бы учитывалась имеющаяся инфраструктура, доступность ресурсов и бремя заболеваний – например, децентрализацию одного компонента услуг, оказываемых в связи с ТБ, или некоторой комбинации таких компонентов; поэтапное или полномасштабное внедрение; оперативные исследования или программное внедрение. В некоторых исследованиях показано, что меры, принимавшиеся на уровне учреждений ПМСМ и местного сообщества (в совокупности), позволили увеличить число регистрируемых случаев ТБ и назначений ПЛТ по сравнению с более централизованными подходами (158–161, 165).

### **6.2.1.3. Кадровые ресурсы здравоохранения**

Наличие квалифицированных кадров на различных уровнях системы здравоохранения необходимо для высококачественного оказания услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ. НПТ следует планировать меры по наращиванию способности сотрудников брать на себя новые обязанности, связанные с такими действиями, как скрининг на ТБ, расследование контактов, неинвазивные методы забора образцов, использование алгоритмов принятия решений относительно лечения и использование удобных для применения у детей лекарственных форм противотуберкулезных препаратов. Этого можно добиться путем обучения, предоставления оборудования, поддерживающего кураторства и наставничества.

В [таблице 6.1](#) приведены примеры задач, выполняемых поставщиками медицинских услуг на различных уровнях системы здравоохранения (6).

**Таблица 6.1. Задачи медицинских работников на различных уровнях оказания помощи**

Уровень	Задачи
ПМСП (например, медпункт)	<p>Выявление детей и подростков с симптомами ТБ по инициативе поставщика</p> <p>Применение алгоритмов принятия решений относительно лечения и принятие решений относительно начала лечения</p> <p>Забор образцов (по возможности – с использованием менее инвазивных методов) или направление к другим специалистам</p> <p>Регистрация всех детей и подростков, получавших лечение по поводу ТБ или ПЛТ, в районном подразделении НПТ</p> <p>Расследование контактов ТБ для выявления детей и подростков, у которых;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• имеются симптомы ТБ, в этом случае – применение соответствующих алгоритмов принятия решений относительно лечения или направление на первый специализированный уровень системы здравоохранения согласно национальным руководствам;</li> <li>• отсутствуют симптомы ТБ, выполняются критерии назначения ПЛТ.</li> </ul> <p>Выявление источников инфекции и скрининг лиц, тесно контактировавших с каждым ребенком или подростком, у которого диагностирован ТБ</p> <p>Организация последующего наблюдения за детьми и подростками, получающими лечение по поводу ТБ или ПЛТ</p> <p>Направление больных детей (с признаками опасности) и подростков на первый специализированный уровень системы здравоохранения согласно национальным руководствам</p> <p>Направление пациентов, у которых противотуберкулезная терапия не оказывает эффекта</p> <p>Организация медико-санитарной помощи с ориентацией на нужды и интересы пациента и членов его семьи, включая нутритивную поддержку, консультирование относительно течения заболевания, приверженности лечению и важности полного завершения курса лечения, а также поддержка в ходе лечения</p> <p>Санитарное просвещение в связи с ТБ, в т. ч. по вопросам профилактики заражения, побочных эффектов противотуберкулезных препаратов и требуемых действий</p> <p>Консультирование в связи с ВИЧ и тестирование на ВИЧ</p> <p>Организация врачебного наблюдения в связи с оказанием помощи по поводу ВИЧ</p> <p>Принятие мер по удовлетворению особых потребностей подростков в конфиденциальности, установлению связей со службами для подростков и получению особых возможностей</p> <p>Налаживание и поддержание связей со школами для содействия расследованию контактов с ТБ и поддержке лечения</p>

Уровень	Задачи
Первый специализированный уровень (например, ПМСП)	<p>Забор образцов (по возможности – с использованием менее инвазивных методов)</p> <p>Принятие решений относительно лечения с помощью алгоритмов или диагностика заболевания ТБ или инфекции <i>M. tuberculosis</i></p> <p>При наличии показаний – назначение лечения по поводу ТБ или ВИЧ-инфекции</p> <p>Выявление случаев – источников инфекции и скрининг лиц, тесно контактировавших с каждым ребенком или подростком, у которого диагностирован ТБ</p> <p>Обеспечение регистрации всех детей и подростков, получавших лечение по поводу ТБ или ПЛТ, в районном подразделении НПТ</p> <p>Перенаправление ребенка или подростка обратно на уровень ПМСП или к надлежащему МР для прохождения лечения и врачебного наблюдения</p> <p>При необходимости – стационарное лечение, включая нутритивную поддержку</p> <p>Ведение распространенных побочных эффектов</p> <p>Направление ребенка или подростка на вторичный специализированный уровень при тяжелом или осложненном ТБ</p> <p>Направление ребенка или подростка на вторичный специализированный уровень в случаях диагностической неопределенности</p> <p>Направление ребенка или подростка на вторичный специализированный уровень в случаях неэффективности лечения</p> <p>Направление ребенка или подростка на вторичный специализированный уровень при подозрении на МЛУ/РУ-ТБ</p>
Вторичный специализированный уровень (например, стационар вторичного или третичного звена)	<p>Диагностика и ведение осложненных форм ТБ, включая большинство случаев рассеянного ТБ, ТБМ и МЛУ/РУ-ТБ у детей и подростков</p> <p>Выявление случаев – источников инфекции и скрининг лиц, тесно контактировавших с каждым ребенком или подростком, у которого диагностирован ТБ</p> <p>Консультирование НПТ по вопросам ведения пациентов с осложненными формами ТБ</p> <p>Участие в рабочей группе по детскому и подростковому ТБ, участие в разработке рекомендаций и учебных планов</p> <p>Обеспечение регистрации всех детей и подростков, получавших лечение по поводу ТБ, в районном подразделении НПТ</p> <p>Перенаправление ребенка или подростка обратно на первичный или вторичный уровень системы или к надлежащему МР для прохождения лечения и последующего наблюдения</p>

#### 6.2.1.4. Поддержка лечения

Внедрение рекомендаций, связанных с поддержкой при лечении, должно способствовать оказанию услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ с ориентацией на нужды и интересы человека. К мерам, которые способствуют соблюдению требований лечения и могут

быть предложены людям, проходящим противотуберкулезную терапию, относятся следующие: материальная поддержка (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсация транспортных расходов); психологическая поддержка; средства и способы отслеживания хода лечения (например, посещения на дому или цифровая медицинская коммуникация, в т. ч. с помощью СМС или телефонных звонков); мониторинг приема препаратов (107). При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей и предпочтений конкретного пациента, а также имеющихся ресурсов. Важно привлекать к участию представителей местных школ, в т. ч. проводить просвещение учителей и других сотрудников по вопросам ТБ, предоставлять точные сведения о контагиозности, потребностях детей и подростков с ТБ или сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ, необходимости частого посещения амбулаторных учреждений, а также важности регулярного приема лекарственных средств. Это может способствовать снижению стигматизации в школах и сокращению пропусков занятий пациентами. Религиозные организации и иные общественные группы также можно привлекать к поддержке детей и подростков с ТБ и их семей.

НПТ могут рассмотреть следующие варианты предоставления терапии:

- поддержка лечения на уровне местного сообщества или на дому;
- поддержка лечения силами обученных непрофессиональных работников или МР;
- цифровые средства обеспечения приверженности лечению, такие как видеосопровождение лечения.

#### **6.2.1.5. Регистрация данных и отчетность**

Для децентрализации услуг здравоохранения требуется децентрализация информационных систем здравоохранения, что предполагает наращивание потенциала сотрудников, отвечающих за сбор и анализ данных. При этом может потребоваться оценка и наращивание возможностей инструментов для регистрации в НПТ (в частности, реестров получающих ПЛТ и проходящих лечение, а также расследования контактов), в т. ч. с помощью оперативных исследований.

#### **6.2.1.6. Доступность расходных материалов для диагностики и удобных для применения у детей лекарственных форм противотуберкулезных препаратов**

В лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих услуги по диагностике, лечению и профилактике ТБ, должен иметься доступ к материалам для забора образцов, в т. ч. назогастральным зондам, шпателям и таре для образцов, а также к удобным для применения у детей лекарственным формам противотуберкулезных препаратов. Если на месте отсутствует доступ к мРВД, то необходимо наладить системы транспортировки образцов (76).

#### **6.2.1.7. Ресурсные требования**

На начальных этапах децентрализации услуг затраты системы здравоохранения, вероятно, вырастут, однако предполагается, что затем они будут снижаться. В начальную сумму инвестиций могут войти затраты, связанные с наращиванием инфраструктуры и потенциала поставщиков медицинских услуг, а также вовлечением представителей местного сообщества (см. [веб-приложение 4](#)). К периодическим затратам относятся заработная плата, стимулирующие надбавки, административные издержки, расходы на расширение информационных систем, а также на кураторство и наставничество. Затраты для пациентов и их семей (например, транспортные расходы) могут снизиться.



В [таблице 6.2](#) кратко описаны аспекты, которые следует учитывать при планировании предоставления децентрализованных ориентированных на нужды и интересы семьи комплексных услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ. Эти услуги предлагаются в дополнение к централизованным или специализированным услугам в связи с ТБ, а не заменяют их.

**Таблица 6.2. Аспекты, которые следует учитывать при планировании предоставления децентрализованных ориентированных на нужды и интересы семей комплексных услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ**

Шаг	Описание	Обоснование
Картирование и оценка оказания услуг здравоохранения	<p>Картировать уровни системы здравоохранения и пункты оказания медицинских услуг, в которые могут обращаться заболевшие дети и подростки, в том числе за помощью</p> <p>Картировать уровни системы здравоохранения и пункты оказания услуг, где оказывается помощь заболевшим детям и подросткам с ТБ</p> <p>Оценить услуги на разных уровнях системы здравоохранения, включая уровень лечебно-профилактических учреждений и уровень местного сообщества</p>	<p>Выявить услуги или их компоненты, которые можно децентрализовать или интегрировать, а также найти возможности для приближения услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ к месту проживания детей, подростков и членов их семей</p> <p>Оценить потребности лечебно-профилактических учреждений, возникающие в контексте оказания медицинских услуг по поводу ТБ</p>
Анализ заинтересованных сторон	<p>Картировать заинтересованные стороны, участвующие в оказании услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ, в т. ч. детям и подросткам, а также медико-санитарной помощи детям и подросткам на различных уровнях системы здравоохранения</p>	<p>Выявлять возможности и стратегии вовлечения заинтересованных сторон и сотрудничества с ними</p> <p>Выявлять механизмы координации и совместной деятельности</p> <p>Выявлять платформы для проведения информационно-разъяснительной работы</p> <p>Провести консультации с заинтересованными сторонами (которые можно привязать к разработке национального многосекторального механизма обеспечения подотчетности)</p>

Шаг	Описание	Обоснование
Анализ мер политики и имеющейся нормативно-правовой базы	Анализировать имеющуюся нормативно-правовую базу и рекомендации по мерам политики в отношении ТБ и оказания услуг по диагностике, лечению и профилактике детского и подросткового ТБ, охране здоровья детей, ведению случаев различных заболеваний у детей (таких как ВИЧ, нарушение питания и пневмония) и охране здоровья подростков	Выявлять возможности для децентрализации и интеграции, а также, при необходимости, уточнения нормативно-правовой базы Разрабатывать, адаптировать или обновлять практические рекомендации, стандартные операционные процедуры и памятки для размещения на рабочем месте
Кадровые ресурсы для оценки потенциала в области здравоохранения	Определять штатные расписания и соответствующие задачи, функции и обязанности Выяснять уровень потенциала поставщиков услуг здравоохранения и их потребности в обучении Разрабатывать учебные программы	Выявлять аспекты, по которым потенциал следует укрепить Выявлять функции и задачи, подлежащие децентрализации или интеграции Проводить обучение или ориентацию медицинских работников Осуществлять поддерживающее кураторство Организовывать наставничество и занятия с инструкторами
Картирование ресурсов	Картировать источники и пробелы финансирования для профилактики и лечения ТБ у детей и подростков и оказания услуг здравоохранения детям и подросткам на различных уровнях системы здравоохранения	Выявлять возможности для финансирования Выявлять платформы для проведения информационно-разъяснительной работы
Оценка доступности противотуберкулезных препаратов, в т. ч. удобных для применения у детей лекарственных форм и расходных материалов	Оценивать доступность противотуберкулезных препаратов и материалов, в т. ч. удобных для применения у детей лекарственных форм и расходных материалов (включая материалы для неинвазивного забора образцов) Проводить количественную оценку	Для обоснования планирования закупок, составления бюджетов и прогнозирования Предоставление материалов и противотуберкулезных препаратов, в т. ч. удобных для применения у детей лекарственных форм

Шаг	Описание	Обоснование
Организация работы с информацией в области здравоохранения	Анализировать имеющиеся инструменты регистрации данных и отчетности Адаптировать электронные средства регистрации данных и отчетности	Выявлять возможности для сбора, предоставления и использования данных Популяризировать электронную регистрацию и отчетность или обеспечить их приоритетность Выявлять показатели для отслеживания хода работы и обеспечивать использование анализа данных для усовершенствования услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ

### **6.2.1.8. Возможности для интеграции услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ в работу других служб**

Возможности для интеграции услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ на уровне ЛПУ имеются в амбулаторных отделениях, амбулаториях, специализирующихся на питании, помощи при ВИЧ, охране здоровья матери и ребенка (например, профилактика передачи инфекции от матери ребенку, дородовой уход, пункты вакцинации), детских поликлиниках, взрослых туберкулезных диспансерах и амбулаториях торакальной медицины, а также в стационарах. При наличии ресурсов в рамках НПТ можно рассмотреть внедрение скрининга на ТБ по инициативе поставщика услуг в соответствующих местах обращения детей за ПМСП, а также привязку к диагностике и лечению; если ресурсы ограничены, то приоритет можно отдать местам обращения детей за ПМСП или службам, рассчитанным на оказание помощи больным детям.

Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ содержит рекомендацию оказывать интегрированные услуги в связи с ТБ и ВИЧ, желательно в одно и то же время и в одном и том же месте (167). Кроме того, в этой политике рекомендовано налаживать сотрудничество программ по борьбе с ВИЧ и НПТ с другими программами, чтобы обеспечивать доступ к интегрированным услугам гарантированного качества, в т. ч. для детей и подростков. В положении о гарантии качества 1.8 Стандартов повышения качества медицинской помощи, оказываемой в лечебно-профилактических учреждениях детям и подросткам раннего подросткового возраста, рекомендовано надлежащим образом оценивать и обследовать всех детей, подверженных риску заболевания ТБ или ВИЧ, и оказывать им необходимую медицинскую помощь в соответствии с рекомендациями ВОЗ (168).

Многие поставщики медицинских услуг на уровне ПМСП в странах с высоким бременем ТБ проходят всестороннее обучение по обследованию детей с пневмонией, диареей и нарушением питания и оказанию им помощи в рамках таких подходов к обслуживанию, как ИВБДВ и интегрированное ведение случаев на уровне местных сообществ. В этих подходах основное внимание уделяется наиболее распространенным болезням детей, клиническая картина которых схожа с ТБ – таким как пневмония и нарушение питания (80, 169). Следовательно, они дают возможность укрепить систему комплексного симптоматического скрининга на ТБ для детей младше пяти лет. В частности, в буклете ВОЗ по схемам ИВБДВ 2014 г. (80) рекомендовано направлять детей с кашлем продолжительностью более 14 дней к соответствующему специалисту, описано обследование на ТБ инфекцию у детей с острым нарушением питания, обследование на ТБ и назначение ПЛТ для детей, живущих с ВИЧ (80, 169).

В [таблице 6.3](#) кратко описаны возможности для интеграции услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ.

**Таблица 6.3. Возможности для интеграции услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ в работу других служб**

Целевая популяция	Возможности	Меры, необходимые для обеспечения оказания услуг в связи с ТБ
Дети	<ul style="list-style-type: none"> <li>ИВБДВ</li> <li>Вакцинация</li> <li>Продовольственное обеспечение</li> <li>Амбулаторное отделение</li> <li>Стационарное отделение</li> <li>Интегрированное ведение случаев на уровне местных сообществ</li> <li>Целевые программы для сирот и незащищенных детей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медико-санитарное просвещение и консультирование в связи с ТБ</li> <li>Скрининг на ТБ и направление на диагностику и лечение ТБ по инициативе поставщиков услуг</li> <li>Тестирование на ВИЧ</li> <li>Расследование контактов больных ТБ</li> <li>ПЛТ для соответствующих критериям контактов, а также детей и подростков, живущих с ВИЧ</li> <li>Укрепление систем регистрации и учета, а также популяризация практических методов, обеспечивающих поступление данных о ТБ в НПТ</li> </ul>
Дети и подростки, живущие с ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Услуги в связи с ВИЧ и АРТ</li> <li>Дифференцированное оказание услуг в связи с ВИЧ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медико-санитарное просвещение и консультирование в связи с ТБ</li> <li>Скрининг на ТБ по инициативе поставщиков услуг</li> <li>Диагностика и лечение ТБ</li> <li>Расследование контактов больных ТБ</li> <li>ПЛТ для соответствующих критериям контактов, а также детей и подростков, живущих с ВИЧ</li> <li>Психосоциальная поддержка</li> <li>Укрепление систем регистрации и учета, а также популяризация практических методов, обеспечивающих поступление данных о ТБ в НПТ</li> </ul>
Подростки, девочки и молодые женщины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Услуги, предоставляемые с учетом потребностей подростков</li> <li>Службы планирования семьи</li> <li>Услуги в связи с ВИЧ и АРТ</li> <li>Программы работы на местах</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Медико-санитарное просвещение и консультирование в связи с ТБ</li> <li>Скрининг на ТБ и направление на диагностику и лечение ТБ по инициативе поставщиков услуг</li> <li>Тестирование на ВИЧ</li> <li>Расследование контактов больных ТБ</li> <li>Психосоциальная поддержка</li> <li>Укрепление систем регистрации и учета, а также популяризация практических методов, обеспечивающих поступление данных о ТБ в НПТ</li> </ul>

Целевая популяция	Возможности	Меры, необходимые для обеспечения оказания услуг в связи с ТБ
Беременные женщины	Дородовой уход Профилактика передачи инфекции от матери ребенку	Медико-санитарное просвещение и консультирование в связи с ТБ Скрининг на ТБ и направление на диагностику и лечение ТБ по инициативе поставщиков услуг Тестирование на ВИЧ Расследование контактов больных ТБ Психосоциальная поддержка Укрепление систем регистрации и учета, а также популяризация практических методов, обеспечивающих поступление данных о ТБ в НПТ
Женщины в послеродовой период	Послеродовой уход Профилактика передачи инфекции от матери ребенку Пункты оказания помощи матери и ребенку	Медико-санитарное просвещение и консультирование в связи с ТБ Скрининг на ТБ и направление на диагностику и лечение ТБ по инициативе поставщиков услуг Тестирование на ВИЧ Психосоциальная поддержка Расследование контактов больных ТБ ПЛТ для соответствующих критериям женщин в послеродовой период Укрепление систем регистрации и учета, а также популяризация практических методов, обеспечивающих поступление данных о ТБ в НПТ

### 6.2.1.9. Социально-экономические последствия ТБ для детей, подростков и их семей

ТБ часто поражает людей с низким социально-экономическим статусом и приводит к усугублению бедности и социального неблагополучия из-за катастрофических расходов<sup>25</sup> и снижения дохода домохозяйств. У большинства детей с ТБ он развивается после контакта со взрослым членом семьи, у которого имеется контагиозный ЛТБ. Большое число регистрируемых у детей случаев ТБ указывает на продолжающуюся эпидемию этого заболевания среди взрослых (170). Случай ТБ в семье не только обуславливает передачу инфекции детям, но и создает угрозу потери дохода и финансового благополучия домохозяйства. К возможным последствиям ТБ для детей относятся прекращение обучения в школе после смерти родителей от ТБ или в силу необходимости работать для сохранения уровня дохода домохозяйства (171). В детстве или подростковом возрасте ТБ

<sup>25</sup> Согласно оперативному определению «катастрофические расходы в связи с ТБ» – это не покрываемые страховкой медицинские и немедицинские расходы, а также косвенные издержки, превышающие установленную процентную долю (например, 20%) от совокупного дохода домохозяйства. Медицинские расходы обозначают совокупность не покрываемых страховкой расходов в связи с диагностикой и лечением ТБ, которые несут люди с ТБ в данном домохозяйстве. Немедицинские расходы обозначают расходы, связанные с использованием услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ, в т. ч. расходы на транспорт, проживание и питание. Расходы обоих упомянутых типов рассчитываются за вычетом компенсаций, полученных понесших их лицом. Косвенные издержки – это временные затраты пациента или лица, осуществляющего за ним уход, снижение зарплаты (за вычетом социальных выплат), а также снижение дохода в связи с обращением за медицинской помощью по поводу ТБ и госпитализацией во время эпизода ТБ.

может нарушить процесс обучения в школе или привести к его задержке, а также отрицательно сказаться на развитии человека (172).

В рамках процесса разработки сводного руководства по ведению ТБ у детей и подростков разработана концептуальная система, позволившая описать маршруты и механизмы, которые наиболее достоверно отражают социально-экономические последствия ТБ для детей и подростков (Atkins S, Heimo L, Carter D et al., неопубликованные данные, 2022).

В этом рамочном материале указано, что среди образовательных и психосоциальных последствий фигурируют обнищание детей, упущенные образовательные возможности, отставание в физическом, умственном и эмоциональном развитии и ухудшение психического здоровья.

По итогам сопутствующего предварительного обзора с целью определения масштабов проблемы было установлено, что время, потраченное на уход за ребенком с ТБ, влияло на расходы семьи, питание и образование и в целом приводило к уменьшению дохода домохозяйства, а все эти факторы в совокупности приводили к снижению семейного благополучия. ТБ отрицательно сказывался на образовании детей, особенно если пострадавшим членом семьи был мужчина, являющийся основным кормильцем, причем последствия иногда распространялись на несколько поколений. Госпитализация и другие аспекты лечения ТБ, в т. ч. лечение под непосредственным наблюдением, сказывались на посещениях детьми и подросткам учебных заведений. Кроме того, субъективно воспринимаемая стигматизация и ее объективные проявления приводят к практически значимым последствиям для диагностики ТБ, посещения амбулаторий и лечения; сообщалось и о других психосоциальных последствиях, помимо стигматизации, в т. ч. о разрыве отношений между родителями и детьми.

Помимо предварительного обзора с целью определения масштабов проблемы, был также проведен анализ данных из 10 национальных обследований расходов пациентов в связи с ТБ, в которых участвовали более 1500 детей и подростков. Структура и глубина национальных обследований расходов пациентов обычно не предполагают оценку доли детей и подростков, несущих катастрофические расходы, однако результаты такого анализа стали источником ценных дополнительных сведений о последствиях диагноза ТБ для детей и подростков. В целом, если ТБ заболел ребенок или подросток, то доля домохозяйств, понесших катастрофические расходы, была ниже (41,8%, 95-процентный ДИ 22,9–60,8%), чем в ситуациях, когда ТБ заболел взрослый (56,2%, 95-процентный ДИ 44,4–68,1%).

Нарушение процесса обучения в учебных заведениях было одним из наиболее значительных последствий для детей (8,4%, 95-процентный ДИ 3,4–13,4%) и подростков (18,7%, 95-процентный ДИ 8,8–28,7%) с ТБ. С утратой продовольственной безопасности сталкивались 19,8% (95-процентный ДИ 3,7–35,8%) детей с ТБ и 20,5% (95-процентный ДИ 11,5–29,8%) подростков с ТБ. Во время лечения ТБ меры социальной защиты были малодоступны для членов домохозяйств. В домохозяйствах, в которых ТБ заболел ребенок, суммарно в среднем у 7,9% (95-процентный ДИ 1,9–14,0%) участников имелся доступ к службам социальной защиты; в случае подростков доля имевших такой доступ составляла 12,0% (95-процентный ДИ 2,2–21,9%).

Данные результаты подчеркивают необходимость социальной защиты детей и подростков с ТБ. Кроме того, исходя из выявленных потребностей, разумно будет использовать ориентированный на нужды и интересы семьи подход к социальной защите. Отрицательное воздействие на образование, продовольственную безопасность и социальную защищенность – это многосекторальная проблема, решение которой требует задействования связей с программами в других секторах, стремящихся к комплексному оказанию помощи в связи с ТБ.

Исходя из результатов предварительного обзора с целью определения масштабов проблемы, лучше изучить социально-экономические последствия ТБ для детей и подростков и снизить их тяжесть помогают следующие меры:

- модели оказания помощи и стратегии поддержания приверженности лечению, которые учитывают интересы семьи и ребенка и обладают менее выраженными социально-экономическими последствиями, и при этом помогают полностью завершить курс лечения и в целом создают среду, способствующую терапии;
- ориентированные на нужды и интересы семьи модели оказания помощи необходимо включить в стратегии и меры политики, чтобы снизить тяжесть прямых и косвенных последствий ТБ для детей и подростков;
- дополнительные исследования по оценке социально-экономического эффекта помощи по поводу ТБ для детей и подростков, а также эффекта социальной защиты и воздействия иных стратегий смягчения отрицательных последствий.

### **6.2.1.10. Примеры опыта стран в сфере разработки ориентированных на нужды и интересы семьи децентрализованных комплексных услуг в связи с ТБ для детей и подростков**

#### **Вставка 6.3. Поиск неучтенных детей с ТБ: предварительные данные проекта СаР-ТВ, полученные в странах к югу от Сахары (неопубликованные данные, 2021 г.)**

**Страны:** Демократическая Республика Конго, Зимбабве, Камерун, Кения, Кот-д’Ивуар, Лесото, Малави, Объединенная Республика Танзания, Уганда

**Период:** 2018–2021 гг.

**Целевая популяция:** дети и подростки младше 15 лет

На июнь 2021 г. указанные вмешательства проведены в 359 учреждениях из 9 стран. В соответствии с целью проекта по децентрализации потенциала диагностики и ведения детского ТБ с его передачей учреждениям более низкого уровня участвовавшие в данном проекте учреждения были распределены следующим образом: 69% представляли собой учреждения первого уровня (медико-санитарные пункты, диспансеры), 28% – второго уровня (районные больницы), а 3% – третьего уровня (региональные или национальные больницы).

В данном проекте были реализованы многоплановые меры по выявлению случаев, которые поэтапно внедрялись во всех учреждениях. К ним относилось:

- ➔ внедрение систематического скрининга на ТБ в пунктах, куда обращаются дети, с помощью адаптированного для детей инструмента скрининга, позволяющего оценить симптомы и факторы риска ТБ у детей;
- ➔ проведение всестороннего обучения сотрудников учреждений в области диагностики и ведения детского ТБ, включая поддержку клинической диагностики детского ТБ;
- ➔ внедрение процедур забора образцов (желудочного аспирата, АНГ, индуцированной мокроты, биоптата лимфатических узлов, полученного методом тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии) и, при необходимости, поддержка транспортировки образцов в лаборатории для тестирования с помощью Xpert MTB/RIF;
- ➔ по возможности – повышение доступности РОГК (например, именные сертификаты на возмещение транспортных расходов, субсидии на оплату РОГК, консультации рентгенологов по интерпретации РОГК);

→ активизация расследования контактов в пределах домохозяйств, в т. ч. в рамках подходов с опорой на местные сообщества.

**Результаты:** с декабря 2018 г. по июнь 2021 г. скрининг на ТБ благодаря принятым в данном проекте мерам прошло 3 424 043 ребенка в возрасте 0–14 лет. В общей сложности у 50 010 выявлено подозрение на ТБ, а 9845 поставлен диагноз ТБ. Из 9845 пациентов, у которых диагностирован ТБ, 49,8% (4902) имели возраст 0–4 лет, 50,1% (4931) – 4–15 лет, а у 0,1% (12) возраст был неизвестен. Среднемесячное количество детей, диагностированных в пересчете на учреждение, выросло с 1,37 до принятия указанных мер до 1,93 после их принятия, что соответствует значительному увеличению в 1,4 раза ( $P < 0,0001$ ). Средняя доля детей, у которых диагностирован бактериологически подтвержденный ТБ, выросла с 14,1% до принятия указанных мер до 22,4% после их принятия, что соответствует увеличению в 1,59 раза ( $p < 0,0001$ ).

Из 9845 детей и подростков, у которых диагностирован ТБ, 90% (8813) выявлены благодаря мероприятиям по выявлению случаев, проводимым на базе учреждений, а оставшиеся 10% (1032) – благодаря мероприятиям по расследованию контактов (на базе учреждений или на уровне местного сообщества).

**Извлеченные уроки:** внедрение многопрофильного подхода к выявлению случаев в рамках проекта CaP-TB практически реализуемо на разных уровнях системы здравоохранения, в т. ч. в первичном звене. Большинство детей с ТБ выявлены за счет внедрения систематического скрининга на ТБ в различных пунктах поступления в учреждение лиц без ТБ или в местах получения услуг, которыми пользуются дети (например, амбулаторное отделение, стационарное отделение, охрана здоровья матери и ребенка, продовольственное обеспечение, ВИЧ). Передача задач по скринингу детей на ТБ непрофессиональным МР оказалась практически реализуемой и получила хорошие отзывы МР и руководителей учреждений. Для НПТ крайне важно зафиксировать маршруты для больных детей на уровне учреждений и обеспечить эффективную интеграцию потенциала, необходимого для выявления и ведения ТБ у детей, во все службы, которыми пользуются больные дети. Организация эффективной программы обучения, поддержки и кураторства в области детского ТБ, направленной на МР, непосредственно работающих с пациентами, было критически важно для укрепления потенциала и поддержания уверенности, необходимых для диагностики и ведения детского ТБ всеми педиатрическими службами, в т. ч. на первичном уровне.



**Вставка 6.4. Проект TB-Speed: укрепление услуг по диагностике, лечению и профилактике детского ТБ для содействия раннему выявлению (неопубликованные данные, 2021 г.)**

**Страны:** Камбоджа, Камерун, Кот-д'Ивуар, Мозамбик, Сьерра-Леоне, Уганда

**Условия:** 2 районных больницы и 9 или 10 учреждений ПМСП в каждой стране

**Период:** продолжается в настоящее время

**Целевая популяция:** больные дети и подростки младше 15 лет, обращающиеся за помощью в районную больницу или учреждение ПМСП (амбулаторное отделение), и дети младше 15 лет с подозрением на ТБ, выявленные за счет систематического скрининга или планового клинического обследования на уровне районных больниц или учреждений ПМСП.

**Проведенные вмешательства:** на уровне отдельных пациентов принимались следующие меры:

- систематический скрининг на ТБ;
- клиническое обследование;
- тестирование образцов АНГ и стула (или откашливаемой мокроты) с помощью Xpert Ultra;
- усовершенствование интерпретации РОГК за счет использования цифровой рентгенографии, улучшения навыков считывания, упрощения инструментов и контроля качества интерпретации;
- принятие решений относительно лечения.

На уровне системы здравоохранения принимались следующие меры:

- внедрение стратегии децентрализации, ориентированной на районные больницы – подход к диагностике детского ТБ при оказании помощи отдельным пациентам на уровне районной больницы (учреждения ПМСП в этом районе проводят систематический скрининг на ТБ и направляют пациентов в районную больницу);
- внедрение стратегии децентрализации, ориентированной на учреждения ПМСП – подход к диагностике детского ТБ при оказании помощи отдельным пациентам на уровне ПМСП (включая систематический скрининг, клиническое обследование и тестирование АНГ и стула или откашливаемой мокроты с помощью Ultra). В районах, где осуществляется стратегия децентрализации до уровня ПМСП, для детей, у которых при скрининге на уровне районной больницы возникло подозрение на ТБ, в районных больницах также проводится диагностика в рамках оказания помощи отдельным пациентам.

Лица, внедрявшие эти меры на уровне лечебно-профилактических учреждений, дали следующие отзывы.

- Систематический скрининг воспринимался как важный и полезный, но сложный во внедрении, особенно на уровне районной больницы (объем работы, поток пациентов). Пациентам иногда было сложно понять задаваемые при скрининге вопросы, особенно если их задавали в переполненных приемных покоях, а также в условиях стигматизации ТБ.

- Отбор образцов стула и отбор АНГ с помощью аккумуляторного аспиратора слизи оказались практически реализуемы и получили хорошие отзывы на уровне районных больниц и на уровне учреждений ПМСП. Для забора АНГ обычно требовалось участие как минимум двух людей (МР и одного из его коллег или родителя пациента). Стул обычно не отбирался, пока ребенок находился в учреждении (как и позднее, в силу транспортных и финансовых ограничений, не позволявших родителям вернуться в ЛПУ с контейнерами со стулом).
- Тестирование с помощью Xpert Ultra и платформы GeneXpert Edge с аккумуляторным питанием было внедрено во всех учреждениях ПМСП в шести странах, а образцы стула тестировали на уровне районных больниц. Отрицательное влияние на тестирование образцов стула оказывали неблагоприятные условия перевозки образцов между учреждениями (расстояния, рельеф местности, сильные дожди, сложности поддержания требуемой температуры хранения) и нестабильность электроснабжения на уровне районных больниц и учреждений ПМСП.
- В ряде стран возникли сложности с оцифровкой РОГК и передачей изображений врачам, особенно тем, кто работает с пациентами на уровне ПМСП, из-за отсутствия достаточно развитой инфраструктуры сетей связи.
- Обе модели децентрализации сталкивались со структурными и организационными ограничениями, в основном с точки зрения доступности, устойчивости и мотивации сотрудников (часто происходила ротация и перевод сотрудников с места на место; требовались меры стимулирования за выполнение дополнительного объема работ).
- Поддерживающее кураторство помогло в решении многих оперативных задач. Клиническое наставничество повысило уверенность врачей в собственных навыках интерпретации клинической картины и РОГК, необходимых для диагностики ТБ.

#### **Вставка 6.5. Проект Decentralise TB services and Engage Communities to Transform lives of Children with TB [Децентрализация услуг по поводу ТБ и вовлечение представителей местных сообществ ради улучшения жизни детей с ТБ] (158)**

**Страна:** Уганда

**Условия:** два района (один сельский и один пригородный)

**Период:** 2015–2016 гг.

Данный проект был осуществлен Международным союзом борьбы с ТБ и болезнями легких в сотрудничестве с Национальной программой борьбы с ТБ и лепрой, Детским фондом Бейлорского медицинского колледжа в Уганде (Baylor-Uganda), и больницей Mildmay-Uganda

**Проведенные вмешательства:** проект был посвящен децентрализации медицинских услуг, направленных на ведение ТБ у детей от третичного звена до ПМСП, и налаживанию связей для содействия скринингу и ведению контактов в пределах домохозяйств на уровне местного сообщества.

Проводились следующие вмешательства:

- сбор исходных данных по участвующим в проекте районам;
- совещания по вовлечению заинтересованных сторон на национальном (включая техническую рабочую группу по детскому ТБ) и районном уровне;

- разработка учебного комплекта на основе практического руководства Международного союза борьбы с ТБ и болезнями легких (73), адаптированного к местным условиям, и учебного онлайн-курса по детскому ТБ в сотрудничестве с НПТ;
- обучение сотрудников учреждений и членов общинных групп с использованием каскадного подхода:
  - сначала проводилась подготовка преподавателей районного уровня по ведению детского ТБ; затем эти преподаватели обучали медицинских работников, работающих с пациентами на уровне ПМСП в ходе двухдневного учебного мероприятия с разбором практических примеров из онлайн-курса Международного союза борьбы с ТБ и болезнями легких, посвященного детскому ТБ;
  - ОМР, привязанные к одному из медицинских учреждений и выбранные местным сообществом, прошли обучение скринингу людей, контактировавших в пределах домохозяйств с лицами с бактериологически подтвержденным ТБ, выявлению и направлению контактов любого возраста с симптомами на дополнительное обследование, направлению контактировавших с ТБ детей младшего возраста (младше пяти лет) без симптомов в лечебно-профилактические учреждения на ПЛТ, а также медико-санитарному просвещению членов семей и предоставлению им поддержки в области соблюдения режима ПЛТ;
- сессии наставничества и поддерживающего кураторства после обучения, которые осуществлялись ежемесячно в течение первых трех месяцев, а затем – ежеквартально;
- поддержка и укрепление системы здравоохранения посредством ремонта неисправных микроскопов, повышения квалификации сотрудников лабораторий, обучения сотрудников ЛПУ управлению цепочками поставок, а также приобретения дополнительных запасов для терапии изониазидом.

Обзор данных, относящихся к повышению качества, проводился для оценки эффективности работы учреждений и местного сообщества ежеквартально посредством совещаний районного уровня и встреч с представителями местного сообщества. Эти площадки позволяли выявлять сложности и обмениваться передовым опытом.

Исследование показало, что диагностику (в т. ч. постановку клинических диагнозов) и лечение детского ТБ можно проводить на уровне учреждений ПМСП. Для обеспечения устойчивой работы и наращивания масштабов такой деятельности необходимы вовлечение заинтересованных сторон (включая НПТ) и привлечение ресурсов, в т. ч. квалифицированных сотрудников, инструментов обучения и финансовой поддержки. ОМР можно с успехом привлекать к оказанию комплексной помощи лицам, контактировавшим со случаями ТБ в пределах домохозяйств, в том числе к выявлению и направлению к специалистам контактировавших детей с симптомами. За счет налаживания связей между контактами в пределах домохозяйств с учреждениями ПМСП посредством ОМР можно добиться широкого охвата МСП и высокой процентной доли завершивших ПЛТ.

#### Выявление и лечение случаев ТБ

Показатель	Результат	Исходный уровень	Окончание вмешательства
Доля всех диагностируемых случаев детского ТБ по уровням ЛПУ	Рост числа сообщений о зарегистрированных случаях на уровне ПМСП	96% на V уровне 3% на IV уровне 1% на III уровне	50% на V уровне 21% на IV уровне 29% на III уровне

Количество случаев детского ТБ и их доля относительно общего числа зарегистрированных случаев ТБ	Рост на 139%	8,8% (271)	14,9% (647)
Случаи ТБ у детей младшего возраста, доля относительно всех случаев детского ТБ	Повышение среди детей младше пяти лет	36,5% (99)	50,1% (324)
Случаи ТБ у подростков старшего возраста и взрослых	Рост на 32%	Исходный уровень: 2805	После вмешательств: 3693
Успешность лечения (излечение и завершение)	Существенное улучшение	Исходный уровень: 65%	После вмешательств: 81%
Смерть или неэффективность лечения	Снижение числа неблагоприятных исходов	Исходный уровень: 15 %	После вмешательств: 4%

#### ПЛТ

Показатель	Результат	Окончание вмешательства
Соответствующие критериям дети-контакты, приступившие к ПТИ	Рост охвата	77% (670 из 910 соответствующих критериям)
Дети-контакты, приступившие к ПТИ	Рост доли завершающих ПТИ =	85% (569 из 670, начавших ПТИ)

### Вставка 6.6. Учет детского ТБ при интегрированном ведении болезней младенческого и детского возраста в лечебно-профилактических учреждениях Аддис-Абебы (173)

**Страна:** Эфиопия

**Условия:** страна с высоким бременем ТБ

**Период:** 2016–2017 гг.

Проект реализован в сотрудничестве между бюро здравоохранения городской администрации г. Аддис-Абебы, Министерством здравоохранения Эфиопии и национальной программой борьбы с ТБ и финансируемым ЮСЭЙД проектом Challenge TB.

Комплекс предусмотренных проектом вмешательств включал в себя добавление блок-схемы ведения случаев ТБ в национальный буклет по интегрированному ведению болезней новорожденных и других детей (ИВБНД), создание столбца «Скрининг на ТБ» в реестре методов лечения ИВБНД, а также профессиональную подготовку по вопросам детского ТБ для специалистов по вопросам детского здоровья и сотрудников программ борьбы с ТБ, кураторов по санитарному просвещению и администраторов учреждений из 30 отобранных ЛПУ. Участникам предоставлялся настольный справочник по ТБ и доступ в реестры расследования контактов и профилактического лечения, а также обновленный реестр ИВБНД. На местах проводился инструктаж по забору образцов методом аспирации через назогастральный зонд. Контроль внедрения проводился ежемесячно и ежеквартально; кроме того, проводились периодические совещания по оценке эффективности работы.

Оказываемые в связи с детским ТБ услуги, в т. ч. забор образцов (методом аспирации через назогастральный зонд), поддаются децентрализации до уровня ПМСП с помощью платформ ИВБНД с дополнительными комплексами мер. Повышение осведомленности и консультирование относительно преимуществ ПТИ, а также устранение побочных эффектов могут повысить охват ПТИ. Укрепление связей между лечебно-профилактическими учреждениями и местным сообществом с помощью имеющихся платформ крайне важно для повышения осведомленности о ТБ, расследования контактов, отслеживания пациентов, преждевременно прерывающих лечение, и консультирования по вопросам приверженности лечению.

Показатель	Результат	Исходный уровень	Окончание вмешательства
Доля детей, прошедших скрининг на ТБ в амбулаториях для детей младше пяти лет	Рост	28,3% (4812)	98% (31 590)
Доля выявленных предполагаемых случаев ТБ	Рост	0,06% (3)	0,33% (257)
Случаи ТБ у детей младше пяти лет	Рост	1	50 (в т. ч. 30 за счет ИВБНД и 8 – за счет расследования контактов)
Методики аспирации содержимого желудка	Приобретенный навык	0	109
Скрининг контактов на ТБ	Рост	46%	100%
Доля соответствующих критериям контактов младше пяти лет, приступивших к ПЛТ	Рост	11,3% (16)	73,7% (207)

Таким образом можно заключить, что внедрение ориентированной на интересы пациента и членов его семьи децентрализованной комплексной помощи и профилактики позволяет повысить доступность медицинских услуг и потенциально способно привести к росту доли регистрируемых и выявляемых случаев ТБ среди детей и подростков, сократить срок постановки диагноза (и назначения терапии), повысить успешность лечения среди детей и подростков, приступивших к противотуберкулезной терапии, и охват ПЛТ, а также повысить долю завершающих терапию.

## 6.3. Участие частного сектора в оказании помощи детям и подросткам с ТБ

### 6.3.1. Общие сведения

Во многих странах с высоким бременем ТБ большинство невыявленных лиц с ТБ, включая детей, как минимум один раз обращаются за помощью к частным поставщикам медицинских услуг и иным поставщикам, не связанным с государственным сектором (174). Кроме того, к учреждениям частного сектора часто относятся пункты оказания помощи детям с распространенными болезнями, такими как кашель, лихорадка и диарея, особенно в странах с развитым частным сектором (175). В таких странах лица с ТБ или подверженные риску ТБ, вероятно, не смогут получить высококачественные услуги по диагностике, лечению и профилактике ТБ, если НПТ не примет меры по установлению всестороннего сотрудничества с частным сектором.

В Дорожной карте ВОЗ по ликвидации ТБ у детей и подростков 2018 г. в числе приоритетных мер называется поощрение функциональных партнерств с целью оптимизации помощи по поводу ТБ, в т. ч. с частным сектором (5). Частный сектор служит точкой начала взаимодействия с системой здравоохранения для получения помощи по поводу ТБ и противотуберкулезной терапии, в т. ч. для детей, подростков и членов их семей (174–176). Таким образом, НПТ следует работать как с государственным, так и с частным сектором здравоохранения, особенно по мере того, как страны активизируют усилия для обеспечения всеобщего охвата услугами здравоохранения.

### 6.3.2. Обоснование

В большинстве стран с низким и средним уровнем дохода частные поставщики служат важным источником медико-санитарной помощи для всего населения. Обычно менее бедные прибегают к услугам более официальных и квалифицированных поставщиков, а бедняки часто в первую очередь обращаются к неофициальным неквалифицированным поставщикам. На частных поставщиков медицинских услуг часто приходится 50–70% оказываемой помощи, особенно амбулаторной ПМСП (175). В 7 из 30 стран с высоким бременем ТБ, на которые, помимо прочего, приходится наибольшая доля заболеваемости ТБ в целом и наибольшее количество неучтенных случаев ТБ, учреждения частного сектора служат первой точкой обращения в систему здравоохранения для до 75% людей, нуждающихся в помощи (174, 176). Во многих странах с высоким бременем ТБ, особенно при наличии развитого частного сектора, работа с частными поставщиками медицинских услуг систематически активизируется. Исходя из опыта стран и программ, в которых удалось повысить выявляемость случаев и улучшить исходы лечения благодаря методам, предполагающим сотрудничество с частным сектором, можно заключить, что необходимо повышать вовлеченность всех поставщиков медико-санитарной помощи в борьбу с ТБ и ведение случаев ТБ. Поставщики медицинских услуг в частном секторе могут не обладать сведениями о ТБ или навыками, которые требуются в соответствии с актуальными руководствами по диагностике и лечению ТБ, в т. ч. не знать об удобных для применения у детей лекарственных формах. Кроме того, детей и подростков, получающих медико-санитарную помощь в частных учреждениях и службах, часто не регистрируют в НПТ.

### 6.3.3. Преимущества вовлечения частного сектора в оказание помощи по поводу ТБ

Цель вовлечения поставщиков медицинских услуг из частного сектора состоит в том, чтобы повысить доступность помощи по поводу ТБ и противотуберкулезной терапии для людей, которые предпочитают обращаться за помощью в негосударственные учреждения, в т. ч. для детей и подростков (174).

Такой подход позволяет пациентам частного сектора сэкономить деньги за счет направления в бесплатные службы НПТ, а также за счет их обеспечения препаратами, средствами диагностики, социальной поддержкой, которые предоставляются за счет программ по борьбе с ТБ. К преимуществам вовлечения частных поставщиков медицинских услуг относится и снятие с НПТ ряда функций и обязанностей в связи с помощью при ТБ и противотуберкулезной терапией, в т. ч. по просветительской работе, профилактике ТБ, систематическому скринингу на ТБ, диагностике, назначении терапии и последующему наблюдению. Кроме того, это сокращает число случаев передачи ТБ из-за задержек в диагностике и лечении ТБ, уменьшает смертность и заболеваемость по причине неверно назначенного лечения, а также позволяет предотвратить формирование лекарственной устойчивости из-за незавершенного лечения и катастрофические расходы из-за не покрываемых страховкой затрат, и устранить неполноту мониторинга и оценки противотуберкулезных служб. Это также может способствовать решению проблем, обусловленных запоздалым и неполным внедрением усовершенствованных инструментов и товаров, относящихся к борьбе с ТБ, в т. ч. КПФД, из-за их слабого проникновения в частный сектор (174).

### 6.3.4. Практические соображения

В различных условиях существует широкий спектр частных поставщиков медицинских услуг, и набор оказываемых ими услуг варьирует. НПТ важно составить обширный перечень различных частных поставщиков медицинских услуг и условий, в которых они работают, и внедрить гибкие модели взаимодействия с ними, руководствуясь набором предоставляемых ими услуг. В Дорожной карте ВОЗ по ликвидации ТБ у детей и подростков 2018 г. подчеркивается необходимость обучать частных поставщиков медицинских услуг методам ведения ТБ у детей и подростков, в том числе систематическому скринингу на ТБ, обратить их внимание на важность обязательной регистрации случаев и проинформировать их об имеющихся лекарственных формах противотуберкулезных препаратов, рассчитанных на детей (5).

В документе от 2018 г. WHO Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap [Объединение усилий частного и общественного секторов в целях профилактики ТБ и ухода за больными ТБ: дорожная карта ВОЗ] описано 10 ключевых мер, которые необходимо принять для успешного вовлечения частного сектора (вставка 6.7). НПТ могут руководствоваться этими указаниями, чтобы задействовать частный сектор как одну из моделей оказания помощи при ТБ и лечения ТБ у детей и подростков (174)

#### **Вставка 6.7. Ключевые меры, применимые в отношении служб по диагностике, лечению и профилактике ТБ у детей и подростков, из документа WHO Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap [Объединение усилий частного и общественного секторов в целях профилактики ТБ и ухода за больными ТБ: дорожная карта ВОЗ]**

**Ключевая мера 1.** Получить детальное представление о предпочтениях пациентов, динамике частного сектора и причинах того, почему в борьбу с ТБ необходимо вовлечь всех поставщиков медицинских услуг. Это особенно важно при предоставлении информации, которая будет использоваться для определения приоритетности поставщиков медицинских услуг при работе с ними – в частности, педиатров, занятых частной практикой. Например, к поставщикам какого типа приводят больных детей и подростков? Поступают ли дети и подростки к государственным или частным поставщикам медицинских услуг? Какие услуги по диагностике и лечению предлагаются различными поставщиками? Являются ли их услуги финансово доступными?

**Ключевая мера 2.** Установить умеренно амбициозные целевые ориентиры в области соотношения государственных и частных поставщиков. При определении этих ориентиров следует учитывать аспекты ТБ у детей и подростков, чтобы обеспечить пристальное внимание к этой проблеме и в то же время подчеркнуть вклад частного сектора в устранение пробелов в охвате населения противотуберкулезной терапией и профилактическим лечением.

**Ключевая мера 3.** Выступать в поддержку выполнения политических обязательств, принятия необходимых мер и инвестирования в совместную работу частных и государственных учреждений. Информационно-разъяснительная деятельность играет важнейшую роль в формировании базы для вовлечения всех поставщиков на постоянной основе и должна быть направлена на освещение в том числе проблемы детского и подросткового ТБ.

**Ключевая мера 4.** Выделять достаточное финансирование для вовлечения всех поставщиков, в т. ч. реформируя механизмы финансирования для обеспечения

всеобщего охвата услугами здравоохранения. Если НПТ стремятся вовлечь частный сектор в деятельность, реализуемую в рамках бюджетных ассигнований и расходов, им следует обеспечить учет аспектов детского и подросткового ТБ.

**Ключевая мера 5.** Налаживайте сотрудничество с посредниками и ключевыми заинтересованными сторонами и наращивайте их потенциал. Организации-посредники играют одну из важнейших ролей в ликвидации разрыва между НПТ и частными поставщиками, особенно с учетом того, что усилия последних часто направлены прежде всего на клиническое ведение, а не на другие меры общественного здравоохранения, такие как расследование контактов с ТБ. Профессиональные организации, в т. ч. ассоциации специалистов в области педиатрии, могут выступать посредниками между НПТ и частным сектором. Профессиональные организации можно привлекать к поддержке осуществления важнейших действий, таких как распространение рекомендаций по детскому и подростковому ТБ, обучение, наставничество и кураторство. Педиатры, в частности, могут внести ценный вклад в наращивание потенциала, повышая уровень компетенций в области клинической диагностики и забора образцов.

**Ключевая мера 6.** Создать благоприятную политическую и нормативную основу. НПТ следует обеспечить интеграцию всех аспектов детского и подросткового ТБ в соответствующие стратегические документы. Маршрут к диагностике ТБ, движение по которому пациент начинает по своей инициативе, можно оптимизировать путем повышения доступности медицинской помощи, в т. ч. за счет снижения прямых и косвенных затрат для детей, подростков и осуществляющих уход лиц, которые возникают при обращении за помощью, а также путем удовлетворения специфических потребностей уязвимых групп населения за счет укрепления служб ПМСП, расширения набора услуг по диагностике и тестированию и, по мере возможности и необходимости, создания схем социальной защиты.

**Ключевая мера 7.** Использовать гибкие модели вовлечения, применимые к местным условиям, с учетом разнообразия рынка медицинских услуг. Это особенно важное замечание, так как стандартизация соотношения государственных и частных учреждений ограничит масштаб и эффективность их взаимодействия.

**Ключевая мера 8.** Использовать потенциал цифровых технологий. Стандартные инструменты регистрации данных и отчетности в НПТ, особенно бумажные, могут препятствовать своевременному и точному предоставлению отчетности частным сектором, в т. ч. данных о детском и подростковом ТБ. Количество сотрудников может быть недостаточным, у них может не хватать времени для заполнения таких документов, а надлежащие системы, упрощающие требуемую отчетность, могут отсутствовать. Внедрение цифровых технологий позволит НПТ получать от частного сектора данные с более подробной разбивкой по возрасту и использовать эти данные для принятия решений.

**Ключевая мера 9.** Создать набор финансовых и нефинансовых стимулов и дополнительных возможностей. Хорошо продуманные стимулы и дополнительные возможности могут подтолкнуть поставщиков медицинских услуг к участию в профилактике ТБ и оказанию помощи в этой сфере.

**Ключевая мера 10.** Отслеживать результаты деятельности и укреплять подотчетность. Непрерывное отслеживание и оценка вклада частного и государственного секторов в связи с конкретными задачами и целевыми ориентирами, установленными НПТ, имеют важнейшее значение с точки зрения повышения стабильности работы и обеспечения подотчетности. НПТ следует гарантировать учет всех аспектов детского и подросткового ТБ в механизме мониторинга и оценки.



Вовлечение частного сектора за счет совокупности таких вмешательств, как информационные кампании, скрининг на уровне местного сообщества, проводимый непрофессиональными поставщиками услуг, использование цифровых технологий и создание стимулов привело к двукратному росту числа регистрируемых случаев ТБ в Пакистане. В ходе реализации этого проекта был зафиксирован рост числа зарегистрированных случаев ЛТБ у детей в 7,3 раза, что подчеркивает важность вовлечения частного сектора в ведение ТБ у детей (166).

### **Вставка 6.8. Проект СаР-ТВ: обеспечение доступа пациентов из частного сектора к государственным противотуберкулезным препаратам для детей в Индии – трансформация стратегических принципов в действия на практике**

**Страна:** Индия

**Условия:** частный сектор

**Период:** 2018–2021 гг.

**Целевая популяция:** дети и подростки младше 15 лет

**Проведенные вмешательства.** Целью проекта СаР-ТВ, профинансированного ЮНИТЭЙД, было повысить качество помощи по поводу ТБ в частном секторе, в том числе в контексте назначения пациентам стандартизованных государственных КПФД и их применения пациентами. Чтобы добиться этого, организация Solidarity and Action Against the HIV Infection in India (SAATHII) вела информационно-разъяснительную работу с частными поставщиками услуг, имеющими право на занятие аллопатической медициной, и облегчала доступ к препаратам путем установления связей между этими поставщиками и Национальной программой по ликвидации ТБ или предоставляла их непосредственно.

В сотрудничестве с Индийской академией педиатрии и Национальной программой по ликвидации ТБ, в рамках СаР-ТВ были проведены учебные семинары и занятия по повышению квалификации медицинских работников.

В Индии, чтобы получать противотуберкулезные препараты в государственных учреждениях, пациенты должны быть зарегистрированы на портале Nikshay<sup>25</sup>. Регистрацию могут проводить сотрудники Национальной программы ликвидации ТБ, частные поставщики, пациенты или сотрудники вспомогательных организаций поставщиков медицинских услуг. Сотрудники проекта СаР-ТВ (по одному в каждом районе) занимались регистрацией случаев детского ТБ, а частные учреждения педиатрии информировали их о новых случаях. Кроме того, в рамках проекта на портале зарегистрировались 1065 частных учреждений, чтобы обеспечить регистрацию случаев поставщиками.

Учреждения общественного здравоохранения создают запасы противотуберкулезных препаратов исходя из прогнозируемого числа случаев. Из-за малого числа случаев в пунктах ПМСП препараты для детей не всегда имеются в достаточных количествах. Для решения этой проблемы сотрудники СаР-ТВ, работающие на местах, при поступлении сведений о ребенке передавали его имя и адрес

<sup>25</sup> Nikshay – это онлайн-система по работе с пациентами в целях борьбы с ТБ в рамках Национальной программы Индии по ликвидации ТБ.

старшему районному куратору по лечению на уровне микрорайона. Затем старший куратор по лечению обеспечивал доступность препаратов в государственном медицинском учреждении по месту жительства ребенка в течение 1–2 дней.

В сельской и, в некоторых случаях, городской местности противотуберкулезные препараты доставлялись к пациентам на дом медицинскими работниками, непосредственно взаимодействующими с пациентами (аккредитованными социальными активистами или медицинскими работниками, обслуживающими вызовы на дом), либо местной неправительственной организацией, выполняющей функции вспомогательного агентства по оказанию помощи пациентам.

**Результаты:** с августа 2018 г. по июнь 2021 г. в рамках проекта налажены связи более 1100 страдающих ТБ детей и подростков младше 15 лет для получения государственных КПФД. После этого доля детей и подростков с ТБ младше 15 лет, диагностированных в учреждениях, поддержанных CaP-ТВ и получавших лечение государственными КПФД, выросла с 29% до 65%.

Поставщики, изменившие методы работы и теперь предпочитающие назначать государственные КПФД, указали на легкость назначения из-за их доступности для различных весовых диапазонов и на пользу для пациентов, выражающуюся в понижении экспозиции. Некоторые поставщики, кроме того, были довольны регулярностью государственных поставок и поддержкой по линии CaP-ТВ, направленной на предоставление препаратов при появлении у пациентов проблем с их запасами.

**Трудности:** как правило, осуществляющие уход лица могли получить лекарственные средства в государственных учреждениях в течение суток после постановки диагноза. Однако в некоторых случаях начало лечения откладывалось, если препараты приходилось доставлять в государственное учреждение по месту жительства пациента из учреждения районного или микрорайонного уровня, или если старший куратор лечения был не на месте и не мог подтвердить регистрацию в программе Nikshay.

Для осуществляющих уход лиц расписание работы государственных аптек может быть неудобно, особенно если получение препаратов в аптеке ведет к потере дохода. Некоторым осуществляющим уход лицам количество принимаемых таблеток в высоких весовых диапазонах казалось чрезмерным.

Поставщики услуг, продолжающие назначать КПФД в рамках частного сектора, заявляли, что поступают так, ориентируясь на полученные ранее положительные результаты. Один поставщик высказал сомнения относительно качества и эффективности КПФД из государственного сектора. Еще одна сложность, на которую указывали поставщики, заключалась в том, что перевод пациентов в государственные службы затрудняет последующее наблюдение, так как пациентам не приходится возвращаться в частное учреждение за восполнением запаса лекарств. В качестве еще одной из важнейших причин, обосновывающих необходимость обращения к частному сектору и назначения препаратов в рамках частного сектора, указывалось то, что пациенты предпочитают лекарственные средства из частного сектора, а также демонстрируют обеспокоенность относительно конфиденциальности.

## 6.4. Дифференцированное оказание услуг при ТБ

### 6.4.1. Общие сведения

Концепция ДОУ (ранее известная как дифференцированное оказание помощи) все чаще применяется при оказании комплексных услуг по поводу ВИЧ (78). В контексте ВИЧ ДОУ представляет собой ориентированный на нужды и интересы человека подход, позволяющий упростить и адаптировать оказание услуг при ВИЧ под потребности живущих с ВИЧ людей, а также оптимизировать ресурсы, находящиеся в распоряжении систем здравоохранения. ДОУ опирается на тот факт, что при оказании оказания услуг нельзя применять какой-либо универсальный подход, а нужно учитывать разнообразие людей, которые обращаются за помощью. ДОУ позволяет эффективно предоставлять наборы медицинских услуг, ориентированных на нужды и интересы человека, и может быть особенно действенным при оказании помощи людям с хроническими заболеваниями.

Принципы ДОУ применяются в отношении каскада медицинской помощи по поводу ВИЧ, включая профилактику, тестирование, привязку к оказанию иной медико-санитарной помощи, назначение АРТ и последующее ведение, а также интеграцию помощи при ВИЧ, сопутствующих инфекциях и сопутствующих заболеваниях. Так как ТБ является хроническим заболеванием и входит в число сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний, то подход ДОУ можно рассмотреть как возможную модель оказания помощи при ТБ, которая позволит улучшить реализацию помощи с ориентацией на нужды и интересы пациента.

- ДОУ – это подход, позволяющий упростить и адаптировать услуги по поводу ВИЧ под потребности живущих с ВИЧ людей, а также оптимизировать ресурсы, находящиеся в распоряжении систем здравоохранения.
- Медицинская помощь, ориентированная на нужды и интересы человека, строится вокруг потребностей и ожиданий человека и сообщества в отношении здоровья, а не вокруг заболеваний.

### 6.4.2. Обоснование

В многих странах принципы ДОУ могут быть уже реализованы, однако дети, подростки и люди, живущие с ВИЧ-опосредованным ТБ, часто не учитываются при их внедрении. ДОУ в основном направлена на людей, живущих с ВИЧ и получающих устойчивую схему АРТ (79). Таким образом, НПТ важно тесно сотрудничать с национальной программой борьбы с ВИЧ, чтобы обеспечить доступность этого ориентированного на нужды и интересы пациента подходов для детей и подростков.

### 6.4.3. Практические соображения

Для интеграции лечения ТБ и помощи по поводу ТБ в модели ДОУ, как правило, требуются изменения на многих уровнях системы здравоохранения, в т. ч. на уровне страны, учреждения и местного сообщества. К таким изменениям относится укрепление руководства и координации, адаптация руководящих документов, наращивание потенциала, корректировка управления логистикой, согласование имеющихся инструментов регистрации данных и отчетности, а также вовлечение сообщества. Следует учесть и такие факторы, как бремя ВИЧ и заболевания ТБ в местных условиях, имеющуюся инфраструктуру и кадровые ресурсы.

Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ содержит рекомендацию оказывать интегрированные услуги в связи с ТБ и ВИЧ, желательно в одно и то же время и в одном и том же месте, чтобы повысить доступность высококачественных услуг (167). Трансформация моделей помощи по поводу ВИЧ и лечения ВИЧ-инфекции в сторону ДОУ предполагает необходимость тесного сотрудничества НПТ с программами борьбы с ВИЧ, чтобы обеспечить интеграцию услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ в модели ДОУ.

Модели ДОУ для терапии ВИЧ-инфекции подразделяются на следующие четыре категории:

- групповые модели под контролем МР;
- групповые модели под контролем пациентов;
- индивидуальные модели, реализуемые с опорой на учреждения;
- индивидуальные модели, реализуемые без опоры на учреждения.

Это предполагает потребность в наращивании потенциала оказания услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ в рамках моделей ДОУ. Для достижения этой цели осуществляется обучение, наставничество и поддерживающее кураторство медицинских работников. Те модели ДОУ, где инициатива принадлежит пациенту, позволяют делегировать задачи, и поэтому НПТ важно составить исчерпывающий перечень задач, которые могут быть решены непрофессиональными поставщиками медицинских услуг в рамках ДОУ.

В случае терапии ВИЧ-инфекции цель ДОУ состоит в отделении клинических консультаций от других типов посещений, в т. ч. посещений для пополнения запаса препаратов АРТ или для получения психосоциальной поддержки. Эти компоненты необходимо учитывать, если предоставление услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ обеспечивается в рамках моделей ДОУ. Такие модели ДОУ, как выдача АРТ на несколько месяцев, требуют коррекции порядка выдачи препаратов для ПЛТ или противотуберкулезной терапии, в т. ч. детям и подросткам, чтобы обеспечить синхронизацию с графиком пополнения запаса препаратов в учреждениях. С целью повышения доли полностью завершивших противотуберкулезную терапию можно воспользоваться потенциалом механизмов и платформ для поддержки приверженности лечению, в том числе цифровыми технологиями, которые позволяют вести мониторинг нежелательных реакций на АРТ. В ориентированные на нужды и интересы семьи модели АРТ, которыми охвачены дети и их родители или осуществляющие уход лица, можно включить и ПЛТ – это может способствовать улучшению клинических результатов для всей семьи и сократить излишние поездки и расходы.

При лечении ТБ следует обеспечить критически важные процедуры последующего наблюдения пациентов, такие как измерение массы тела для пересчета доз. С другой стороны, практика единовременной выдачи препаратов на несколько месяцев терапии уменьшит число поездок в пункты оказания услуг, из-за чего возможности по скринингу на ТБ могут сократиться, а качество скрининга – снизиться. Аналогичным образом, если в рамках указанных моделей услуги по поводу ТБ и ВИЧ не будут скоординированы, то из-за сложных графиков последующего наблюдения в лечении могут возникать перерывы. Важное значение имеют механизмы сбора данных и предоставления отчетности о процессах и исходах оказания помощи по поводу ТБ, особенно в рамках моделей, в которых руководящую роль играют не медицинские работники, а услуги оказываются не с опорой на лечебно-профилактические учреждения.

### Вставка 6.9. Стабильный годовалый ребенок, план АРТ которого предполагает посещение амбулатории каждые два месяца

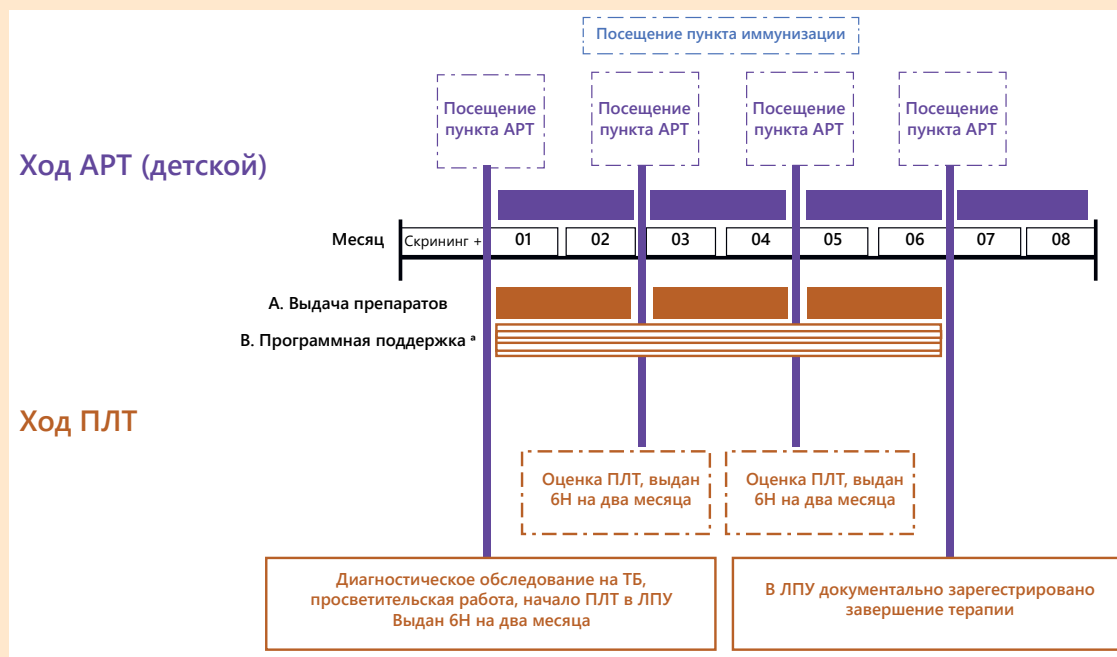
Для годовалого ребенка, живущего с ВИЧ и получающего стабильный курс АРТ, посещение амбулатории для получения препаратов (фиолетовые сплошные линии) и обследования запланировано один раз в два месяца. Так как у одного из лиц, осуществляющих уход за ним в пределах домохозяйства, диагностирован ТБ, то на приеме по поводу АРТ поставщик медицинских услуг назначает ребенку ПЛТ (6 месяцев изониазида). В рамках посещения амбулаторного пункта АРТ также проводится диагностическое обследование на ТБ, что позволяет исключить заболевание ТБ и провести стандартную просветительскую беседу о ПЛТ и его возможных побочных эффектах. Осуществляющему уход лицу выдано изониазида (сплошные оранжевые линии) на два месяца, чего хватит до следующего посещения амбулаторного пункта АРТ через два месяца.

При посещении амбулаторного пункта АРТ через два месяца после первичного приема оценку ПЛТ совмещают с обследованием на предмет развития ТБ на фоне терапии и проверкой регулярности приема лекарств. При этом выдается изониазид еще на два месяца.

При посещении амбулаторного пункта АРТ через четыре месяца после первичного приема оценку ПЛТ совмещают с обследованием на предмет развития ТБ на фоне терапии и проверкой регулярности приема лекарств. При этом выдается изониазид еще на два месяца.

При посещении амбулаторного пункта АРТ через шесть месяцев после первичного приема ребенка обследуют и регистрируют завершение ПЛТ.

Осуществляющее уход лицо еженедельно получает поддержку в лечении ребенка (оранжевые полосатые линии) посредством СМС от ответственного ОМР в течение всех шести месяцев терапии.



<sup>a</sup> Программная поддержка предусматривает сеансы содействия приверженности лечению и скрининг на ТБ и нежелательные реакции, которые должны проводиться как минимум ежемесячно. Такую поддержку можно оказывать виртуально или в пределах сообщества, либо сочетая эти два подхода, чтобы придерживаться модели ДООУ и снизить число взаимодействий с ЛПУ. Она должна предоставляться в дополнение к клиническому обследованию, которое проводится при личном посещении амбулатории.

Оценка ПЛТ состоит в обследовании на предмет развития ТБ на фоне терапии, измерении массы тела ребенка, отслеживании связанных с ПЛТ нежелательных реакций, консультировании по вопросам приверженности лечению и при необходимости – в корректировке дозы ПЛТ, если масса тела изменилась. На рисунке показаны элементы модели и сроки их прохождения.

Линии со сплошной заливкой соответствуют сроку, на который были выданы препараты при предыдущем посещении амбулатории. Сплошные фиолетовые линии соответствуют сроку, на который выдаются препараты АРТ. Сплошные оранжевые линии соответствуют сроку, на который выдаются препараты ПЛТ.

Этой модели присуща определенная доля гибкости относительно того, кто и в каких условиях должен выполнять каждую задачу. Так, выдача лекарственных препаратов может проводиться в амбулатории, аптеке или общинном пункте выдачи лекарственных средств.

Источник: Tool 17b in: PEPFAR solutions platform – TB Preventive Treatment (TPT) Implementation Tools [Инструмент 17b, платформа принятия решений ПЕПФАР – Инструменты осуществления ПЛТ] (<https://www.pepfarsolutions.org/resourcesandtools-2/2018/9/25/tpt-implementation-tools>).

## 6.5. ТБ и чрезвычайные ситуации в области здравоохранения

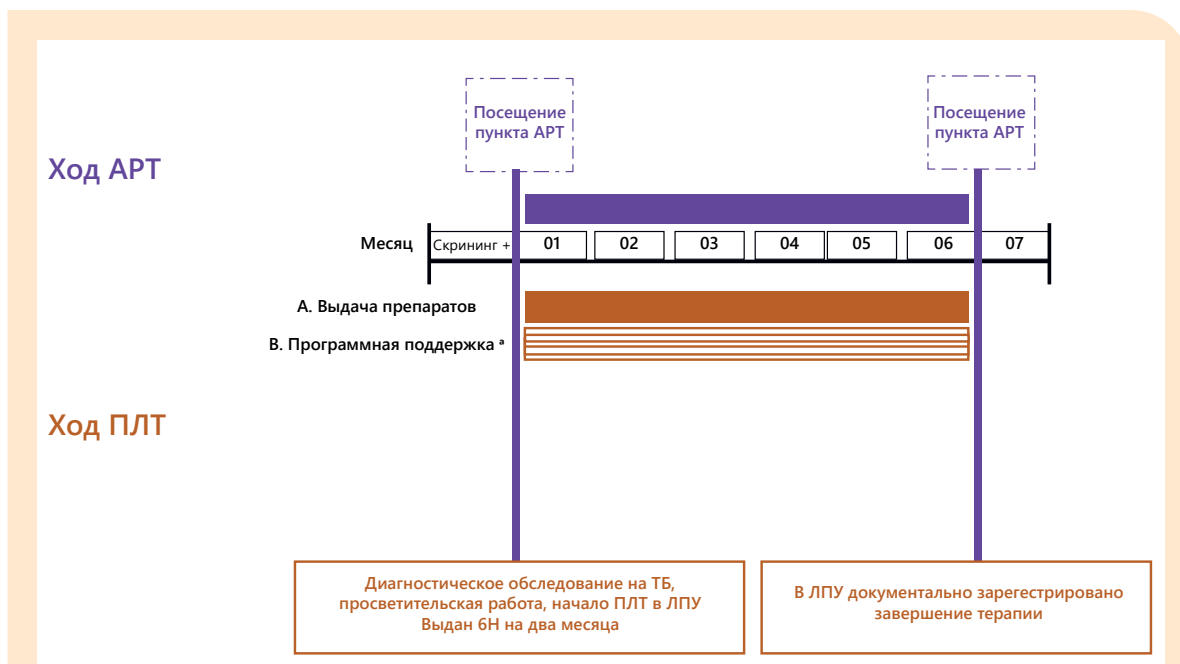
Чрезвычайные ситуации в области здравоохранения, в том числе пандемия COVID-19, сопряжены с нарушениями непрерывности процесса оказания медицинских услуг либо непосредственно, из-за сосредоточения усилий на преодолении чрезвычайной ситуации, либо косвенно, из-за мер, реализуемых для борьбы с ней.

### **Вставка 6.10. Стабильный 15-летний подросток, план АРТ которого предполагает посещение амбулатории каждые шесть месяцев**

Для 15-летнего подростка, живущего с ВИЧ и получающего стабильный курс АРТ, посещение амбулаторного пункта АРТ для получения препаратов (фиолетовые сплошные линии) и обследования запланировано один раз в полгода. Во время посещения амбулаторного пункта АРТ подростку назначена ПЛТ (6 месяцев изониазида). Это посещение объединено с диагностическим обследованием на предмет ТБ, что позволяет исключить заболевание ТБ и провести стандартную просветительскую беседу о ПЛТ и его возможных побочных эффектах. Подростку выданы препараты для ПЛТ на шесть месяцев (сплошная оранжевая линия), объема которых хватит до следующего посещения амбулаторного пункта АРТ.

При посещении амбулаторного пункта АРТ через шесть месяцев подростка обследуют и документально регистрируют завершение ПЛТ.

Подросток получает поддержку в лечении (оранжевая полосатая линия) в рамках ежемесячных посещений ОМР в течение всех шести месяцев.



<sup>а</sup> Программная поддержка предусматривает сеансы содействия приверженности лечению и скрининг на ТБ и нежелательные реакции, которые должны проводиться как минимум ежемесячно. Такую поддержку можно оказывать виртуально или в пределах сообщества, либо сочетая эти два подхода, чтобы придерживаться модели ДОУ и снижать число взаимодействий с ЛПУ. Она должна предоставляться в дополнение к клиническому обследованию, которое проводится при личном посещении амбулатории.

Следует отметить, что для подростков в стабильном состоянии два посещения амбулатории в год с интервалом в шесть месяцев дают достаточно возможностей для измерения массы тела и корректировки доз (182). Этой модели присуща определенная доля гибкости относительно того, кто и в каких условиях должен выполнять каждую задачу.

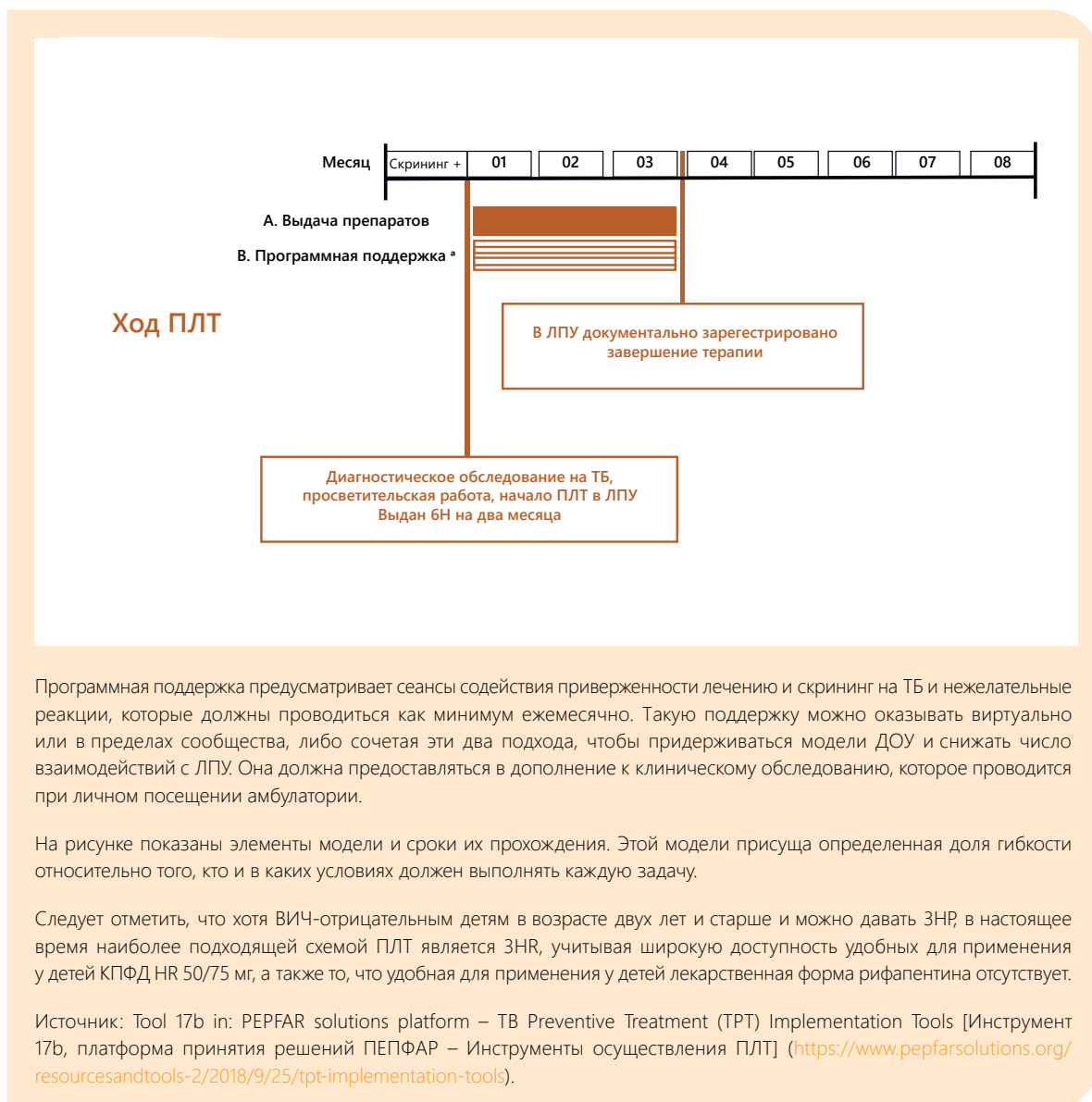
Источник: Tool 17b in: PEPFAR solutions platform – TB Preventive Treatment (TPT) Implementation Tools [Инструмент 17b, платформа принятия решений ПЕПФАР – Инструменты осуществления ПЛТ] (<https://www.pepfarsolutions.org/resourcesandtools-2/2018/9/25/tpt-implementation-tools>).

### Вставка 6.11. ВИЧ-отрицательный 4-летний ребенок, тесно контактирующий с осуществляющим уход лицом, живущим с ВИЧ, у которого недавно диагностирован ТБ

У лица, живущего с ВИЧ и осуществляющего уход за ребенком в пределах домохозяйства, диагностирован ТБ. При посещении амбулатории поставщик медицинских услуг назначает ребенку ПЛТ (3 месяца изониазида и рифампицина ежедневно, ЗНР). В рамках этого посещения амбулатории проводится диагностическое обследование на предмет ТБ, что позволяет исключить заболевание ТБ и провести стандартную просветительскую беседу о ПЛТ и его возможных побочных эффектах. Осуществляющему уход лицу выдают ЗНР на три месяца (сплошная оранжевая линия), чего хватит до посещения амбулатории ребенком через три месяца.

При посещении амбулатории через три месяца ребенка обследуют и документально регистрируют завершение ПЛТ.

Осуществляющему уход лицу еженедельно получает поддержку в лечении ребенка (оранжевая полосатая линия) посредством СМС от ответственного ОМР в течение всех трех месяцев терапии.



Пандемия COVID-19 свела на нет годы успешного развития процесса оказания основных услуг по поводу ТБ и снижения бремени заболевания ТБ. Количество зарегистрированных случаев впервые диагностированного ТБ по всему миру значительно снизилось. Этот показатель упал с 7,1 миллиона в 2019 г. до 5,8 миллиона в 2020 г. (при том, что общее число таких случаев оценивается приблизительно в 10 миллионов человек), откатившись к уровню 2012 г. Так как во время пандемии доступность диагностики и лечения ТБ снизилась, то количество связанных с ТБ смертей выросло. Согласно оценкам, в 2020 г. общее количество связанных с ТБ смертей составило 1,5 миллиона (что больше 1,4 миллиона в 2019 г.); таким образом, количество смертей вернулось к уровню 2017 г. Согласно прогнозам, в 2021 и 2022 г. последствия будут гораздо более тяжелыми.

В контексте ТБ пандемия COVID-19 затронула детей и подростков младшего возраста значительно сильнее, чем остальные возрастные группы детей и подростков; с 2019 по 2020 г. количество зарегистрированных случаев среди детей до пяти лет снизилось на 28%, а среди детей в возрасте 5–14 лет – на 21%, в то время как среди людей в возрасте 15 лет и старше этот показатель составил лишь 18% (7).

Отрицательный эффект чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения ощущается еще сильнее для уязвимых групп, таких как дети и подростки, которым для обращения за медико-санитарной помощью обычно нужно содействие взрослых. На ситуацию с ТБ могут оказывать



влияние косвенные эффекты чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения, такие как сокращение дохода домохозяйств, рост уровня бедности, отсутствие продовольственной безопасности, нарушение питания, пропуск обследований, прививок и занятий в школе.

При проектировании и внедрении инновационных подходов к дальнейшему оказанию услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ во время чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения и на стадии восстановления НПТ следует гарантировать, что дети и подростки не останутся без внимания (178).

В мае 2021 г. ВОЗ обновила информационную записку об аспектах ТБ в контексте COVID-19, в которой содержатся рекомендации относительно подходов, способных поддержать непрерывность оказания услуг по поводу ТБ (179). Эти подходы должны быть ориентированы на интересы человека и в то же время использовать имеющиеся возможности по борьбе с обоими заболеваниями. Так, и COVID-19, и ТБ отличаются респираторными симптомами, благодаря чему можно проводить одновременное тестирование, чтобы минимизировать вероятность невыявления одного или другого заболевания и обеспечить надлежащее ведение пациентов (180). Если не принимать рекомендованные меры инфекционного контроля, то инвазивные способы забора образцов, в т. ч. индукция мокроты, будут служить источником повышенного риска распространения ТБ и COVID-19. В таких ситуациях приоритет можно отдавать менее инвазивным методам забора образцов (описание подходов к диагностике см. в главе 4).

НПТ должны обеспечить непрерывную поставку удобных для применения у детей лекарственных форм и предоставление детям и подросткам с ТБ количества препаратов, достаточного чтобы повысить вероятность полного завершения курса лечения и свести к минимуму частоту посещения ЛПУ. Для этого можно выдавать объем препаратов на несколько месяцев или наладить выдачу противотуберкулезных средств с опорой на структуры местного сообщества.

Имеющиеся механизмы необходимо укрепить, чтобы запасов препаратов ПЛТ хватило с учетом прогнозируемого роста потребности в ПЛТ за счет людей с недиагностированным ТБ и увеличения интенсивности контактов с инфекцией вследствие изоляции при COVID-19. Также следует принять меры для того, чтобы не прерывалась вакцинация новорожденных и младенцев БЦЖ.

## Ключевые тезисы

- Комплексная помощь и профилактика с ориентацией на нужды и интересы пациента – один из основных структурных компонентов стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ. В Дорожной карте по ликвидации ТБ у детей и подростков подчеркивается важность комплексной стратегии, опирающейся на вовлечение семей и местных сообществ, для оказания помощи по поводу ТБ.
- Сформулированы новые рекомендации относительно децентрализованных комплексных и ориентированных на интересы и нужды семьи моделей оказания помощи по поводу ТБ, которые касаются выявления случаев ТБ и предоставления ПЛТ.
- Анализ примеров из практики показывает, что децентрализованные комплексные подходы к оказанию помощи при ТБ позволяют улучшить выявление случаев ТБ и расширить охват пациентов ПЛТ.
- При планировании внедрения децентрализованных комплексных услуг, ориентированных на интересы пациента и членов его семьи, следует предусмотреть следующие действия: обзор мер политики; анализ заинтересованных сторон; оценка кадровых ресурсов для определения потенциала системы здравоохранения; картирование ресурсов; оценка доступности противотуберкулезных препаратов, включая удобные для применения у детей лекарственные формы и расходные материалы; обработка информации здравоохранения; картирование оказания услуг здравоохранения.
- Активное вовлечение частного сектора в оказание услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ у детей и подростков важно для того, чтобы обеспечить доступность услуг по поводу ТБ для всех детей и подростков, которые в них нуждаются.
- ДООУ – это ориентированный на интересы человека подход к оказанию медицинских услуг, который может применяться к детям и подросткам с ТБ или риском развития ТБ.
- Чрезвычайные ситуации, способные повлиять на оказание услуг здравоохранения или их доступность, могут прямо и косвенно отрицательно сказываться на услугах по диагностике, лечению и профилактике ТБ у детей и подростков. В рамках инновационных подходов ко смягчению последствий чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения следует учитывать особые потребности детей и подростков, больных ТБ или контактирующих с его возбудителем.

# 7. Особые ситуации

В данной главе обсуждается ряд особых ситуаций, связанных с ведением ТБ у детей и подростков:

- [раздел 7.1](#): ведение ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ;
- [раздел 7.2](#): ТБ при беременности и ведение новорожденных, родившихся у матерей с ТБ;
- [раздел 7.3](#): паллиативная помощь детям и подросткам с ТБ;
- [раздел 7.4](#): оказание помощи подросткам с ТБ или риском развития ТБ;
- [раздел 7.5](#): ТБ у детей с пневмонией;
- [раздел 7.6](#): ведение детей с ТБ и нарушением питания.

## 7.1. Ведение ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ

В данном разделе дается краткое описание скрининга на сочетанную инфекцию ТБ/ВИЧ, ее профилактики и ведение у детей и подростков, живущих с ВИЧ (ДПЖВ).

### 7.1.1. Введение

Дети и подростки, живущие с ВИЧ, подвержены повышенному риску контакта с ТБ и заражения им, развития заболевания, а также обусловленных ТБ патологических проявлений и смертности. На этот риск влияет степень ослабления иммунитета. ВИЧ-инфекция у детей бывает особенно распространена, когда распространенность дородовой передачи ВИЧ-инфекции высока, а меры профилактики вертикальной передачи широко не принимаются. В таких условиях распространенность ВИЧ особенно высока среди младенцев и детей младшего возраста, причем эта же возрастная группа подвержена и риску ТБ.

В эндемичных по ТБ и ВИЧ регионах ТБ часто встречается у детей, живущих с ВИЧ, а ВИЧ-инфекция распространена у детей с ТБ. Тестирование на ВИЧ рекомендуется плановым образом предлагать для всех детей и подростков, у которых ТБ подозревается или диагностирован (167). В 2020 г. из 226 тыс. ТБ-опосредованных детских смертей 21 000 (9%) пришлось на детей с ВИЧ (7).

Из 210 000 детей с ТБ, зарегистрированных в 16 странах с высоким бременем ТБ/ВИЧ в 2020 г., у 143 000 (68%) был зафиксирован результат теста на ВИЧ. Из них у 7720 человек (5,4%) он дал положительный результат. Из этих 7720 детей с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией 6653 (86%) получали АРТ (7).

#### Вставка 7.1. Рекомендации ВОЗ относительно тестирования на ВИЧ

Плановое тестирование на ВИЧ следует предлагать всем пациентам, в т. ч. детям, у которых ТБ подозревается или диагностирован (*настоятельная рекомендация, низкое качество доказательств*).

## 7.1.2. Скрининг на ТБ среди детей и подростков, живущих с ВИЧ

В силу повышенного риска ТБ, живущим с ВИЧ детям младше 10 лет следует проводить скрининг на ТБ при каждом приеме у МР или визите МР, обращая внимание на наличие следующих симптомов: кашель, повышение температуры, медленный набор массы тела или близкий контакт с человеком с ТБ (см. главу 2, посвященную скринингу). Рекомендации об инструментах скрининга живущих с ВИЧ подростков в возрасте 10–19 лет см. во вставке 2.7 в главе 2 (13).

Положительные или аномальные результаты скрининг-теста позволяют выявить живущих с ВИЧ детей и подростков, у которых вероятность заболевания ТБ повышена и которых следует направить на диагностическое обследование (см. раздел 7.1.4 и главу 4). Людей с нормальным или отрицательным результатом скрининга или применения алгоритма следует направить на обследование на предмет необходимости назначения ПЛТ (см. раздел 7.1.3 и главу 3).

W4SS (кашель, лихорадка, снижение массы тела и ночная потливость) представляет собой простой неинвазивный подход к скринингу, не требующий какой-либо инфраструктуры (технологий, электроснабжения, интернета) и подходящий для применения в любых условиях. Однако результаты симптоматического скрининга субъективны и зависят от уровня понимания пациента, от его готовности делиться физическими ощущениями, связанными с симптомами, а также от того, как МР интерпретирует описанные пациентом симптомы. Таким образом, в разных условиях качество W4SS и стабильность его результатов, вероятно, будут отличаться.

Обзор фактических данных, проведенный при подготовке руководства ВОЗ по скринингу 2021 г., показал, что у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, W4SS характеризуется относительно высокой чувствительностью (83%), однако низкой специфичностью (38%). Чувствительность W4SS среди амбулаторных пациентов, получающих АРТ, относительно мала (53%); таким образом, W4SS сам по себе недостаточен для выявления ТБ у тех, кто регулярно получает АРТ.

Несмотря на эти ограничения, W4SS является неотъемлемой частью клинического обследования большинства групп населения и наиболее доступным инструментом скрининга на всех уровнях системы здравоохранения. Такой скрининг можно проводить столько раз, сколько необходимо, а более интенсивные стратегии скрининга могут использоваться реже, например, при ежегодных обследованиях.

W4SS широко применяется во многих службах, связанных с ВИЧ, в рамках укрепления потенциала и усиления надзора. Во многих контекстах этот метод также играет важную роль в исключении ТБ из-за его высокой отрицательной прогностической ценности, что важно для выявления живущих с ВИЧ людей, которым при отсутствии признаков заболевания ТБ рекомендована ПЛТ (13).

СРБ является индикатором системного воспаления, уровень которого можно определить с помощью анализа крови. Возможно проведение тестирования в месте оказания медицинской помощи при взятии крови из пальца, что делает этот метод простым, доступным и осуществимым в условиях ПМСП. Период от тестирования до получения результата с помощью многих наборов для тестирования на СРБ составляет 3–5 минут, что позволяет быстро принять клиническое решение о направлении пациента на диагностику ТБ или назначении ПЛТ. Дополнительным потенциальным преимуществом теста на СРБ является то, что этот показатель может предупреждать врачей о наличии других заболеваний, таких как бактериальная пневмония, бронхит или другие инфекционные или неинфекционные заболевания (например, лимфома). Данные, проанализированные при пересмотре руководства по скринингу в 2021 г., свидетельствуют в пользу применения последовательной комбинации положительного результата W4SS и анализа на СРБ с пороговым значением  $>5$  мг/л, особенно для людей, не получающих АРТ. СРБ может быть важен и для того, чтобы исключить заболевание ТБ перед назначением ПЛТ (13).

Применение РОГК целесообразно для скрининга на ТБ среди людей, живущих с ВИЧ. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать этот метод параллельно с W4SS, чтобы исключить ТБ перед началом ПЛТ. Точно так же РОГК можно использовать параллельно с W4SS для скрининга на ТБ, при этом лиц с положительным результатом или патологическими изменениями, выявленными на РОГК или с помощью W4SS, следует направлять на дальнейшую диагностическую оценку. В зависимости от контекста, наличия ресурсов и опыта в интерпретации рентгенограмм, а также предпочтения более высокой чувствительности или специфичности при анализе РОГК можно ориентироваться на «любые изменения» или «изменения, указывающие на ТБ».

Дополнительные подробности, касающиеся этих инструментов скрининга, их точности, а также аспектов их использования у подростков, живущих с ВИЧ, приведены в главе 5 справочника «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 2: скрининг. Систематический скрининг на туберкулез» (13).

### 7.1.3. Профилактика ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ

Глобальные усилия по борьбе с сочетанной эпидемией ТБ и ВИЧ приносят пользу детям и подросткам. Они предусматривают расширение программ по профилактике передачи инфекции от матери ребенку, что позволит сократить количество новых случаев ВИЧ-инфекции у детей младшего возраста. Кроме того, все дети, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ, а при высокой распространенности ВИЧ всем детям и членам их семей с ТБ следует предлагать тестирование на ВИЧ и консультирование.

Всех детей и подростков, живущих с ВИЧ и контактирующих с больными контагиозными формами ТБ в пределах домохозяйства, следует обследовать на заболевание ТБ и назначить им либо лечение по поводу ТБ, либо ПЛТ, если по результатам скрининга наличие у них заболевания ТБ маловероятно (см. главу 3). Чтобы обеспечить выявление детей с коинфекцией и, по возможности, профилактику заболевания необходимы инновационные подходы. Для этого требуется интеграция услуг и совместная деятельность по борьбе с ТБ и ВИЧ силами национальных программ борьбы с ТБ и ВИЧ и других заинтересованных сторон (167).

Младенцам и детям с ВИЧ-инфекцией не следует проводить вакцинацию БЦЖ, так как они подвержены повышенному риску диссеминированного ТБ, вызванного БЦЖ. Тем не менее младенцев и детей, живущих с ВИЧ, следует вакцинировать в том случае, если они получают АРТ, клинически здоровы и иммунологически стабильны (см. главу 3) (31).

Подход к скринингу и ведению детей и подростков, живущих с ВИЧ и контактирующих с больным ТБ, описан в главе 2. Риск развития заболевания ТБ особенно высок у ребенка с ВИЧ, контактирующего с больным контагиозным ТБ (15, 22, 167). ВОЗ рекомендует проводить скрининг лиц, контактирующих с больными контагиозным ТБ в пределах домохозяйств, на симптомы ТБ. Если ТБ исключен, то детям младше пяти лет следует предложить ПЛТ вне зависимости от ВИЧ-статуса и доступности тестирования на ТБ инфекцию. Детям в возрасте пяти лет и старше, подросткам и взрослым, которые контактируют в пределах домохозяйства с больными ЛТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлено заболевание ТБ, ПЛТ можно назначать вне зависимости от ВИЧ-статуса.

Живущие с ВИЧ подростки и дети в возрасте от 12 месяцев, у которых наличие заболевания ТБ маловероятно, должны пройти ПЛТ в рамках комплексного пакета мер по оказанию помощи в связи с ВИЧ. ПЛТ также должна назначаться получающим АРТ подросткам и детям в возрасте от 12 месяцев, беременным девушкам-подросткам, подросткам и детям в возрасте 12 месяцев и старше, которые ранее получали лечение по поводу ТБ, вне зависимости от степени иммуносупрессии или доступности тестирования на ТБ инфекцию. Живущим с ВИЧ младенцам

младше 12 месяцев, которые контактируют с больным ТБ и у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки и в соответствии с национальными руководствами, рекомендуется получать ПЛТ (см. главу 3) (15, 28).

#### 7.1.4. Диагностика ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ

Подход к диагностике ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, в целом совпадает с методами диагностики ТБ у ВИЧ-отрицательных детей (см. главу 4). Однако по сравнению с ВИЧ-отрицательными детьми диагностика ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, может быть затруднена (6):

- Клинические проявления, наблюдающиеся при ЛТБ, у живущих с ВИЧ детей и подростков встречаются часто, однако могут вызываться другими заболеваниями и, таким образом, обладают недостаточной специфичностью для диагностики ТБ.
- Большинство детей, живущих с ВИЧ, инфицированы путем передачи инфекции от матери ребенку. Пик распространенности ВИЧ приходится на возрастную группу детей младше пяти лет. и именно в этой возрастной группе ту или иную причину острой или хронической болезни легких, в т. ч. ТБ, подтвердить труднее всего.
- У детей и подростков, живущих с ВИЧ, ТКП отличается меньшей чувствительностью, чем у ВИЧ-отрицательных детей. Если ребенок живет с ВИЧ, то положительным результатом считается размер папулы >5 мм (см. приложение 2).
- У живущих с ВИЧ детей и подростков очень высока заболеваемость острыми и хроническими болезнями легких, отличными от ТБ.
- У живущих с ВИЧ детей и подростков заболевание легких может быть вызвано несколькими причинами одновременно (коинфекция), что может маскировать эффект терапии.
- Рентгенологические изменения при ТБ и других ВИЧ-обусловленных заболеваниях легких совпадают.

Комплексные алгоритмы принятия решений относительно диагностики ЛТБ, описанные в главе 4, могут использоваться и у детей с ВИЧ младше 10 лет. В этих алгоритмах живущие с ВИЧ дети, поступающие с симптомами ЛТБ, рассматриваются как пациенты с относительно высоким риском ТБ, и в отношении них должны приниматься меры, применимые для этой группы высокого риска. Как и для всех детей с подозрением на ЛТБ, в их отношении необходимо принимать все меры для подтверждения диагноза, для чего следует проводить мРВД подходящих образцов, включая стул, АНГ, (индуцированную) мокроту и желудочный аспират (в зависимости от имеющегося оборудования, знаний и навыков). Это особенно важно для живущих с ВИЧ детей, которые контактируют с людьми с подтвержденным ЛУ-ТБ.

Для живущих с ВИЧ детей и подростков важным дополнительным тестом является LF-LAM. Это анализ с захватом антигена, основанный на обнаружении антигена микобактерий липоарабиноманнана в моче. Для некоторых групп населения он потенциально может использоваться при обследовании на ТБ в качестве теста, проводимого в месте оказания медицинской помощи. Хотя этот анализ характеризуется низкой чувствительностью, его можно использовать как подтверждающий экспресс-тест для живущих с ВИЧ людей, в т. ч. детей и подростков, особенно в неотложных случаях, когда быстрая диагностика ТБ крайне важна для выживания пациента. Единственным коммерчески доступным LF-LAM для анализа мочи, рекомендованным ВОЗ, является Alere Determine TB LAM Ag (76).

У всех живущих с ВИЧ детей и подростков с симптомами ЛТБ следует по возможности направить на мРВД как минимум один образец (стул, АНГ, мокрота или желудочный аспират у детей; мокрота у подростков). Учитывая, что время проведения LF-LAM составляет менее 15 минут, его результаты, вероятно, будут готовы до результатов мРВД. Поэтому решения относительно терапии следует принимать исходя из результатов LF-LAM, пока не получены результаты других диагностических тестов. LF-LAM следует использовать в качестве дополнения к клинической

оценке в сочетании с другими тестами (см. [вставку 4.4](#) в главе 4). LF-LAM не следует использовать в качестве их замены или в качестве теста для проведения медицинской сортировки. У этих пациентов положительный результат LF-LAM считается эквивалентом бактериологического подтверждения ТБ (76).

Рекомендации, изложенные в [главе 4](#), действуют и для живущих с ВИЧ детей с симптомами ВЛТБ.

### 7.1.5. Лечение ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ

Дети, находящиеся в условиях высокой распространенности ВИЧ или живущие с ВИЧ, должны в течение двух месяцев получать противотуберкулезную терапию по схеме с четырьмя препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол), а затем в течение четырех месяцев или двух месяцев (для нетяжелого ТБ) – по схеме с двумя препаратами (изониазидом и рифампицином) в стандартных дозах при ежедневном приеме препаратов.

Соответствие критериям для 4-месячной схемы лечения зависит от тяжести заболевания и может быть определено по картине РОГК или по клиническим критериям, описанным в [главе 5](#).

Ребенка необходимо обследовать через две недели после начала противотуберкулезной терапии, а затем ежемесячно проводить клиническое наблюдение, которое должно включать оценку симптомов, измерение массы тела, оценку соблюдения режима лечения, а также опрос о наличии нежелательных реакций. Дозы противотуберкулезных препаратов следует корректировать с учетом набора массы.

У большинства живущих с ВИЧ детей с лекарственно-чувствительным ТБ, соблюдающих режим лечения, 6-месячная схема лечения дает хорошие результаты. К возможным причинам неэффективности лечения относятся несоблюдение режима лечения, ЛУ-ТБ или альтернативные диагнозы (т. е. ошибка при постановке диагноза ТБ).

Все дети, живущие с ВИЧ и успешно завершившие курс лечения ТБ, могут дополнительно пройти ПЛТ.

У живущих с ВИЧ детей эффект противотуберкулезной терапии и результаты лечения хуже, чем у ВИЧ-отрицательных детей. Прежде чем АРТ стала широкодоступной, многие случаи смерти детей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ отмечались в течение первых двух месяцев после начала противотуберкулезной терапии. К медицинским факторам риска низкой эффективности лечения и смертности относится тяжелое нарушение питания, сочетанные инфекции, тяжелая иммуносупрессия и высокая вирусная нагрузка.

Живущим с ВИЧ детям с ТБ рекомендована дополнительная терапия, способная улучшить результаты противотуберкулезной терапии, в т. ч. ПТК (см. [раздел 7.1.6](#)), раннее начало АРТ (см. [раздел 7.1.7](#)), а также препараты пиридоксина и нутритивная поддержка.

### 7.1.6. ПТК

Ко-тримоксазол – это противомикробное лекарственное средство широкого спектра действия, позволяющее предотвратить ряд вторичных бактериальных инфекций и паразитарных инвазий у людей, живущих с ВИЧ. Ежедневная профилактика с помощью ПТК увеличивает срок выживания и снижает частоту возникновения сопутствующих заболеваний у детей, живущих с ВИЧ. Кроме того, она снижает риск сочетанных инфекций, в т. ч. пневмоцистной пневмонии у младенцев, контактирующих с ВИЧ. ПТК рекомендована всем младенцам, контактирующим с ВИЧ, и живущим с ВИЧ детям, в т. ч. детям с ТБ (79), и должна назначаться как неотъемлемый компонент набора услуг, связанных с ВИЧ (см. [вставку 7.2](#)).

Показания к назначению, отмене и контролю ПТК включены в Сводное руководство ВОЗ по профилактике, тестированию, лечению, оказанию услуг и мониторингу в связи с ВИЧ (78).

### Вставка 7.2. Рекомендации ВОЗ относительно ПТК

ПТК рекомендована младенцам, детям и подросткам, живущим с ВИЧ, вне зависимости от клинического состояния и состояния иммунной системы. Приоритет следует отдавать всем детям младше пяти лет вне зависимости от количества CD4 лимфоцитов и клинической стадии, а также детям с тяжелой или поздней клинической стадией ВИЧ-инфекции (клиническая стадия 3 или 4 по классификации ВОЗ, включая легочный и внелегочный ТБ) и/или с количеством CD4  $\leq 350/\text{мм}^3$  (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в доказательствах*).

При широкой распространенности малярии и/или тяжелых бактериальных инфекций ПТК следует продолжать до достижения совершеннолетия, вне зависимости от того, проводится ли АРТ (*условная рекомендация, умеренная уверенность в доказательствах*).

При низкой распространенности как малярии, так и бактериальных инфекций ПТК детям в возрасте пяти лет и старше можно отменить при условии клинической стабильности и/или неопределяемой вирусной нагрузки на фоне АРТ в течение как минимум шести месяцев и при количестве CD4  $> 350/\text{мм}^3$  (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

ПТК рекомендована контактировавшим с ВИЧ младенцам в возрасте 4–6 недель или старше; ее следует продолжать до момента исключения ВИЧ-инфекции с помощью соответствующего возрасту теста на ВИЧ, проводимого для постановки окончательного диагноза после полного прекращения грудного вскармливания (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Плановую ПТК следует назначать всем людям, живущим с ВИЧ и заболеванием ТБ, вне зависимости от количества лимфоцитов CD4 (*настоятельная рекомендация, высокая уверенность в доказательствах*).

Источник: Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (78).

## 7.1.7. Антиретровирусная терапия

У детей и подростков, живущих с ВИЧ, цель АРТ заключается в увеличении продолжительности и качества жизни, снижения ВИЧ-обусловленных патологических проявлений и смертности за счет снижения заболеваемости оппортунистическими инфекциями (включая ТБ), снижения вирусной нагрузки, восстановления и сохранения функции иммунной системы, а также в восстановлении и поддержании нормального роста и развития. АРТ позволяет улучшить результаты лечения ТБ для детей и подростков, живущих с ВИЧ (6).

ВОЗ рекомендует назначать АРТ всем детям и подросткам, живущим с ВИЧ, вне зависимости от клинической стадии по классификации ВОЗ и количества лимфоцитов CD4. Быстрое назначение АРТ (в течение недели со дня постановки диагноза ВИЧ) следует предлагать всем



людям, живущим с ВИЧ, после подтверждения диагноза ВИЧ и клинической оценки. При проведении оценки и назначении терапии приоритет следует отдавать детям и подросткам с поздней стадией ВИЧ-инфекции. Живущим с ВИЧ людям, готовым приступить к АРТ, ее следует предложить в тот же день (78).

При назначении АРТ следует руководствоваться общими принципами оказания медико-санитарной помощи с ориентацией на нужды и интересы человека. Такая помощь: строится и организуется вокруг потребностей в отношении здоровья, предпочтений и ожиданий человека и сообщества; сохраняет достоинство личности и уважение, особенно к незащищенным группам населения; вовлекает и поддерживает пациентов и членов их семьи, чтобы они могли играть активную роль в оказании им помощи, принимая информированные решения. Людям, живущим с ВИЧ, следует рекомендовать немедленно приступить к АРТ, но не принуждая их к этому, а поддерживая в информированном выборе сроков начала АРТ и вида схемы лечения (78).

### 7.1.7.1. Сроки АРТ

Рекомендации ВОЗ относительно сроков АРТ для детей и подростков с ТБ были уточнены в 2021 г. (78). У детей и подростков с ВИЧ АРТ следует начинать как можно раньше и не позднее, чем через две недели после начала противотуберкулезной терапии, вне зависимости от количества CD4 (за исключением случаев наличия симптомов менингита). У живущих с ВИЧ детей и подростков с ТБМ начало АРТ следует отложить как минимум на четыре недели после начала лечения ТБМ, а приступить к АРТ следует через 4–8 недель после начала противотуберкулезной терапии (см. вставку 7.3). Рекомендации относительно адъювантной терапии кортикостероидами, дексаметазоном или преднизолоном (со снижением дозы в течение 6–8 недель), действуют и в отношении детей и подростков, живущих с ВИЧ и ТБМ (107).

#### Вставка 7.3. Рекомендации ВОЗ относительно сроков АРТ у детей и подростков с ТБ

У детей и подростков, живущих с ВИЧ, АРТ следует начинать как можно раньше и не позднее, чем через две недели после начала противотуберкулезной терапии, вне зависимости от количества CD4 (за исключением случаев наличия симптомов менингита) (*подростки: настоятельная рекомендация, низкая или умеренная уверенность в доказательствах; дети и младенцы: настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Клинические утверждения

- Антиретровирусную терапию следует отложить как минимум на четыре недели (и начать в течение восьми недель) после начала лечения ТБМ.
- Кортикостероиды должны считаться адъювантной терапией ТБМ.

Источник: Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (78).

### 7.1.7.2. Выбор схемы АРТ

В Сводном руководстве ВОЗ по профилактике, тестированию, лечению, оказанию услуг и мониторингу в связи с ВИЧ от 2021 г. даны рекомендации, основанные на быстро меняющихся данных о безопасности и эффективности, а также на программном опыте использования DTG

и EFV в малых дозах у беременных женщин и людей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ (включая детей и подростков) (78).

DTG зарегистрирован для применения у детей в возрасте старше четырех недель и с массой тела более 3 кг. В коммерческой продаже имеется диспергируемая лекарственная форма DTG в дозировке 10 мг. Среди детей, которым утвержденная дозировка DTG недоступна, эффективной альтернативой считается ралтегравир (RAL), который зарегистрирован для применения с рождения (с корректировкой дозы во время противотуберкулезной терапии). RAL следует заменить на DTG, как только тот станет доступен, начиная с четвертой недели жизни.

DTG в сочетании с основой из НИОТ рекомендован в качестве предпочтительной схемы первого ряда для живущих с ВИЧ подростков, а также для младенцев и детей, начинающих получать АРТ с зарегистрированной дозировкой DTG. EFV в низкой дозе (400 мг) в сочетании с основой из НИОТ рекомендован в качестве альтернативной схемы первого ряда для живущих с ВИЧ подростков, начинающих получать АРТ (за исключением условий, в которых распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ к EFV или NVP превышает 10%). EFV 400 мг может применяться совместно со схемой противотуберкулезной терапии, включающей рифампицин, причем совместное применение этих средств хорошо переносится, а их концентрация в плазме сохраняется выше значений, считающихся эффективными (181).

Если DTG недоступен, то предпочтительной схемой АРТ первого ряда является схема на основе LPV/r. RAL следует использовать только в особых условиях, например у новорожденных. По окончании неонатального периода младенцев и детей следует как можно скорее переводить на DTG.

В [таблице 7.1](#) описаны предпочтительные и альтернативные схемы АРТ первого ряда для новорожденных, детей и подростков, получающих противотуберкулезную терапию (78).

**Таблица 7.1. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ первого ряда для новорожденных, детей и подростков, получающих противотуберкулезную терапию**

Возраст	Предпочтительная схема первого ряда, в том числе начинающаяся во время противотуберкулезной терапии	Альтернативная схема первого ряда	Особые обстоятельства <sup>а</sup>
Новорожденные	AZT + 3TC + RAL <sup>b</sup>	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r <sup>c</sup>
Дети	ABC + 3TC + DTG <sup>d</sup>	ABC + 3TC + LPV/r TAF + 3TC (или FTC) + DTG <sup>e</sup>	ABC + 3TC + EFV (или NVP) ABC + 3TC + RAL <sup>f</sup> AZT + 3TC + EFV <sup>g</sup> (или NVP) AZT + 3TC + LPV/r (или RAL)
Подростки	TDF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>h</sup>	TDF + 3TC + EFV 400 мг <sup>i</sup>	TDF + 3TC (или FTC) + EFV 600 мг <sup>i</sup> AZT + 3TC + EFV 600 мг <sup>i</sup> TDF + 3TC (или FTC) + PI/r <sup>i</sup> TDF + 3TC (или FTC) + RAL TAF <sup>j</sup> + 3TC (или FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG <sup>h</sup>

3TC – ламивудин; ABC – абакавир; AZT – зидовудин; DTG – долутегравир; EFV – эфавиренз; FTC – эмтрицитабин; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NVP – невирапин; PI/r – ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; RAL – ралтегравир; TAF – тенофовира алафенамид; TDF – тенофовира диспроксила фумарат.

■ На фоне противотуберкулезной терапии коррекция доз не требуется.

■ На фоне противотуберкулезной терапии требуется коррекция доз.

■ На фоне противотуберкулезной терапии требуется изменение схемы лечения.

Подробные сведения относительно требуемых корректировок доз или схем лечения см. в [таблице 7.2](#).

<sup>а</sup> К особым обстоятельствам относятся невозможность назначения предпочтительной или альтернативных схем лечения, в т. ч. из-за токсичности, непереносимости, невозможности принимать предпочтительные или альтернативные средства в имеющихся лекарственных формах, а также недоступность или истощение складских запасов.

<sup>б</sup> Новорожденных, которым АРТ вначале назначается по схеме на основе RAL, следует как можно скорее перевести на схему на основе твердых лекарственных форм LPV/r.

<sup>с</sup> Если терапию начинают в возрасте более двух недель, то может использоваться сироп или гранулы LPV/r.

<sup>д</sup> Для возрастных и весовых групп с зарегистрированной дозировкой DTG.

<sup>е</sup> Для возрастных и весовых групп с зарегистрированной дозировкой TAF.

<sup>ф</sup> RAL следует использовать в качестве альтернативной схемы только если твердые формы LPV/r недоступны.

<sup>г</sup> Эфавиренз не следует использовать у детей младше трех лет.

<sup>h</sup> Девушкам-подросткам репродуктивного возраста или способным к деторождению следует предложить эффективные средства контрацепции. DTG может назначаться девушкам-подросткам репродуктивного возраста или способным к деторождению, которые хотят забеременеть, либо по иным причинам не пользующимся эффективной и постоянной контрацепцией, либо не имеющим к ней доступа, если им полностью разъяснено потенциальное увеличение риска дефектов нервной трубки (во время зачатия и до конца первого триместра). Если беременность у женщины выявляется после первого триместра, то DTG следует назначить или продолжать принимать в течение всей беременности.

<sup>и</sup> АРТ на основе EFV не следует использовать, если оценка устойчивости к EFV до лечения в стране составляет 10% или выше. В этом случае рекомендуется АРТ на основе DTG. В случае недоступности DTG следует использовать усиленную схему на основе PI. Выбор PI/r зависит от характеристик программы.

<sup>j</sup> Возможность использования TAF можно рассмотреть для лиц с подтвержденным остеопорозом или нарушением функции почек. TAF характеризуется наличием межлекарственных взаимодействий с рифамицином; так как рекомендации относительно коррекции доз не установлены, то совместного применения этих средств следует избегать.

DTG в сочетании с оптимизированной основой из НИОТ может использоваться в качестве предпочтительной схемы второго ряда для живущих с ВИЧ подростков и детей, получающих АРТ с зарегистрированной дозировкой DTG, для которых схемы лечения, не основанные на DTG, оказались неэффективными. Усиленные ингибиторы протеазы (ИП) в сочетании с оптимизированной основой из НИОТ рекомендованы в качестве предпочтительной схемы второго ряда для живущих с ВИЧ людей, для которых схемы лечения, не основанные на DTG, оказались неэффективными.

### 7.1.7.3. Корректировка АРТ на фоне противотуберкулезной терапии

Из-за межлекарственных взаимодействий DTG с рифампицином людям с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ дозу DTG необходимо удвоить, принимая его два раза в сутки, а не один раз в сутки. Дополнительная доза DTG хорошо переносится и эквивалентна EFV по эффективности подавления вирусной нагрузки и восстановлению количества лимфоцитов CD4 (182, 183).

В таблице 7.2 описаны необходимые изменения схем АРТ для новорожденных, детей и подростков, получающих АРТ, после начала противотуберкулезной терапии, а также при начале АРТ во время противотуберкулезной терапии.

**Таблица 7.2. Необходимые изменения схем АРТ для новорожденных, детей и подростков, проходящих противотуберкулезную терапию по поводу лекарственно-чувствительного ТБ**

Возраст	Схема АРТ	Изменения, необходимые для детей на АРТ, приступающих к противотуберкулезной терапии, или для детей на противотуберкулезной терапии, приступающих к АРТ
Новорожденные (первые 28 дней жизни)	На основе RAL <sup>a</sup>	Требуется коррекция доз: на время противотуберкулезной терапии удвоить дозу, принимаемую два раза в сутки С 4-недельного возраста и массы тела >3 кг перейти на схему на основе DTG Если новорожденный получает AZT, перейти на ABC по окончании периода новорожденности
	На основе NVP	Необходимо изменение схемы: как можно скорее заменить NVP на DTG или LPV/r (с соответствующей коррекцией доз; см. схемы на основе DTG и LPV/r для детей)

Возраст	Схема АРТ	Изменения, необходимые для детей на АРТ, приступающих к противотуберкулезной терапии, или для детей на противотуберкулезной терапии, приступающих к АРТ
Дети	На основе DTG <sup>a</sup>	Требуется коррекция доз: на время противотуберкулезной терапии принимать DTG два раза в сутки, а не один
	На основе LPV/r	Желательно перейти на схему на основе DTG (с соответствующей коррекцией доз) Если это невозможно, требуется коррекция дозы LPV/r: дозу ритонавира (RTV) следует «сверхусилить», чтобы добиться той же дозы в мг, что и в LPV, в соотношении, близком к 1:1
	На основе RAL	Желательно перейти на схему на основе DTG (с соответствующей коррекцией доз); если это невозможно, требуется коррекция дозы RAL: на время противотуберкулезной терапии удвоить дозу, принимаемую два раза в сутки
	Содержащие TAF	Требуется изменение схемы лечения: заменить TAF на ABC или TDF
	На основе ATV/r	Требуется изменение схемы лечения: заменить ATV/r на DTG, если пациент ранее не получал DTG, или на LPV/r в противном случае (с соответствующей коррекцией доз)
	На основе DRV/r	Требуется изменение схемы лечения: заменить DRV/r на DTG, если пациент ранее не получал DTG, или на LPV/r в противном случае (с соответствующей коррекцией доз)
Подростки	На основе DTG	Требуется коррекция доз: скорректировать дозу DTG (50 мг два раза в сутки, а не 50 мг один раз в сутки)
	На основе LPV/r	Желательно перейти на схему на основе DTG (с соответствующей коррекцией доз) Если это невозможно, требуется коррекция дозы LPV/r: «двойная доза» LPV 800 мг/RTV 200 мг два раза в сутки или «сверхусиленная» с LPV 400 мг/RTV 100 мг два раза в сутки, а также дополнительные дозы RTV 300 мг два раза в сутки Примечание: рифапентин (например, 4-месячную схему лечения лекарственно-чувствительного ТБ, состоящую из HPZM) использовать не следует
	На основе RAL	Желательно перейти на схему на основе DTG (с соответствующей коррекцией доз) Если это невозможно, требуется коррекция дозы RAL: скорректировать дозу RAL (800 мг два раза в сутки, а не 400 мг два раза в сутки)
	Другие схемы	См. раздел таблицы о детях

<sup>a</sup> Рекомендуемая схема для начала лечения новорожденных и детей, получающих противотуберкулезную терапию.

ЗТС – ламивудин; ABC – абакавир; ATV/r – атазанавир/ритонавир; AZT – зидовудин; DRV/r – дарунавир/ритонавир; DTG – долутегравир; EFV – эфавиренз; FTC – эмтрицитабин; LPV/r – лопинавир/ритонавир; NVP – невирапин; RAL – ралтегравир; RTV – ритонавир; TAF – тенофовира алафенамид; TDF – тенофовира диспроксила фумарат.

Подробны сведения по поводу доз препаратов АРТ на фоне противотуберкулезной терапии у новорожденных, детей и подростков, см. в интерактивной таблице доз по адресу <https://paedsarvdosing.org>. Полезный инструмент проверки на наличие межлекарственных взаимодействий доступен по адресу <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

#### **7.1.7.4. ПЛТ у детей и подростков, живущих с ВИЧ, на фоне АРТ**

Одной из важнейших проблем при применении схем ПЛТ на основе рифамицина у людей, живущих с ВИЧ, являются межлекарственные взаимодействия. Рифампицин и рифапентин можно применять совместно с EFV или DTG без коррекции доз. Однако тем, кто получает RAL и рифамицин, требуется повышенная доза RAL (800 мг два раза в сутки, а не 400 мг два раза в сутки). Это правило о коррекции доз относится только к подросткам, так как фармакокинетические исследования использования ЗНР, 1НР и ЗНР у детей на фоне различных новых схем АРТ все еще продолжаются. Схемы ПЛТ на основе рифампицина или рифапентина не следует применять одновременно с ИП или невирапином. Дополнительные подробности, касающиеся межлекарственных взаимодействий между препаратами ПЛТ и АРТ, приведены в главе 6 документа «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза» (15).

В [таблице 7.3](#) кратко описаны варианты ПЛТ для тех, кто получает АРТ.

**Таблица 7.3. Варианты профилактического лечения ТБ для детей и подростков, получающих АРТ**

6H	3HP	3HR	4R	1HP	H+V6+CTX (Q-TIB)
Без ограничений	Противопоказаны: • Все ИП • NVP и ННИОТ • TAF	Противопоказаны: • Все ИП • NVP и большинство ННИОТ	Противопоказаны: • Все ИП • NVP и большинство ННИОТ • TAF	Противопоказаны: • Все ИП • NVP и большинство ННИОТ • TAF	Без ограничений
		Использовать с осторожностью: • TAF			
		Скорректировать дозу: • DTG • RAL	Скорректировать дозу: • DTG • RAL		
	Использовать: • TDF • EFV (600 мг) • DTG • RAL <sup>a</sup>	Использовать: • TDF • EFV (600 мг) <sup>b</sup>	Использовать: • TDF • EFV (600 мг) <sup>b</sup>	Использовать: • TDF • EFV (600 мг) <sup>b</sup> • DTG <sup>c</sup> • RAL <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> Лекарственные взаимодействия изучались у взрослых, но не у детей; относится исключительно к подросткам и взрослым, принимающим только DTG или RAL.

<sup>b</sup> EFV 600 мг относится к подросткам и взрослым; EFV не рекомендуется детям младше трех лет.

<sup>c</sup> Для подростков на 1HP, принимающих DTG или RAL, дозу DTG и RAL необходимо скорректировать согласно [таблице 7.2](#).

Аббревиатуры: V6 – пиридоксин; CTX – ко-тримоксазол; DTG – долутегравир; EFV – эфавиренз; H – изониазид; ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; NVP – невирапин; ИП – ингибиторы протеазы; RAL – ралтегравир; TAF – тенофовира алафенамид; TDF – тенофовира диспроксила фумарат.

## 7.1.8. ВСВИ

ВСВИ, также известный как парадоксальная реакция, представляет собой временное ухудшение клинического состояния, которое может проявляться в течение трех месяцев (чаще всего – в течение первого месяца) после начала АРТ. По мере восстановления иммунитета после начала АРТ количество CD4 растет, и вирусная нагрузка подавляется. Такое восстановление клеточного иммунитета в ответ на антигены микобактерий может вызвать воспалительную реакцию на антигены ТБ в очагах заболевания ТБ. Это, в свою очередь, приводит либо к ухудшению течения инфекции, по поводу которой проводится терапия, либо к манифестации ранее бессимптомной инфекции (6, 184, 185).

К факторам риска ВСВИ относятся низкое исходное количество CD4, обширный или рассеянный ТБ, раннее начало АРТ, а также быстрый иммунологический и вирусологический ответ на АРТ. ТБ-обусловленный ВСВИ и БЦЖ-обусловленный ВСВИ являются причиной существенных патологических проявлений, но не сопряжены с повышенным риском смерти.

Хотя ВСВИ после вакцинации БЦЖ часто отмечается у детей (186), парадоксальный ВСВИ и ВСВИ с манифестацией болезни у детей описан не так хорошо, как у взрослых. Это в основном обусловлено трудностями диагностики ТБ у детей, живущих с ВИЧ. Таким образом, у детей диагноз ТБ-обусловленный ВСВИ часто ставится методом исключения.

Имеется две основных клинических картины ТБ-обусловленного ВСВИ:

- обострение известного заболевания ТБ у ребенка или подростка, живущего с ВИЧ и получающего противотуберкулезную терапию, после начала АРТ (парадоксальный ТБ-обусловленный ВСВИ);
- развитие заболевания ТБ у ребенка или подростка, живущего с ВИЧ, после начала АРТ (ТБ-обусловленный ВСВИ с манифестацией болезни).

При подозрении на парадоксальный ТБ-обусловленный ВСВИ у ребенка или подростка важно оценить степень приверженности режиму АРТ и противотуберкулезной терапии, задать вопросы о контакте с больными ЛУ-ТБ, отобрать соответствующие образцы для тестирования с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra, а также исключить альтернативные диагнозы (например, острые бактериальные инфекции, реакции на лекарственные средства, другие оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования).

Ребенку или подростку, у которых после назначения АРТ наступает клиническое ухудшение, а при дифференциальной диагностике рассматривается вероятность бактериальной инфекции, следует назначить антибиотики широкого спектра действия. В большинстве случаев продолжение противотуберкулезной терапии и АРТ не представляет опасности. Если ТБ-обусловленный ВСВИ угрожает жизни или может с высокой вероятностью привести к необратимой инвалидности, то следует рассмотреть временную приостановку АРТ. При легком и умеренно тяжелом ТБ-обусловленном ВСВИ можно рассмотреть назначение нестероидных противовоспалительных средств. При тяжелом ТБ-обусловленном ВСВИ можно рассмотреть назначение кортикостероидов (184), однако их не следует применять, если вероятен диагноз ЛУ-ТБ. При наличии каких-либо сомнений относительно диагностики или лечения ребенка следует направить на следующий уровень оказания помощи.

## 7.2. ТБ при беременности и ведение новорожденных, родившихся у матерей с ТБ

На ТБ приходится 6–15% всей материнской смертности; кроме того, он приводит к неблагоприятным исходам беременности (187). В ходе национального реестрового исследования было обнаружено, что относительный показатель заболеваемости ТБ у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде относительно небеременных женщин составляет 1,4 и 1,9 соответственно (188). ТБ при беременности сопряжен с нежелательными исходами для матери и осложнениями при родах, в т. ч. преэклампсией, эклампсией, вагинальными кровотечениями, госпитализацией и выкидышем. К последствиям ТБ в перинатальном периоде относятся двукратное повышение риска преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и отставания внутриутробного развития плода, а также шестикратное повышение риска перинатальной смертности. Материнский ТБ более чем в два раза повышает риск вертикальной передачи ВИЧ (192) и повышает риск смертности не только для новорожденного, но и для других детей младшего возраста, живущих в том же домохозяйстве (193). Рост заболеваемости ТБ в послеродовом периоде, вероятно, обусловлен задержками с ранним выявлением ТБ



во время беременности вследствие обусловленных ей физиологических и иммунологических изменений (194).

Систематический сбор данных о ТБ во время беременности не проводится, однако согласно оценкам модельных исследований, ежегодно у беременных женщин и женщин в послеродовом периоде возникает более 215 тыс. случаев ТБ, причем подавляющее большинство из них происходят в странах Африки и Юго-Восточной Азии (195). Эта оценка может быть заниженной, так как в указанном исследовании исходили из предположения о том, что алгоритмы скрининга и диагностические тесты у женщин во время беременности и послеродового периода имеют такую же чувствительность, как и у небеременных взрослых.

Симптомы заболевания ТБ у женщин во время беременности и у небеременных женщин схожи. Однако беременность может маскировать истинное снижение веса, а отсутствие набора веса – это важный симптом. Самой распространенной формой заболевания ТБ во время беременности является ЛТБ. Рассеянный ТБ возникает у 5–10% беременных женщин с заболеванием ТБ и является особым фактором риска врожденного ТБ у новорожденных. Всех беременных женщин в регионах, где широко распространен ТБ и ВИЧ, следует подвергать скринингу на симптомы ТБ. Беременных женщин с подозрением на ТБ столь же важно тестировать и на ВИЧ (6).

Так как ТБ у матери повышает риск вертикальной передачи ВИЧ, то для предотвращения этого следует незамедлительно начинать противотуберкулезную терапию. Лечение ТБ у беременных женщин проводится так же, как у небеременных женщин. Все беременные женщины с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ соответствуют критериям АРТ и должны получать лечение в соответствии с действующими рекомендациями ВОЗ (78).

### 7.2.1. Скрининг на ТБ у беременных женщин, живущих с ВИЧ

Беременные женщины, живущие с ВИЧ, входят в число важнейших групп населения, которым требуется скрининг на заболевание ТБ, учитывая ослабленный иммунитет матери и важность защиты здоровья плода. Скрининг на ТБ в этой группе населения следует интегрировать с профилактикой вертикального распространения инфекции и с дородовым уходом. В [таблице 7.4](#) приведен обзор точности диагностики различных инструментов скрининга (13).

**Таблица 7.4. Диагностическая точность рекомендованных ВОЗ инструментов скрининга для беременных женщин, живущих с ВИЧ**

Точность диагностики в сравнении с посевом как эталонным стандартом	Чувствительность	Специфичность
W4SS	61%	58%
СРБ (пороговое значение >5 мг/л)	70%	41%
W4SS в сочетании с РОГК (любые аномалии)	75%	56%
мРВД	55%	99%

### 7.2.2. Врожденный ТБ и ТБ новорожденных

Врожденный ТБ – это заболевание ТБ, приобретенное во время внутриутробного развития путем гематогенного распространения через пуповину или во время родоразрешения за счет вдыхания

или проглатывания инфицированных околоплодных вод или шеечно-влагалищных выделений. Врожденный ТБ обычно проявляется в первые три недели после рождения и характеризуется высокой летальностью. ТБ новорожденных – это ТБ, приобретенный после рождения при контакте с человеком с контагиозным ТБ (обычно – с матерью, но иногда и другим человеком, с которым имеется тесный контакт). Отличить врожденный ТБ от ТБ новорожденных сложно. Тактика ведения случая ТБ в обоих случаях не отличается. У новорожденных, контактировавших с больными ТБ, он может протекать бессимптомно или с симптомами (6).

Симптомы ТБ новорожденных обычно неспецифичны. К ним относятся вялость, лихорадка, плохой аппетит, низкая масса тела при рождении и медленный набор массы тела. Клинические признаки также неспецифичны; к ним относятся дыхательная недостаточность, непроходящая пневмония, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, вздутие живота с асцитом, а также клиническая картина «сепсиса новорожденных» при рассеянном ТБ. Диагноз ТБ следует учитывать при дифференциальной диагностике хронической инфекции новорожденных, характеризующейся слабым эффектом антимикробной терапии. Самый важный признак ТБ новорожденных – это наличие заболевания ТБ или ВИЧ-инфекции в анамнезе у матери. Критическими пунктами в анамнезе матери являются следующие: непроходящая пневмония, прохождение терапии по поводу ТБ в прошлом, контакт с индексным случаем ТБ, а также недавнее начало противотуберкулезной терапии (6).

### **7.2.2.1. Ведение врожденного ТБ и ТБ новорожденных**

Лечение врожденного ТБ и ТБ новорожденных не различается. В обоих случаях ведение должен осуществлять врач, имеющий опыт в ведении детского ТБ. Следует провести полное обследование матери и новорожденного. Для подтверждения диагноза ТБ у новорожденного следует провести РОГК и отобрать соответствующие образцы для тестирования с помощью Xpert MTB/RIF или Ultra (см. главу 4). Лечение следует начинать исходя из вероятности ТБ, еще до получения бактериологического подтверждения, так как у новорожденных ТБ может быстро прогрессировать. Младенцы младше трех месяцев или массой тела менее 3 кг (включая недоношенных (до 37 недель)) не подлежали включению в исследование SHINE (86, 196). Если у таких младенцев младше трех месяцев подтвержден или подозревается ЛТБ или туберкулезный периферический лимфаденит, то им следует безотлагательно назначить 6-месячную схему лечения (2HRZ(E)/4HR) в соответствии с действующей рекомендацией руководства Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Руководство для национальных программ борьбы с туберкулезом по ведению случаев туберкулеза у детей] (6). При лечении может потребоваться коррекция доз, чтобы учесть влияние возраста пациента и возможную токсичность для младенцев младшего возраста. Решение о корректировке доз должно приниматься врачом, у которого имеется опыт ведения ТБ у детей. Рекомендации ВОЗ относительно лечения ЛУ-ТБ действительны и для новорожденных (см. главу 5).

При определении доз следует учитывать массу тела и ее набор, который у маленьких младенцев может быть быстрым. Объем фармакокинетических данных для обоснования выбора доз противотуберкулезных препаратов у новорожденных, особенно недоношенных, очень ограничен.

На благоприятный эффект терапии указывает увеличение аппетита, набора массы тела, а также исчезновение рентгенологических изменений. Грудное вскармливание рекомендуется вне зависимости от наличия ТБ у матери. Риск передачи ТБ с грудным молоком пренебрежимо мал, и хотя наиболее распространенные противотуберкулезные препараты в малых количествах выделяются с грудным молоком, данные о том, что это приводит к формированию лекарственной устойчивости, отсутствуют. Разлучение с матерью не рекомендуется, особенно в условиях ограниченности ресурсов, когда грудное вскармливание может быть критически важным для выживания ребенка. Если у матери остро больного новорожденного предполагается или подтвержден ТБ, то мать и ребенка следует как можно скорее перевести из отделения для новорожденных, чтобы не допустить заражения других новорожденных (6).

### 7.2.3. Ведение бессимптомных новорожденных при наличии ТБ у матери

При наличии подозрений на ТБ или подтвержденного ТБ у матери у новорожденного следует исключить или подтвердить заболевание ТБ. При этом следует определить уровень контагиозности и лекарственной чувствительности у матери. Новорожденного не обязательно разлучать с матерью. Грудное вскармливание следует продолжать, а матери следует рекомендовать носить хирургическую маску, когда ребенок находится поблизости (191). Пока продолжается скрининг на заболевание ТБ или ТБ инфекцию, прививку БЦЖ у контактирующих с ТБ новорожденных следует отложить; основная причина состоит в том, что БЦЖ мешает интерпретации ТКП, что снижает эффективность этого теста для диагностики инфекции.

Новорожденным, у которых ВИЧ-инфекция подтверждена ранним вирусологическим тестированием, вводить БЦЖ при рождении не следует. Вакцинацию следует отложить до начала АРТ и подтверждения иммунологической стабильности младенца (у детей младше лет это состояние определяется как доля CD4 >25%, у детей старше пяти лет – как количество CD4  $\geq 200/\text{мм}^3$ ) (см. главу 3).

Новорожденным в хорошем состоянии (без симптомов ТБ), родившимся у матерей с бактериологически подтвержденным ЛТБ, после исключения заболевания ТБ следует назначить профилактическую терапию. Вакцинацию БЦЖ следует отложить до момента полного завершения ПЛТ. Хорошим вариантом для младенцев, не контактировавших с ВИЧ, является схема 3HR с использованием удобного для применения у детей КПФД HR 50/75 мг, однако рекомендована консультация с неонатологом. Если младенец контактировал с ВИЧ (например, мать живет с ВИЧ) и получает NVP, то следует назначить ПТИ (ПЛТ с использованием рифамицинов нельзя назначать одновременно с профилактикой NVP, так как они снижают концентрацию NVP, что может привести к активизации вертикальной передачи ВИЧ). Младенцам на ПЛТ следует назначить пиридоксин в дозировке 5–10 мг/сутки. За ними необходимо регулярно наблюдать на предмет появления симптомов и признаков, указывающих на ТБ. Если после завершения ПЛТ симптомы у ребенка не появляются, то по возможности следует провести тестирование на ТБ инфекцию (ТКП или IGRA). Если результат ТКП или IGRA отрицателен или проведение этих тестов невозможно, а ВИЧ-отрицательный статус сохраняется, то через две недели после завершения полного курса ПЛТ следует провести вакцинацию БЦЖ стандартной дозой для младенцев (15, 31).

Если мать неконтагиозна, то младенцу следует провести скрининг на ТБ. При отсутствии подтверждения заболевания ТБ за младенцем следует регулярно наблюдать, чтобы убедиться, что заболевание ТБ не развивается. Следует также рассмотреть возможность назначения ПЛТ.

При наличии у матери МЛУ/РУ-ТБ новорожденного следует направить к местному специалисту по ведению МЛУ/РУ-ТБ у детей. Чтобы снизить вероятность передачи инфекции новорожденному, необходимо принимать меры инфекционного контроля, в частности, носить маски (6).

#### Вставка 7.4. Ведение младенцев при наличии заболевания ТБ у матери (15)

- Необходимо оценить состояние новорожденного. Если состояние здоровья вызывает опасения, следует обратиться к специалисту или педиатру для дальнейшей оценки; если ТБ подтвержден или весьма вероятен, то необходимо назначить 6-месячный курс противотуберкулезной терапии. При этом важно, чтобы мать получала эффективное лечение ТБ и более не являлась источником инфекции. Необходимо также принять меры инфекционного контроля в палате новорожденных, особенно если ребенок находится в отделении интенсивной терапии для недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении.
- Если новорожденный ребенок чувствует себя хорошо (и у него отсутствуют признаки или симптомы ТБ), необходимо обеспечить ПЛТ (желательно ЗНР) и отложить вакцинацию БЦЖ до завершения курса ПЛТ. Такой ребенок должен получать пиридоксин в дозировке 5–10 мг/сут.
- Если новорожденный ребенок имел контакт с ВИЧ-инфекцией (например, если мать живет с ВИЧ) и получает невирапин, то следует начать ПТИ. ПЛТ с использованием рифамицинов (например, ЗНР или ЗНР) не следует совмещать с профилактическим приемом невирапина.
- По завершении ПЛТ следует провести тестирование с помощью ТКП или IGRA. Если тест на туберкулезную инфекцию отрицательный, или его проведение не представляется возможным, ребенок должен получить вакцину БЦЖ (за исключением случаев, когда он живет с ВИЧ). Если тест положительный, то БЦЖ не требуется.
- Если мать принимает противотуберкулезные препараты, она может спокойно продолжать грудное вскармливание. Необходимо обеспечить совместное пребывание матери и ребенка; грудное вскармливание может продолжаться на протяжении всего курса ПЛТ.
- Дети, получающие грудное молоко матери, которая проходит лечение в связи с ТБ или ПЛТ, должны принимать пиридоксин на протяжении всего срока терапии матери.

## 7.3. Паллиативная помощь детям и подросткам с ТБ

### 7.3.1. Введение

В 2014 г. посредством резолюции WHA67.19 Всемирная ассамблея здравоохранения призвала ВОЗ и государства-члены повысить доступность паллиативной помощи как одного из основных компонентов систем здравоохранения, уделив особое внимание помощи на уровне ПМСП, местных сообществ и на дому (197). ВОЗ поддерживает интеграцию паллиативной помощи во все планы глобальные планы борьбы с болезнями и планы систем здравоохранения соответствующего профиля и содействует повышению доступности паллиативной помощи для детей в сотрудничестве с Детским фондом Организации Объединенных Наций.

Рисунок 7.1. Паллиативная медицинская помощь



Источник: Паллиативная помощь в Европе: призыв к действию [инфографика]. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020 (<https://who.canto.global/v/JCV83I8HQQ/album/S1008?viewIndex=0&column=document&id=ota4cpjb1h2abe65ne5vl1fq47>).

Паллиативная помощь – это подход, позволяющий повысить качество жизни людей (новорожденных, детей, подростков, молодых людей, взрослых) и их семей, сталкивающихся с угрожающим жизни заболеванием (рис. 7.1). Паллиативная помощь предотвращает и облегчает страдания за счет раннего выявления, правильной оценки и лечения болевого синдрома и других проблем: физических, психосоциальных и моральных. При облегчении страданий нужно не ограничиваться исключительно физическими симптомами. В паллиативной помощи используется коллективный подход к поддержке пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход. Это предполагает действия по удовлетворению практических потребностей и психологическую помощь в связи с утратой близких. Людям предлагается система поддержки, помогающая им жить как можно активнее до самой смерти.

Право на паллиативную помощь явным образом признается в рамках права человека на здоровье. Ее следует оказывать в рамках подхода, ориентированного на нужды и интересы человека и членов его семьи, посредством комплексных услуг здравоохранения с особым вниманием к потребностям и предпочтениям нуждающихся в помощи людей и лиц, осуществляющих за ними уход.

Паллиативная помощь требуется при широком круге заболеваний. Среди детей наибольшую потребность в паллиативной помощи испытывают живущие с ВИЧ (29,6%), недоношенные и дети с родовой травмой (17,7%), дети с врожденными пороками развития (16,2%), а также травмами, отравлениями и пострадавшие от внешних причин (16,0%). Из всех детей, нуждающихся в паллиативной помощи, у 3,1% имеется ТБ (198).

## 7.3.2. Паллиативная помощь для людей с ТБ

Паллиативная помощь для людей с ТБ не получает достаточного внимания, так как основное внимание уделяется доступности терапии, направленной на излечение пациента. Паллиативная помощь преследует цель облегчить страдания, вызванные заболеванием, и должна оказываться совместно с терапией, направленной на излечение. Несмотря на то, что ТБ излечим, во многих странах с высоким бременем ТБ, а также низким и средним уровнем дохода все более серьезной проблемой становится МЛУ/РУ-ТБ (в т. ч. ТБ до ШЛУ и ШЛУ-ТБ), причем в этой группе сообщается о более неблагоприятных результатах лечения. Потребность в паллиативной помощи следует оценивать у всех людей с ТБ, при этом нужно учитывать, что такая потребность особенно остра у людей с МЛУ/РУ-ТБ, с некоторыми формами ВЛТБ (в частности, ТБМ и ТБ костей и суставов), а также у людей с сопутствующими заболеваниями (например, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) (199). Ключевые значения для оказания паллиативной помощи у детей и подростков с ТБ имеют потребности пациента вне зависимости от поставленного диагноза – например, некоторые дети, прекратившие лечение, могут чувствовать себя очень плохо и нуждаться в паллиативной помощи (вставка 7.5).

### Вставка 7.5. Обстоятельства, при которых детям и подросткам с ТБ может потребоваться паллиативная помощь

Паллиативную помощь можно рассматривать наряду с противотуберкулезной терапией в т. ч. в следующих ситуациях:

- улучшение контроля над симптомами при наличии у ребенка или подростка мучительных симптомов, в частности, болевого синдрома или дыхательной недостаточности;
- заблаговременное планирование помощи, если имеется риск ухудшения состояния ребенка или подростка, с учетом его пожеланий и имеющихся вариантов лечения;
- вовлечение групп социальной защиты, если плохое самочувствие при ТБ сильно сказывается на ребенке или подростке и на социальном положении его семьи;
- ребенку или подростку требуется психологическая поддержка, так как заболевание оказывает существенное влияние на его эмоциональное или психическое состояние;
- если ожидается, что ребенок или подросток умрет, и необходимо позаботиться об уходе в конце жизни, в т. ч. купировании симптомов, моральной поддержке и психологической помощи в связи с утратой близких.

В ноябре 2010 г. группа экспертов по паллиативной терапии, МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ выпустила заявление о расширении деятельности по включению паллиативной помощи в перечень глобальных мер реагирования на МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в котором подчеркивалось, что доступность паллиативной помощи является одним из прав человека, необходимым компонентом помощи по поводу ТБ, и что ее следует повышать (200).

Комплексные руководства по паллиативной помощи и поддержке людей с ТБ и ЛУ-ТБ были разработаны в 2016 г. (201, 202). В этих руководствах подчеркивается уникальность ситуации с ТБ в контексте паллиативной терапии в связи с контагиозностью ТБ и МЛУ/РУ-ТБ (и ее последствиями для обучения и удержания кадровых ресурсов), показаниями к направлению и предоставлению паллиативной помощи, стигматизацией, поведенческими проблемами и проблемами злоупотребления алкоголем и наркотиками, а также этическими дилеммами. В руководствах рекомендуется обеспечить доступность средств облегчения симптомов всем людям с ТБ, у которых имеются выраженные симптомы, включая одышку, боль, нарушение

функции желудочно-кишечного тракта, ночную потливость и кровохаркание. Кроме того, следует обеспечить доступность официальной паллиативной помощи после того, как будет принято решение прекратить противотуберкулезную терапию (201).

### 7.3.3. Паллиативная помощь детям и подросткам с ТБ

Порядок оказания паллиативной помощи детям с ТБ схож с аналогичным порядком для взрослых, однако она должна осуществляться с учетом специфических потребностей каждой возрастной группы детей. Хотя вышеописанное определение и принципы паллиативной помощи применимы ко всем этапам жизни, при оказании паллиативной помощи детям необходимо обращать внимание на физические, онтогенетические, психосоциальные, этические, моральные и социальные явления, уникальные для детей, членов их семей и осуществляющих уход лиц. Необходимо учитывать следующие аспекты:

- стадия развития и потребности конкретного ребенка;
- специфические потребности ребенка в общении (т. е. понимание стадии развития ребенка, его языка, культуры и представлений о болезни);
- зависимость ребенка от взрослых;
- влияние тяжелой болезни ребенка на его семью;
- различные типы патологических состояний;
- потребность в предназначенных для детей лекарственных формах и дозах необходимых препаратов;
- степень сложности принятия клинических решений;
- требования к среде медицинского учреждения (например, комфортная для детей, успокаивающая).

Наиболее часто потребность в паллиативной помощи детям и подросткам с ТБ возникает при ЛУ-ТБ, так как он характеризуется высокой частотой патологических проявлений и смертностью. Обычно основными физическими симптомами являются боль, одышка, тошнота и рвота, однако стигматизация и изоляция также могут привести к болезненным социальным последствиям и душевным страданиям. Семье может потребоваться поддержка, чтобы ухаживать за ребенком в течение всего курса лечения, а при неблагоприятном прогнозе – подготовиться к уходу в конце его жизни (204).

Интеграция паллиативной помощи в работу существующих служб, в т. ч. для детей и молодых людей с угрожающими жизни и смертельными болезнями, сочтена необходимой для повышения ее доступности для нуждающихся в ней (204). Международная сеть детской паллиативной помощи подчеркивает необходимость интеграции паллиативной помощи детям в службы педиатрической медицинской помощи, учета паллиативной помощи детям в соответствующих мерах политики в отношении здоровья, благополучия и образования, обучения и наставничества, а также справедливого доступа к болеутоляющим и другим препаратам, включая опиоиды (205). Это подчеркивается в предложенной ВОЗ концептуальной модели укрепления служб паллиативной помощи, в которую входит шесть компонентов, необходимых для поддержки служб паллиативной помощи: меры поддержки, расширение прав и возможностей местных сообществ, исследования, подготовка и образование сотрудников, доступ к необходимым лекарственным средствам, а также комплексные услуги паллиативной помощи надлежащего качества (206).

**Таблица 7.5. Меры по повышению доступности и наличия паллиативной помощи для детей**

Область принятия мер	Меры
Меры политики	Разработать национальную политику в отношении паллиативной помощи детям вместе с руководствами по ее оказанию
Интеграция в систему здравоохранения	Разработать национальные и местные меры политики и стандартные операционные процедуры по паллиативной помощи детям Добиться поддержки паллиативной помощи детям со стороны административных органов Учитывать потребность в кадровых ресурсах для оказания паллиативной помощи при планировании кадрового потенциала здравоохранения
Подготовка и образование	Обучать МР оказанию паллиативной помощи детям на основном, среднем и специализированном уровне
Доступ к необходимым лекарственным средствам	Обеспечить включение важнейших препаратов паллиативной помощи в Примерный перечень основных лекарственных средств для детей ВОЗ, их наличие в стране и доступность для детей и подростков, которые в них нуждаются
Исследования	Предоставлять данные, показывающие воздействие паллиативной помощи и потребность в ней, чтобы влиять на лиц, ответственных за принятие решений, и обеспечивать качество предоставляемых услуг
Осведомленность и понимание концепции паллиативной помощи	Разработать стратегию коммуникации и просветительские кампании, направленные на распространение сведений о паллиативной помощи среди общественности Эти меры также направлены на лиц, ответственных за выработку политики и принятие решений, многие из которых могут не осознавать потребность в детской паллиативной помощи и ее воздействие

Хотя респираторные симптомы у детей с угрожающими жизни патологическими состояниями, в т. ч. МЛУ/РУ-ТБ и поздними стадиями заболевания ТБ, распространены и мучительны, при их ведении врачи могут опираться лишь на очень незначительный объем данных. Руководства по ведению симптомов при оказании паллиативной помощи детям и подросткам имеются, но этот факт еще нужно довести до сведения врачей, а при купировании важнейших симптомов им может потребоваться поддержка (таблица 7.6).

**Таблица 7.6. Примеры купирования симптомов у детей и подростков с ТБ, нуждающихся в паллиативной помощи (207, 208)**

Симптом	Рекомендованные методы купирования
Одышка	Использование ручного вентилятора, с направлением потока воздуха на лицо Подача кислорода Опиоиды перорально, внутривенно или подкожно (начиная с 25% дозы, рекомендованной для купирования болевого синдрома) Интегративная и поддерживающая терапия



Кашель	Безрецептурные препараты от кашля (например, препараты меда) Физраствор в аэрозольной форме (для детей с густым отделяемым или недостаточно сильным откашливанием) Физиотерапия органов грудной клетки При необходимости – опиоиды (начиная с 25% дозы, рекомендованной для купирования болевого синдрома)
Кровохаркание	Антифибринолитики для профилактики или купирования кровохаркания
Задержка выделений в конце жизни	Осторожное отсасывание

Источник: адаптировано по материалам Craig F, Henderson EM, Bluebond-Langner M. Management of respiratory symptoms in paediatric palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(3):217–226 (207); и Ringholz F, Devins M, McNally P. Managing end stage lung disease in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):75–80 (208).

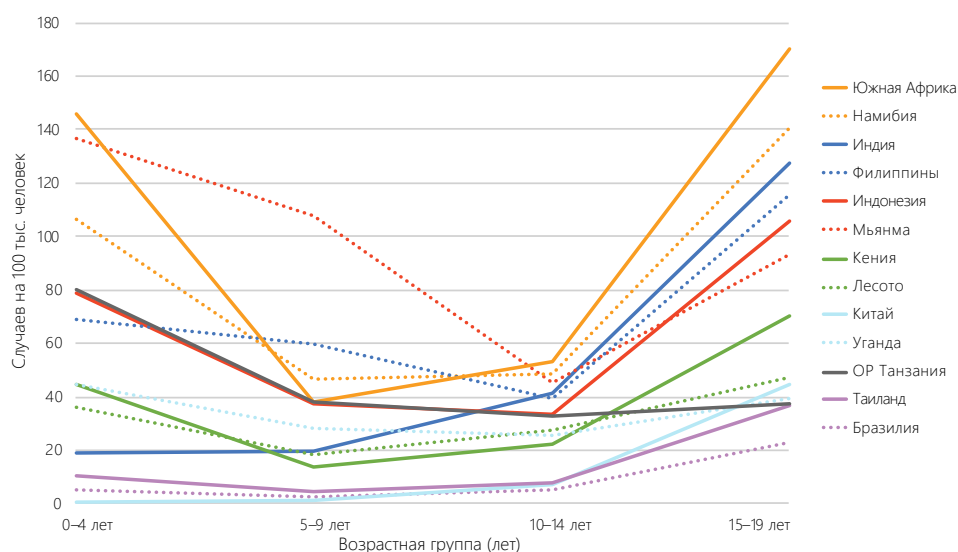
## 7.4. Оказание помощи подросткам с ТБ или риском развития ТБ

У подростков с ТБ часто возникает бактериологически контагиозное заболевание, типичное для взрослых (например, на РОГК наблюдаются каверны), которое, таким образом, связано с высоким риском распространения инфекции в пределах домохозяйства и в местах массового скопления людей, в т. ч. в школах. Подростки сталкиваются с уникальными трудностями, связанными с давлением сверстников, стигматизацией, сопутствующими заболеваниями, такими как ВИЧ, и могут демонстрировать рискованное поведение, затрудняющее лечение, в т. ч. употреблять алкоголь, табак и другие психоактивные вещества. Лицам в возрасте 10–19 лет требуется доступ к услугам, ориентированным на нужды и интересы подростков, которые, помимо прочего, предусматривают психосоциальную поддержку и в минимальной степени нарушают процесс обучения (5).

С 2020 г. ВОЗ запрашивает данные о подростковом ТБ с разбивкой по возрасту у стран, в которых имеются электронные системы отчетности с регистрацией на уровне отдельных случаев. Данные из 13 стран с высоким бременем ТБ, которые предоставили данные с разбивкой по 5-летним возрастным группам (0–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет) для Глобального отчета ВОЗ по ТБ 2021 г., показывают, что показатель регистрируемой заболеваемости среди подростков 15–19 лет относительно высок по сравнению с подростками младшего возраста (рис. 7.2) (1).

Динамичное физическое, психологическое, эмоциональное, умственное и социальное развитие подростков оказывает влияние на их здоровье и благополучие. Несмотря на специфические характеристики этой возрастной группы, данные о здоровье подростков, в т. ч. в отношении ТБ, часто приводятся вместе с данными детей младшего возраста или взрослых, из-за чего характерные для них специфические потребности, сложности и исходы игнорируются.

**Рисунок 7.2. Уровень регистрируемой заболеваемости для впервые выявленных случаев ТБ и случаев рецидива, в разбивке по возрастным группам детей и подростков в 13 странах с высоким бременем ТБ, 2020 г.**



Проводя обзор фактических данных, относящихся к фундаментальному вопросу – «Как наилучшим образом вовлечь подростков с ТБ или соответствующих критериям ПЛТ в оказание медико-санитарной помощи им самим?» – для сводного руководства ВОЗ по ведению ТБ у детей и подростков, эксперты приняли в качестве теоретической основы пять областей благополучия подростков (209): хорошее здоровье; социальные связи и вклад в жизнь общества; безопасность и благоприятная среда; обучение, компетенции, образование, навыки и возможности для трудоустройства; свобода воли и стойкость. ТБ и противотуберкулезная терапия оказывают отрицательное влияние во всех пяти областях.

### 7.4.1. Физическое и психическое здоровье

Подростки подвержены риску ТБ инфекции, ее перехода в заболевание ТБ, а также неявки для последующего наблюдения при оказании помощи по поводу ТБ. Подростки с МЛУ-ТБ или с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ подвергаются особенно высокому риску неблагоприятных результатов лечения, в том числе смерти. Нежелательные эффекты противотуберкулезной терапии, особенно терапии второго ряда, отрицательно сказываются на приверженности лечению, стигматизации, психическом здоровье и качестве жизни. Употребление наркотиков и алкоголя может сказаться на нежелательных реакциях и результатах помощи по поводу ТБ, хотя их распространенность среди подростков с ТБ неизвестна, а стратегии их распознавания и борьбы с ними определены не были. Объем данных относительно риска в связи с ТБ и исходов ТБ у беременных девушек-подростков недостаточен.

Специфические факторы, связанные с развитием и факторами уязвимости подростков, влияют на их вовлечение в профилактику и лечение ТБ. Хотя подростки рекомендованы ВОЗ в качестве целевой группы ПЛТ (28), при обеспечении ПЛТ им часто не отдается приоритет, а данные об охвате подростков ПЛТ и показателях ее завершения редко указываются в отчетности. Сниженные показатели приверженности ПЛТ связаны со стигматизацией, финансовыми издержками или трудностью посещения медицинских учреждений, а также рискованным поведением (210, 211).

Сложности, связанные с диагностикой или лечением подростков с ТБ, подробно рассматриваются лишь в ограниченном числе исследований; к таким сложностям относятся:

- задержка диагностики или гиподиагностика ТБ у подростков (212, 213);
- повышенный риск несоблюдения требований терапии ТБ, включая неявку для последующего наблюдения (214–219).

Описано множество факторов, влияющих на вовлеченность подростков в лечение ТБ, в т. ч. проблемы в семье, бедность, стигматизация, работа или учеба, а также миграция. Усталость от лечения и побочные эффекты отрицательно сказываются на приверженности лечению, особенно среди подростков с МЛУ/РУ-ТБ или с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ. Подростки часто бросают лечение ТБ на поддерживающем этапе терапии, когда наступает облегчение симптомов, а частота приема препаратов снижается. Лечение в медицинских учреждениях под непосредственным наблюдением часто недоступно или неприемлемо для подростков из-за предполагаемой стигматизации, опасений относительно конфиденциальности, затрат на поездки и необходимости являться в учебные заведения или на работу. Приверженности лечению способствует поддержка со стороны членов семьи, осуществляющих уход лиц и поставщиков медицинских услуг (220).

### 7.4.2. Социальные связи и вклад в жизнь общества

Длительная изоляция и госпитализация приводят к существенным психосоциальным и эмоциональным последствиям для подростков, для которых с точки зрения развития крайне важны отношения со сверстниками и членами семьи. Стигматизация в связи с ТБ сказывается на благополучии подростков и наличии возможностей пользоваться услугами по диагностике, лечению и профилактике ТБ. В свою очередь, отношения с членами семьи и сверстниками могут быть разорваны или осложнены из-за изоляции, разлуки или влияния стигматизации.

### 7.4.3. Безопасность и благоприятная среда

Подростки с ТБ могут сталкиваться с угрозами для реализации собственных прав человека, включая право на безопасность, удовлетворение основных потребностей, доступ к здравоохранению без дискриминации, защиту от ненужной госпитализации и пользование плодами научного прогресса. Вследствие ТБ и его лечения подростки и их семьи могут переживать тяжелейшие экономические последствия, потерю дохода и отсутствие продовольственной безопасности. Социальная и экономическая незащищенность повышает риск неблагоприятных результатов лечения, в т. ч. неявки для последующего наблюдения, неэффективности лечения и смерти. Гендерное неравенство может проявляться в повышенном риске ВИЧ-инфекции и, как следствие, заболевания ТБ у девушек-подростков (см. [веб-приложение 4](#)).

### 7.4.4. Обучение, компетенции, образование, навыки и возможности для трудоустройства

Из-за ТБ и его лечения подростки сталкиваются с нарушением процесса обучения. Время, необходимое для получения помощи в лечении на базе медицинских учреждений, может мешать образованию, а потребность в образовании может, в свою очередь, нарушать вовлеченность в получение услуг по поводу ТБ. Нарушение учебного процесса или задержки в получении образования могут дополнительно усугубляться длительной изоляцией или госпитализацией. Как следствие, ТБ и его лечение могут существенно повлиять на возможность подростков зарабатывать себе средства к существованию в будущем (см. [веб-приложение 4](#)).

### 7.4.5. Свобода воли и стойкость

Стигматизация и иерархические модели оказания помощи, в т. ч. лечение с опорой на медицинские учреждения, могут лишить подростков чувства свободы воли<sup>26</sup>. Угрозы прекращения взаимодействия с другими членами общества, связанные с ТБ и его лечением, а также нарастание проблем с психолого-психиатрическим здоровьем, могут снизить стойкость подростков к неблагоприятным факторам<sup>27</sup>. Однако некоторые подростки с ТБ демонстрируют стойкость, налаживая прочные отношения с получающими лечение сверстниками или обретают целеустремленность или ощущение смысла жизни благодаря опыту борьбы с болезнью (см. веб-приложение 4).

### 7.4.6. Злоупотребление психоактивными веществами и поздняя явка для получения помощи

Обзор позволил выявить специфические проблемы оказания подросткам помощи по поводу ТБ, связанные со злоупотреблением наркотиками и алкоголем, поздней явкой для оказания помощи и несоблюдением режима лечения. Подростковый возраст – это время, когда люди могут стремиться к сиюминутным удовольствиям и избирать рискованное поведение, включая злоупотребление наркотиками и алкоголем. Это может повысить риск развития заболевания ТБ, более тяжелого течения заболевания или менее благоприятных исходов лечения. Для того, чтобы глубже изучить вопрос о том, как одновременно бороться с ТБ и злоупотреблением алкоголем и наркотиками у подростков, необходимы дополнительные исследования.

Были зафиксированы фактические данные, указывающие на то, что среди подростков распространенность заболевания высока, на момент постановки диагноза оно часто находится на поздней стадии, а выявляемость мала, однако в отношении риска позднего обращения за помощью и гиподиагностики в конкретных условиях нужны дополнительные данные.

### 7.4.7. Несоблюдение требований лечения

Подростки, получающие лечение по поводу заболевания ТБ, подвержены риску несоблюдения требований лечения, что выражается в пропуске доз и неявке для последующего наблюдения. К прогностическим факторам несоблюдения требований лечения лекарственно-чувствительного ТБ относятся сочетанная инфекция ТБ/ВИЧ, возраст 15–19 лет, прохождение противотуберкулезной терапии ранее и мужской пол. В случае ПЛТ показатель завершения терапии как правило выше для сокращенных схем (например, ЗНР или 4R), чем для 6–9-месячных курсов изониазида (см. веб-приложение 4). Количественные исследования подчеркнули важность поддержки со стороны семьи для приверженности лечению и позволили выявить факторы, приводящие к отсутствию поддержки некоторых подростков, в т. ч. недостаточное понимание специфики ТБ со стороны осуществляющего уход лица, нищета, конфликты в семье или безнадзорность, а также переезд подростков старшего возраста в новое жилье вдали от дома. К важным факторам, мешающим подросткам соблюдать режим лечения, относится стигматизация. Сообщается, что подростки подвержены особенно высокому риску несоблюдения требований лечения на поддерживающем этапе, когда их самочувствие улучшается, а количество принимаемых доз снижается (см. веб-приложение 4).

<sup>26</sup> Свобода воли – способность осмысливать окружающую действительность, инициировать изменения, делать выбор и противостоять требованиям.

<sup>27</sup> Стойкость – возможность развития подростков в положительном ключе несмотря на воздействие нежелательных факторов и стресса.

## 7.4.8. Адаптация услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ к потребностям подростков

В рамках рассмотрения фундаментального вопроса о подростках была созвана группа экспертов, перед которой поставили задачу предложить меры по оптимизации вовлечения подростков в оказание помощи по поводу ТБ. Предлагаемые меры были сконцентрированы на двух сферах: реформирование действующих методик, наносящих вред подросткам с ТБ, и разработка в каждой НПТ специального плана по оказанию высококачественных услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ, рассчитанного именно на подростков. Во [вставке 7.6](#) представлены предлагаемые меры.

### Вставка 7.6. Предлагаемые меры для учета потребностей подростков с ТБ или подверженных риску ТБ.

Реформирование действующих методик для повышения уровня подросткового благополучия:

- предоставление отчетности с указанием данных о подростках отдельно для возрастных групп 10–14 лет, 15–19 лет и 20–24 года (именно в такой разбивке ВОЗ в настоящее время запрашивает данные у стран, в которых имеются электронные системы отчетности с регистрацией на уровне отдельных случаев);
- включение подростков в число приоритетных групп для активного выявления случаев ТБ, отслеживания контактов, лечения инфекции ТБ и просвещения по вопросам ТБ;
- внедрение ориентированных на нужды и интересы членов семьи и опирающихся на местное сообщество моделей оказания помощи (см. [главу 6](#)) подросткам, которые бы предусматривали оказание помощи при лечении силами ОМР или помощников-сверстников в рамках моделей лечения, соответствующих уровню развития подростков, либо за счет цифровых технологий, помогающих соблюдать требования лечения, в т. ч. видеосопровождения лечения, либо силами обученных членов семьи или осуществляющих уход лиц;
- минимизация изоляции и госпитализации подростков с ТБ за счет внедрения принципов изоляции, основанных на доказательствах контагиозности (например, разрешение подросткам посещать школы, учреждения высшего или профессионального образования или возвращаться к работе, как только они перестанут быть контагиозными, при условии наличия надлежащих структур поддержки лечения и обеспечения соблюдения режима лечения);
- повышение приоритета подростков (особенно младше 18 лет) в клинических испытаниях и обсервационных исследованиях средств для лечения инфекции и заболевания, вызванных лекарственно-чувствительным и ЛУ-ТБ, а также при исследованиях средств диагностики ТБ;
- внедрение как можно более кратких эффективных схем ПЛТ и противотуберкулезной терапии для подростков с целью содействовать соблюдению требований лечения и снизить отрицательное влияние на обучение и другие аспекты развития;
- обсуждение нежелательных эффектов средств первого и второго ряда, включая привлечение подростков и осуществляющих уход лиц к рассмотрению приемлемости потенциальных нежелательных эффектов препаратов, прежде чем лечение будет назначено;
- консультирование подростков относительно методов контрацепции.

Установленные ВОЗ стандарты обеспечивают справедливое, доступное, приемлемое, надлежащее и эффективное оказание качественных услуг здравоохранения подросткам (221, 222). Желательно, чтобы внедрение этих стандартов проходило под контролем групп экспертов по оказанию помощи при ТБ и подростковому здоровью, самих подростков и молодых взрослых, получающих лечение по поводу ТБ, членов их семей и представителей интересов молодежи. Оценка имеющихся пробелов и препятствий к оказанию качественной медицинской помощи подросткам в рамках программ борьбы с ТБ – первый этап процесса разработки таких планов. Содержание этих планов могут определять данные и показатели ТБ с разбивкой по возрасту, а также имеющиеся адаптированные для подростков модели оказания помощи в связи с ВИЧ, проблемами сексуального и репродуктивного здоровья и иными патологическими состояниями. Следующими этапами цикла планирования являются мониторинг внедрения ориентированных на подростков планов и их интеграция в национальные процедуры предоставления отчетности.

Для улучшения услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ у подростков в национальные планы, исходя из местных условий можно включить следующие действия.

- ➔ Обеспечить ведение подростков поставщиками медицинских услуг, которые обладают необходимыми знаниями и навыками по оказанию помощи представителям этой возрастной группы. Проводить регулярное обучение специализирующихся на ТБ врачей, представителей среднего медицинского персонала и мультидисциплинарных работников в области подросткового здоровья, чтобы добиться более глубокого понимания потребностей, ценностей и предпочтений подростков, обеспечить учет этих знаний в работе и добиться оказания помощи при условии соблюдения конфиденциальности, неосуждения и дестигматизации.
- ➔ Обучать поставщиков медицинских услуг общего и узкого профиля для того, чтобы повышать их осведомленность о характерных для подростков рисках в связи с ТБ, а также о рациональном использовании средств скрининга и диагностики ТБ и направлении пациентов к профильным специалистам.
- ➔ Повышать доступность услуг по диагностике, лечению и профилактике ТБ для подростков, составляя график работы ЛПУ так, чтобы обеспечить возможность посещения после учебы и на выходных, минимизируя для подростков время ожидания в ЛПУ, обеспечивая подросткам оказание услуг по поводу ТБ по общинной или децентрализованной модели, а также облегчая подросткам перевод между медицинскими учреждениями, оказывающими помощь по поводу ТБ, в случае необходимости переезда, например для обучения, работы или в связи с меняющимися жизненными обстоятельствами.
- ➔ Активно выявлять более общие потребности подростков с ТБ в охране здоровья, интегрируя оказание помощи по поводу ТБ с другими службами здравоохранения, в частности, в рамках амбулаторий для подростков. В отсутствие совместно размещенных служб создать понятные маршруты направления пациентов в связи с распространенными проблемами со здоровьем, касающимися, в частности, репродуктивного здоровья, дородового ухода, помощи по поводу ВИЧ-инфекции, лечения расстройств в результате употребления психоактивных веществ, иммунизации и психолого-психиатрической помощи.
- ➔ Проводить просвещение и информирование в форме, доступной для подростков, осуществляющих уход лиц и населения в целом, чтобы снижать связанную с ТБ стигматизацию и повышать осведомленность общественности относительно подростковой уязвимости перед ТБ, симптомов ТБ и способов прохождения тестирования на ТБ., в т. ч. финансовых, и принятие мер по их удовлетворению.

- Принимать меры по удовлетворению психосоциальных и психолого-психиатрических потребностей подростков с ТБ, включая снижение риска депрессии и злоупотребления психоактивными веществами. Меры по профилактике распространенных психических расстройств (например, депрессии и тревожности) могут способствовать налаживанию социальных связей. Следует рассмотреть возможность проведения планового скрининга на наличие психических нарушений, организации консультаций и предоставления других видов психологической поддержки, привлечения на работу обученных консультантов из числа сверстников, а также организации групп взаимной поддержки.
- Дать осуществляющим уход лицам возможность эффективно поддерживать подростков при противотуберкулезной терапии за счет просвещения, консультирования, а также выявления потребностей семьи или осуществляющих уход лиц, в т. ч. финансовых, и принятия мер по их удовлетворению.
- Сотрудничать с образовательным сектором в сфере реализации мер политики, направленных на вовлечение учебных заведений и продолжение обучения учащихся с ТБ, содействие скринингу на ТБ и отслеживанию контактов, а также, при необходимости, содействие соблюдению учащимися школ требований противотуберкулезной терапии. Активная работа с местными школами с целью выработки у учащихся корректных представлений о ТБ, а также поддержка школ в области практических и обоснованных мер, направленных на удовлетворение потребностей учащихся с ТБ.
- Сотрудничать с другими секторами в области удовлетворения основных потребностей подростков с ТБ и их семей. Эти потребности могут быть связаны с катастрофическими финансовыми последствиями (прямыми и косвенными) ТБ и противотуберкулезной терапии, затрагивающими базовые потребности, включая продовольственную безопасность, а также потребность в дальнейшем обучении подростков.

## 7.5. ТБ у детей с тяжелой острой пневмонией

ТБ – распространенная причина патологических проявлений у детей с клинически диагностированной пневмонией. В систематическом обзоре, посвященном ТБ при острых респираторных инфекциях, показано, что в эндемичных по ТБ странах *M. tuberculosis* выявлена приблизительно у 5–10% детей младше пяти лет с пневмонией (223). Ограниченный объем данных клинических исследований и исследований на основе вскрытия тел умерших указывает на то, что у этих детей ТБ вызывает и смертельные исходы. Исследования распространенности, в т. ч. многоцентровое исследование PERCH (224), подтверждают подобные выводы.

В ходе указанного обзора обнаружено, что клинические проявления, включая стойкость симптомов, обладали низкой специфичностью при диагностике ТБ у детей младшего возраста с пневмонией. ТБ проявляется острыми и тяжелыми симптомами пневмонии, которые нельзя отличить (по клинической или рентгенологической картине) от других причин пневмонии. В числе важных факторов риска развития ТБ у детей с пневмонией называются в т. ч. ранний возраст и наличие в анамнезе тесного контакта с ТБ или контакта с ТБ в пределах домохозяйства. При этом тесный контакт выявлен лишь у меньшинства детей, у которых диагностирован ТБ, подтвержденный бактериологическими методами. Неудовлетворительный нутритивный статус повышает риск пневмонии от всех причин и признан как признаком ТБ, так и фактором риска ТБ. Объем актуальных данных недостаточен для определения нынешнего уровня относительного риска ТБ при наличии пневмонии у детей, живущих с ВИЧ.

ТБ может способствовать неэффективности лечения у детей с пневмонией, часто после первоначального клинического эффекта эмпирической терапии пневмонии – вероятно, вследствие сочетанной инфекции возбудителями, чувствительными к этим антибиотикам, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*. Таким образом, на заболевание ТБ следует обследовать детей с пневмонией, у которых отмечаются длительные симптомы, в анамнезе имеется контакт с возбудителем ТБ, лечение неэффективно, либо пневмония носит рецидивирующий характер. Во вставке 7.7 описаны последствия этих факторов для практической деятельности.

### Вставка 7.7. Последствия для практической деятельности

- В руководствах по ведению пневмонии у детей следует и далее учитывать вероятность наличия ТБ, особенно в условиях высокого бремени ТБ.
- На заболевание ТБ следует обследовать детей с пневмонией, у которых отмечаются длительные симптомы, имелся контакт с возбудителем ТБ, лечение неэффективно, либо пневмония носит рецидивирующий характер. При обследовании детей с пневмонией на заболевание ТБ следует по возможности проводить подтверждение бактериологическими методами. Для детей с пневмонией можно использовать алгоритмы принятия решений относительно лечения, описанные в главе 4.
- У детей с ТБ, поступающих с тяжелой пневмонией, при поступлении часто отсутствуют отличительные клинические или рентгенологические признаки ТБ, а эмпирическая антибиотикотерапия может вначале оказывать эффект. Последующее обследование детей с тяжелой пневмонией после выписки позволяет выявить сопутствующий ТБ и назначить соответствующее лечение.
- Дети с тяжелой пневмонией, у которых диагностирован ТБ, должны получать лечение по 6-месячной схеме, что обусловлено тяжестью заболевания. Данные о сокращении длительности лечения у детей с тяжелой пневмонией отсутствуют.

Источник: Stakeholder consultative meeting on prevention and management of childhood pneumonia and diarrhoea. Geneva: World Health Organization Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing, 12–14 October 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240046702>).

### Вставка 7.8. Итоги исследования TB-Speed Pneumonia

**Условия и методы.** Исследование TB-Speed Pneumonia – это международное диагностическое исследование в условиях реальной клинической практики с кластерной рандомизацией, проводившееся в 15 больницах третичного звена в шести странах с высокой заболеваемостью ТБ (Замбия, Камбоджа, Камерун, Кот-д'Ивуар, Мозамбик, Уганда). Его цель заключалась в оценке влияния на смертность дополнительного систематического выявления ТБ молекулярными методами с помощью тест-системы Xpert MTB/RIF Ultra (Ultra) на одном образце АНГ и одном образце стула в соответствии со стандартом медицинской помощи, рекомендованным ВОЗ для детей с тяжелой пневмонией. В исследовании также оценивалась практическая реализуемость таких мер и выявляемость ТБ с помощью Xpert Ultra при анализе образцов АНГ и стула.

В обеих группах все дети младше пяти лет, впервые госпитализированные по поводу тяжелой пневмонии (согласно определению ВОЗ), получали медицинскую помощь и лечение по обычным стандартам ВОЗ для оказания помощи детям младшего возраста с тяжелой пневмонией, в том числе курс антибиотиков широкого спектра действия, кислород при наличии показаний, а также лечение сопутствующих заболеваний, в частности, ВИЧ и тяжелого нарушения питания.



В опытной группе, помимо осуществления стандарта медицинской помощи ВОЗ, у детей в день поступления в стационар отбирали образцы АНГ и стула и проводили анализ с помощью Ultra. Процедура обработки образцов была организована так, чтобы сократить время получения результатов до трех часов.

Всем детям с положительными результатами анализа Ultra немедленно назначалось лечение. За детьми наблюдали в течение 12 недель после включения в исследование (на третий день, при выписке из стационара, через две недели после выписки, на 12-й неделе).

**Результаты.** В исследование с марта 2019 г. по март 2021 г. включено в общей сложности 2570 детей (1401 – в контрольной группе, 1169 – в опытной группе); в 2020 г. отбор участников был приостановлен на шесть месяцев из-за пандемии COVID-19. Медианный возраст в обеих группах составлял 11 месяцев. В общей сложности 5% детей жили с ВИЧ. ТОНП чаще встречалась в опытной группе (25,8%), чем в контрольной (17,1%). В контрольной группе пневмония была чуть более тяжелой, а медианная сатурация крови кислородом при поступлении была ниже (92%), чем в опытной группе (94%). В общей сложности противотуберкулезную терапию назначили 87 (7,4%) и 71 (5,1%) ребенку в контрольной и опытной группе соответственно ( $p = 0,012$ ). В опытной группе образцы АНГ и стула отобраны у 97,4% и 82,2% детей соответственно, причем у 2,1% анализ Ultra дал положительный результат. Через 12 недель в опытной группе умерло 90 детей (7,7%), а в контрольной – 100 (7,9%). Статистический анализ показал, что вмешательство не привело к снижению смертности (СОШ: 0,95; 95-процентный ДИ: 0,58–1,58).

**Выводы.** Скрининг при поступлении с помощью Ultra не привел к снижению смертности среди детей с тяжелой пневмонией. Смерти, как правило, происходили в самом начале периода наблюдения, и вмешательство, даже эффективное, вероятно, не могло их предотвратить. Отбор образцов на микробиологический анализ и тестирование с помощью Ultra является легко практически реализуемым в отношении образцов АНГ и стула в совокупности, однако характеризуется низким показателем выявляемости. Высокая доля детей, которым была назначена противотуберкулезная терапия, и относительно высокая доля случаев, подтвержденных микробиологическими методами, свидетельствуют в пользу более систематического применения Ultra при ведении пациентов из этой уязвимой группы.

Vessiere A, Font H, Gabillard D, et al. (2021). Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial [Воздействие систематического раннего выявления ТБ с помощью Xpert MTB/RIF у детей, страдающих тяжелой формой пневмонии, в странах с высоким бременем ТБ (TB-Speed pneumonia): пошаговое клиновидное кластерное рандомизированное испытание]. BMC Pediatrics 21(1): 136 (225).

Marcy O, Font H, Vessiere A, et al., for the TB Speed Pneumonia Study Group. Impact of systematic TB detection using Xpert Ultra on nasopharyngeal aspirates and stool samples on mortality in children with severe pneumonia [Воздействие систематического выявления ТБ с помощью Xpert Ultra на образцах АНГ и стула на смертность у детей с тяжелой формой пневмонии]. Presentation. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2021 (226).

TB-Speed Pneumonia: results of an international cluster randomized trial on systematic tuberculosis detection in children with severe pneumonia [TB-Speed Pneumonia: результаты международного кластерного рандомизированного испытания по систематическому выявлению ТБ у детей с тяжелой формой пневмонии]. TB-Speed, 25 October 2021 ([https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/10/TB-Speed\\_Pneumonia\\_Study\\_Press\\_Release\\_20211021-.pdf](https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/10/TB-Speed_Pneumonia_Study_Press_Release_20211021-.pdf)) (227).

## 7.6. Ведение детей с ТБ и нарушением питания

### 7.6.1. Введение

Нарушение питания ослабляет клеточный иммунитет и, следовательно, повышает риск ТБ; при этом катаболический эффект заболевания ТБ приводит к снижению массы тела и истощению. Таким образом образуется порочный круг (105, 228). Нарушение питания является причиной приблизительно 45% смертей среди детей младше пяти лет во всем мире (228). Нарушение питания может быть острым или хроническим и классифицируется как умеренное или тяжелое. Данные доклада о глобальной борьбе с ТБ от 2021 г. показывают, что нарушение питания способствует развитию более 1,9 миллиона случаев ТБ в году (19%) (1). Данные о распространенности ТБ среди детей с острым нарушением питания указывают на значительную вариативность значений данного показателя: в условиях высокого бремени ТБ диагноз ТБ получили 2–24% детей с острым нарушением питания.

Обзор рекомендаций в связи с острым нарушением питания показал, что в странах с высоким бременем ТБ скрининг на ТБ в такие рекомендации включается не всегда (229). Процесс выявления случаев и исходы лечения ТБ можно улучшить за счет плановой оценки риска развития ТБ у детей с острым нарушением питания, особенно оценки наличия контактов с возбудителем ТБ в анамнезе, в сочетании с укреплением связей со службами по диагностике, лечению и профилактике ТБ, обеспечивающих направление пациентов. Интеграция и координация усилий между службами по борьбе с ТБ и обеспечению питания важны, чтобы обеспечить плановое обследование на ТБ детей и подростков с нарушением питания (5). Комплексные модели оказания помощи рассмотрены в [главе 6](#).

### 7.6.2. Диагностика и лечение ТБ у детей с нарушением питания

У детей и подростков с заболеванием ТБ часто наблюдается отставание в росте и развитии или снижение массы тела (см. [главу 4](#)). Одним из главных факторов риска развития ТБ у детей является тяжелое нарушение питания. Дети, не набирающие или продолжающие терять массу тела на фоне лечебного или дополнительного питания, должны считаться хронически больными, в том числе, возможно, ТБ и обследоваться соответствующим образом (6). Нарушение питания может обусловить ложноотрицательный результат ТКП за счет влияния на клеточный иммунитет (6, 230).

ТОНП сопряжено с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания ТБ (см. [главу 4](#)). При использовании комплексных алгоритмов принятия решений относительно лечения ребенка с ТОНП (определяемым как z-оценка показателя «вес к росту» ниже – 3 стандартных отклонений) оценка проводится путем выполнения всех этапов алгоритма А или В (в зависимости от наличия или отсутствия РОГК), включая раздел выставления балльной оценки. Детям, живущим с ВИЧ, по возможности также проводится тестирование с помощью мРВД (Xpert MTB/RIF или Ultra) или LF-LAM, и при положительном результате теста назначается лечение. При наличии зарегистрированного контакта с больным бактериологически подтвержденным ТБ ребенку также назначается противотуберкулезная терапия. В отсутствие контакта с больными ТБ решение о начале противотуберкулезной терапии принимается в том случае, если сумма балльных оценок признаков и симптомов (и оценки РОГК, если она проводилась) превышает 10.

Детям с тяжелым нарушением питания, которым решено назначить противотуберкулезную терапию, назначается 6-месячная схема лечения (2HRZ(E)/4HR). Четырехмесячная схема терапии таким детям не назначается, так как объем фактических данных исследования SHINE по этой подгруппе невелик (3, 86). При высокой вероятности ЛУ-ТБ им следует назначить схему терапии второго ряда, либо выдать направление в учреждение соответствующего уровня каскада

оказания медицинской помощи. Страдающие тяжелым нарушением питания дети и подростки, живущие с ВИЧ, подвержены повышенному риску слабого эффекта терапии и летального исхода, в связи с чем за ними следует наблюдать особенно внимательно (6).

### 7.6.3. Лечебное питание детей и подростков с ТБ

ВОЗ выпускает руководства, где излагаются принципы<sup>28</sup> и рекомендации относительно лечебного питания и нутритивной поддержки людей с ТБ в рамках стандартной помощи по поводу ТБ.

Для предоставления лечебного питания и нутритивной поддержки как неотъемлемой части оказания помощи по поводу ТБ и его профилактики ключевое значение имеют пять руководящих принципов (105).

- Согласно руководствам ТБ и международным стандартам медицинской помощи, все люди с заболеванием ТБ должны получить диагноз ТБ, противотуберкулезную терапию и помощь по поводу ТБ. Если на момент диагностики ТБ у пациента выявлено нарушение питания, то ТБ рассматривается в качестве одной из ключевых причин, и для его устранения принимаются необходимые меры. Крайне важно, чтобы ресурсы для оценки нутритивного статуса и нутритивной поддержки не выделялись в ущерб оптимальной диагностике ТБ и помощи по поводу него. Если имеются опасения относительно снижения или отсутствия наборов массы тела на фоне противотуберкулезной терапии, то чтобы определить наиболее рациональные меры, необходимо дополнительное клиническое обследование (например, на устойчивость к противотуберкулезным препаратам, на нарушение режима лечения или на сопутствующие заболевания), а также оценка нутритивного статуса с целью выявления причин нарушения питания.
- Для благополучия и здоровья всех людей, в т. ч. при ТБ инфекции или заболевании ТБ, необходим полноценный рацион питания, в который были бы включены все незаменимые макро- и микронутриенты.
- В силу очевидной двунаправленной причинно-следственной связи между нарушением питания и заболеванием ТБ обследование, оценка и регулирование нутритивного статуса являются неотъемлемыми компонентами противотуберкулезной терапии и помощи по поводу ТБ.
- Бедность и отсутствие продовольственной безопасности являются как причинами, так и последствиями ТБ. Поставщики медицинских услуг по поводу ТБ играют важную роль в выделении подобных более общих проблем социально-экономического характера и принятии мер для их устранения.
- ТБ часто сопровождается сопутствующими заболеваниями и состояниями, в т. ч. ВИЧ, сахарным диабетом, курением, а также употреблением алкоголя и наркотиков, что, в свою очередь, сказывается на нутритивном статусе больного. Их необходимо в полной мере учитывать при обследовании и оценке нутритивного статуса и консультировании по вопросам питания.

При наличии у пациента ТБ необходимо оценить его нутритивный статус и обеспечить ему такое же лечебное питание и нутритивную поддержку, что и другим людям с аналогичным нутритивным статусом – в соответствии со всеми профильными рекомендациями ВОЗ.

---

<sup>28</sup> Руководящий принцип в здравоохранении – это правило, которому необходимо или желательно следовать, и которое нельзя доказать или опровергнуть чем-либо, помимо еще более очевидных утверждений. Это всеобъемлющий и фундаментальный закон, доктрина или предположение, которое лежит в основе здравоохранения и воспринимается его пользователями как одна из существенных характеристик здравоохранения и его задач. Соблюдение таких принципов необходимо для эффективного функционирования систем здравоохранения. Руководящий принцип отражает некоторый набор ценностей, которые определяют контекст оказания помощи в программных условиях. Такие ценности не могут быть предметом формальных исследований, но отражают предпочтения в отношении подходов к общественному здравоохранению и его целей. Эти принципы призваны служить опорой и источником информации для успешной работы национальных технических групп, а также международных и региональных партнеров, оказывающих медицинскую помощь.

Профильные рекомендации распределены по четырем категориям, связанным с лечебным питанием и нутритивной поддержкой для особо незащищенных групп населения, а рекомендация по поводу расследования контактов вынесена в отдельную категорию (вставка 7.9).

### **Вставка 7.9. Рекомендации ВОЗ, связанные с лечебным питанием и нутритивной поддержкой**

#### **Оценка нутритивного статуса и консультирование по вопросам питания**

Всем лицам с заболеванием ТБ при постановке диагноза и в течение всего срока лечения необходимо: 1). проводить оценку нутритивного статуса; 2). предоставлять консультации исходя из их нутритивного статуса (*настоятельная рекомендация, уверенность в доказательствах неизвестна*).

#### **Ведение детей с ТОНП**

Детей и подростков школьного возраста (5–19 лет) и взрослых, в т. ч. женщин в периоды беременности и грудного вскармливания, с заболеванием ТБ и ТОНП необходимо лечить согласно рекомендациям ВОЗ относительно ведения ТОНП (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Детей младше пяти лет с заболеванием ТБ и ТОНП необходимо лечить согласно рекомендациям ВОЗ относительно ведения ТОНП у детей младше пяти лет (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

#### **Ведение умеренного нарушения питания**

Детей и подростков школьного возраста (5–19 лет) и взрослых, в т. ч. женщин в период грудного вскармливания, с заболеванием ТБ и умеренным нарушением питания, у которых нормальный индекс массы тела не восстанавливается после двух месяцев противотуберкулезной терапии или же на фоне противотуберкулезной терапии снижается масса тела, необходимо обследовать на предмет соблюдения режима лечения и сопутствующих состояний. Кроме того, необходимо оценить нутритивный статус таких пациентов и проконсультировать их по вопросам питания, а при наличии показаний – и предоставить им доступные в местных условиях богатые питательными веществами или обогащенные таковыми дополнительные продукты питания, которые необходимы для восстановления нормального нутритивного статуса (*условная рекомендация, низкая уверенность в доказательствах*).

Детей младше пяти лет с заболеванием ТБ и умеренным нарушением питания необходимо вести так же, как любых других детей с умеренным нарушением питания. Кроме прочего, лечение предусматривает предоставление доступных в местных условиях богатых питательными веществами или обогащенных таковыми дополнительных продуктов питания, которые необходимы для восстановления нормальных значений показателя «вес к росту» (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

Пациентам с МЛУ-ТБ и умеренным нарушением питания следует предоставить доступные в местных условиях богатые питательными веществами или обогащенные таковыми дополнительные продукты питания, которые необходимы для восстановления нормального нутритивного статуса (*настоятельная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

В случаях, когда обогащенные нутриентами или дополнительные продукты питания должны были предоставляться (согласно стандартам ведения умеренного нарушения питания), однако оказались недоступны, пациенту следует предоставить препараты микронутриентов для ежедневного применения в дозах, соответствующих рекомендованному уровню потребления питательных веществ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

### Расследование контактов

При отслеживании контактов лица, контактировавшие со страдающим заболеванием ТБ в пределах домохозяйства, должны пройти обследование и оценку нутритивного статуса в рамках расследования контактов. Если выявляется нарушения питания, его ведение следует осуществлять согласно рекомендациям ВОЗ (*условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах*).

#### Примечания

Какие-либо доказательства того, что порядок регулирования нутритивного статуса при остром нарушении питания у людей с заболеванием ТБ должна отличаться от таковой для людей без этого заболевания, отсутствуют.

Если имеются опасения относительно снижения или отсутствия роста массы тела, то чтобы определить наиболее рациональные меры, необходимо дополнительное клиническое обследование (например, на устойчивость к противотуберкулезным препаратам, на нарушение режима лечения или на сопутствующие заболевания), а также оценка нутритивного статуса.

Если показатель нутритивного статуса приближается к порогу диагностики тяжелого нарушения питания, то следует рассмотреть возможность осуществления более пристального наблюдения за нутритивным статусом и более раннего назначения нутритивной поддержки (до истечения двух месяцев противотуберкулезной терапии).

<sup>a</sup> Препараты пиридоксина рекомендуется назначать при лечении изониазидом всем беременным (или кормящим) женщинам, а также людям с такими патологическими состояниями как ВИЧ-инфекция, алкоголизм, нарушение питания, хроническое заболевание печени и почечная недостаточность. Во время подготовки рекомендаций ВОЗ по лечебному питанию и нутритивной поддержке больных ТБ от 2013 г. назначение пиридоксина при терапии изониазидом не анализировалось.

Источник: Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94836/9789241506410_eng.pdf)) (105).

При проведении противотуберкулезной терапии у детей и подростков с ТБ следует регулярно оценивать их нутритивный статус. Всем детям и подросткам, у которых ТБ диагностирован, но критерии лечения ТОНП не выполняются, следует в любом случае оказывать нутритивную поддержку. В данном случае она заключается в продолжении грудного вскармливания (по возможности – по крайней мере до 24-месячного возраста) и обеспечении достаточного уровня потребления питательных веществ с использованием продовольственных товаров, имеющихся в местных условиях и доступных по цене. На интенсивном этапе лечения важно гарантировать дополнительное потребление энергии (увеличение калорийности рациона на 20–30%), что проще всего достигается за счет увеличения количества домашних продуктов питания в рамках сбалансированного и разнообразного рациона. Важно давать осуществляющим уход лицам четкие объяснения и советы по этому поводу. Если потребности не удается удовлетворить за счет продовольствия, имеющегося в домохозяйстве, то ребенка или подростка можно обеспечивать дополнительным питанием (например, готовым к применению лечебным питанием), пока его состояние не стабилизируется.

Младенцев младше шести месяцев с нарушением питания или отставанием в росте и развитии необходимо направлять на программу лечебного питания, в рамках которой они смогут получать специально подготовленную смесь белков, углеводов, липидов, витаминов и минеральных веществ определенной рецептуры; так же следует поступать с детьми других возрастных групп с тяжелым нарушением питания. Если лечебное питание недоступно или нецелесообразно, то следует предоставлять нутритивную поддержку матерям для оптимизации грудного вскармливания.

## **Ключевые тезисы**

### **Ведение ТБ у детей и подростков, живущих с ВИЧ**

- Дети и подростки, живущие с ВИЧ, подвержены повышенному риску контакта с ТБ и заражения им, развития заболевания ТБ, а также обусловленных ТБ патологических проявлений и смертности.
- Повышенный риск обуславливает необходимость применения особых подходов к скринингу на ТБ, ПЛТ, а также к диагностике и ведению ТБ: инструменты и схемы лечения необходимо адаптировать, чтобы избежать межлекарственных взаимодействий между препаратами АРТ и противотуберкулезной терапии.
- Детям и подросткам с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ АРТ следует назначать как можно скорее, в течение двух недель после начала противотуберкулезной терапии.

### **Ведение ТБ при беременности и ведение ТБ у новорожденных, родившихся у матерей с ТБ**

- ТБ при беременности сопряжен с нежелательными исходами для матери и осложнениями при родах, а также повышенным риском преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и перинатальной смертности.
- При скрининге на ТБ к группе риска следует отнести беременных женщин и женщин в послеродовой период. Беременные женщины, живущие с ВИЧ, являются одной из важнейших популяций для скрининга на ТБ.
- У новорожденных с хронической инфекцией при слабом эффекте антибиотиков следует изучить вероятность наличия врожденного ТБ (приобретенного во время внутриутробного развития) и ТБ новорожденных (приобретенного после рождения при тесном контакте с носителем инфекции, обычно с матерью), особенно при наличии в анамнезе у матери ТБ или ВИЧ-инфекции.
- Здоровым новорожденным, матери которых страдают заболеванием ТБ, следует назначить ПЛТ, а их вакцинацию БЦЖ необходимо отложить до завершения ПЛТ.

### **Паллиативная помощь детям и подросткам с ТБ**

- Паллиативная помощь – это подход, позволяющий повысить качество жизни людей всех возрастов, которые сталкиваются с угрожающей жизни болезнью, а также членов их семей.
- Право на паллиативную помощь признается в рамках права человека на здоровье, а его реализация должна осуществляться в рамках подхода, ориентированного на нужды и интересы человека и семьи, посредством комплексного медицинского обслуживания.

- Паллиативная помощь детям и подросткам с ТБ предусматривает облегчение симптомов, заблаговременное планирование помощи, привлечение бригад социальной помощи, психологическую поддержку и предоставление ухода за пациентом в конце жизни, в том числе облегчение болевого синдрома.

### **Оказание помощи подросткам с ТБ или риском развития ТБ**

- У подростков с ТБ обычно развивается заболевание ТБ по взрослому типу.
- Представители этой возрастной группы сталкиваются с трудностями исключительного характера, которые связаны с давлением сверстников, страхом стигматизации, повышенной распространенностью сопутствующих заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, и рискованным поведением, в т. ч. употреблением алкоголя, табака и других психоактивных веществ.
- Для того, чтобы адаптировать услуги по диагностике, лечению и профилактике ТБ к нуждам подростков и повысить их благополучие, некоторые методики ведения случаев необходимо целенаправленно реформировать.

### **Ведение ТБ у детей с пневмонией**

- В эндемичных по ТБ странах среди детей младше пяти лет с тяжелой острой пневмонией ТБ является причиной или сопутствующим заболеванием в 5–10% случаев.
- В руководствах по ведению пневмонии у детей должен и далее учитываться риск развития ТБ, особенно в условиях высокого бремени ТБ.
- На заболевание ТБ следует обследовать детей с пневмонией, у которых отмечаются длительные симптомы, лечение неэффективно, либо пневмония носит рецидивирующий характер. Следует по возможности проводить подтверждение бактериологическими методами.
- У детей с ТБ и тяжелой пневмонией при поступлении часто отсутствуют отличительные клинические или рентгенологические признаки ТБ, а эмпирическая антибиотикотерапия может поначалу оказывать необходимый эффект. Последующее обследование детей, поступивших с тяжелой пневмонией, после выписки позволяет выявить сопутствующий ТБ и назначить соответствующее лечение.

### **Ведение детей с ТБ и нарушением питания**

- Нарушение питания повышает риск ТБ; при этом катаболический эффект заболевания ТБ приводит к снижению массы тела и истощению.
- Одним из факторов риска развития ТБ у детей является тяжелое нарушение питания. Детей, не набирающих или продолжающих терять массу тела на фоне лечебного или дополнительного питания, следует обследовать на ТБ.
- Детям с ТОНП следует назначать 6-месячную схему терапии.
- Существуют рекомендации относительно оценки нутритивного статуса и консультирования по вопросам питания, а также предоставлению дополнительного питания или ведению ТОНП у детей с ТБ, у которых имеется умеренное или тяжелое нарушение питания.





## 8. Библиография

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>, accessed 23 July 2022).
2. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1702352.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352522/9789240046764-eng.pdf>).
4. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):392–402.
5. Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков, второе издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332310>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
6. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>, accessed 23 July 2022).
7. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260353/A67\\_2014\\_REC1-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260353/A67_2014_REC1-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y), по состоянию на 23 июля 2022 г.).
8. Повестка дня в области устойчивого развития [веб-сайт]: Нью-Йорк: ООН (<https://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/about/development-agenda/>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
9. Political declaration of the UN General-Assembly High-level meeting on the fight against tuberculosis. New York: United Nations; 2018 ([https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis.pdf?sfvrsn=4f4090dc\\_1&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis.pdf?sfvrsn=4f4090dc_1&download=true), accessed 23 July 2022).
10. Houben R, Lalli M, Kranzer K, et al. What if they don't have tuberculosis? The consequences and trade-offs involved in false-positive diagnoses of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):150–156.
11. 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–e459.
12. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1193–1201.
13. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 2: скрининг. Систематический скрининг на туберкулез. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353165>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
14. Сводное руководство ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Модуль 2: скрининг. Систематический скрининг на туберкулез. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353559>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
15. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240032743-rus.pdf?sequence=23&isAllowed=y>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).

16. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10228):973–984.
17. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, et al. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e898–e906.
18. Gupta A, Swindells S, Kim S, et al. Feasibility of identifying household contacts of rifampin- and multidrug-resistant tuberculosis cases at high risk of progression to tuberculosis disease. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):425–435.
19. Lung T, Marks GB, Nhung NV, et al. Household contact investigation for the detection of tuberculosis in Vietnam: economic evaluation of a cluster-randomised trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(3):e376–e384.
20. Sulis G, Combarry A, Getahun H, et al. Implementation of tuberculosis prevention for exposed children, Burkina Faso. *Bull World Health Org*. 2018;96(6):386–392.
21. Kay AW, Sandoval M, Mtetwa G, et al. Vikela Ekhaya: a novel, community-based, tuberculosis contact management program in a high burden setting. *Clin Infect Dis*. 2021; (<https://doi.org/10.1093/cid/ciab652>, accessed 23 July 2022).
22. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77741>, accessed 23 July 2022).
23. Padyana M, Bhat RV, Dinesha M, Nawaz A. HIV-tuberculosis: a study of chest X-ray patterns in relation to CD4 count. *N Am J Med Sci*. 2012;4(5):221–225.
24. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):29–35.
25. Vonasek B, Ness T, Takwoingi Y, et al. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6(6):CD013693.
26. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, accessed 23 July 2022).
27. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44759>, accessed 23 July 2022).
28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170>, accessed 23 July 2022).
29. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698–702.
30. Blok L, Sahu S, Creswell J, et al. Comparative meta-analysis of tuberculosis contact investigation interventions in eleven high burden countries. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119822.
31. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260307>, accessed 23 July 2022).
32. Prentice S, Nassanga B, Webb EL, et al. BCG-induced non-specific effects on heterologous infectious disease in Ugandan neonates: an investigator-blind randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):993–1003.
33. Information sheet: observed rate of vaccine reactions - bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine. Geneva: World Health Organization; 2012.

34. Hesselning AC, Johnson LF, Jaspan H, et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ.* 2009;87(7):505–511.
35. Cuello-Garcia CA, Perez-Gaxiola G, Jimenez Gutierrez C. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD008300.
36. Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis.* 2006;42(4):548–558.
37. Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, et al. Management and outcome of Bacille Calmette-Guerin vaccine adverse reactions. *Vaccine.* 2015;33(41):5470–5474.
38. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10236):1545–1546.
39. Fritschi N, Curtis N, Ritz N. Bacille Calmette Guerin (BCG) and new TB vaccines: specific, cross-mycobacterial and off-target effects. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:57–64.
40. Marais BJ, Seddon JA, Detjen AK, et al. Interrupted BCG vaccination is a major threat to global child health. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):251–253.
41. Kontturi A, Santiago B, Tebruegge M, et al. The impact of Bacille Calmette-Guérin shortage on immunisation practice and policies in Europe: a Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) survey. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;101:125–129.
42. Du Preez K, Seddon JA, Schaaf HS, et al. Global shortages of BCG vaccine and tuberculous meningitis in children. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e28–e29.
43. Cernuschi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine: a global assessment of demand and supply balance. *Vaccine.* 2018;36(4):498–506.
44. Global market study: BCG vaccine. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://www.who.int/immunization/programmes\\_systems/procurement/v3p/platform/module2/WHO\\_BCG\\_vaccine\\_global\\_market\\_update\\_Feb2019.pdf](https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/module2/WHO_BCG_vaccine_global_market_update_Feb2019.pdf), accessed 23 July 2022).
45. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19: scientific brief - 12 April 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331745>, accessed 23 July 2022).
46. Dodd PJ, Prendergast AJ, Beecroft C, et al. The impact of HIV and antiretroviral therapy on TB risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2017;72(6):559–575.
47. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, 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.
48. Badje A, Moh R, Gabillard D, 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–e1089.
49. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789244500705\\_rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789244500705_rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y), по состоянию на 23 июля 2022 г.).
50. 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):161–169.
51. Cotton MF, Schaaf HS, Lottering G, et al. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(2):225–227.
52. Cranmer LM, Kanyugo M, Jonnalagadda SR, et al. High prevalence of tuberculosis infection in HIV-1 exposed Kenyan infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(4):401–406.

53. Kali PB, Gray GE, Violari A, et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(3):379–381.
54. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *Aids*. 1999;13(14):1899–1904.
55. Vernon A, Burman W, Benator D, et al. Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet*. 1999;353(9167):1843–1847.
56. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328(16):1137–1144.
57. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS*. 2010;24(3):417–426.
58. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010;201(5):691–703.
59. Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis: relapse, reinfection, and HIV. *J Infect Dis*. 2010;201(5):653–655.
60. Naidoo K, Dookie N. Insights into recurrent tuberculosis: relapse versus reinfection and related risk factors. In Kayembe J-M, editor. *Tuberculosis*. London: IntechOpen; 2018 (<https://www.intechopen.com/chapters/59460>, accessed 23 July 2022).
61. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/312059>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
62. TB elimination: interferon-gamma release assays (IGRAs) - blood tests for TB infection. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA.pdf>, accessed 23 July 2022).
63. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–2135.
64. Salgame P, Geadas C, Collins L, et al. Latent tuberculosis infection: revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(4):373–384.
65. Schwoebel V, Koura KG, Adjobimey M, et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(4):452–460.
66. Report of the meeting to review the paediatric antituberculosis drug optimization priority list. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340316>, accessed 23 July 2022).
67. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: prospective cohort study. *BMJ*. 2019;367:l5894.
68. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1670–1677.
69. Руководство по использованию цифровых технологий для обеспечения приверженности противотуберкулезной терапии. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259832/9789240002944-rus.pdf?sequence=9&isAllowed=y>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
70. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259>, accessed 23 July 2022).
71. Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. (обновление от декабря 2014 г.). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).

72. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children, third edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016 ([https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/2016\\_Desk-guide\\_Africa\\_Web.pdf](https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/2016_Desk-guide_Africa_Web.pdf), accessed 23 July 2022).
73. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013359.
74. Jasumback CL, Dlamini Q, Kahari J, et al. Laboratory comparison of stool processing methods for Xpert® Ultra. *Public Health Action.* 2021;11(2):55–57.
75. Zar HJ, Workman L, Isaacs W, et al. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1088–1095.
76. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342369>, accessed 23 July 2022).
77. Package of care for children and adolescents with advanced HIV disease: stop AIDS. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332907>, accessed 23 July 2022).
78. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899>, accessed 23 July 2022).
79. Fry SH, Barnabas SL, Cotton MF. Tuberculosis and HIV: an update on the “cursed duet” in children. *Front Pediatr.* 2019;7:159.
80. Integrated Management of Childhood Illness: chart booklet. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/104772>, accessed 23 July 2022).
81. Updated guideline: paediatric emergency triage, assessment and treatment - care of critically ill children. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204463>, accessed 23 July 2022).
82. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339992>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
83. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, et al. Concordance of drug-resistance profiles between persons with drug-resistant tuberculosis and their household contacts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):250–263.
84. Management of drug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Boston, MA: Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2019 ([http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated\\_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf](http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf), accessed 23 July 2022).
85. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.
86. Turkova A, Wills GA, Wobudeya E, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med.* 2022;386(7).
87. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/353829>, accessed 23 July 2022).
88. Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(Suppl 1):3–8.
89. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(12):1318–1330.

90. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43699>, accessed 23 July 2022).
91. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/95584>, accessed 23 July 2022).
92. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis.* 2007;7(1):140.
93. Wolzak NK, Cooke ML, Orth H, van Toorn R. The changing profile of pediatric meningitis at a referral centre in Cape Town, South Africa. *J Trop Pediatr.* 2012;58(6):491–495.
94. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):947–957.
95. Van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(3):248–252.
96. Van Well GT, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics.* 2009;123(1):e1–e8.
97. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44444>, accessed 23 July 2022).
98. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb).* 2010;90(6):375–392.
99. Guidelines for the management of tuberculosis in children. Pretoria: Department of Health; 2013 (<https://www.kznhealth.gov.za/family/National-Childhood-TB-Guidelines-2013-ZA.pdf>, accessed 23 July 2022).
100. Statement on the use of child-friendly fixed-dose combinations for the treatment of TB in children. Geneva; World Health Organization and United Nations Children’s Fund; 2017 (<https://www.who.int/publications/m/item/statement-on-the-use-of-child-friendly-fixed-dose-combinations-for-the-treatment-of-tb-in-children>, accessed 23 July 2022).
101. New pathways for childhood TB treatment: lessons from the STEP-TB Project. New York and Vernier: TB Alliance and Unitaid; 2017 ([https://www.tballiance.org/sites/default/files/child-resources/New\\_Pathways\\_for\\_Childhood\\_TB\\_Treatment.pdf](https://www.tballiance.org/sites/default/files/child-resources/New_Pathways_for_Childhood_TB_Treatment.pdf), accessed 23 July 2022).
102. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD002244.
103. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1997;99(2):226–231.
104. Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/326261>, accessed 23 July 2022).
105. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/94836>, accessed 23 July 2022).
106. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):935–952.
107. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>, accessed 23 July 2022).
108. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340284>, accessed 23 July 2022).

109. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147–e195.
110. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383(9928):1572–1579.
111. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591.
112. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69(5):458–464.
113. Shah NS, Yuen CM, Heo M, et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):381–391.
114. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(6):449–456.
115. Gegia M, Jenkins HE, Kalandadze I, Furin J. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(5):624–629.
116. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339991>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
117. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid, or both in patients with rifampicin-resistant tuberculosis: a phase 2, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):975–983.
118. Svensson EM, Aweeka F, Park JG, et al. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2780–2787.
119. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6406–6412.
120. Brill MJ, Svensson EM, Pandie M, et al. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(2):212–217.
121. Mallikaarjun S, Wells C, Petersen C, et al. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):5976–5985.
122. StopTB Partnership Global Drug Facility Paediatric Drug-Resistant TB (DR-TB) Donation Initiative [website]. Boston: Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2019 (<http://sentinel-project.org/2019/02/18/stoptbgdfs-paediatric-drug-resistant-tb-dr-tb-donation-initiative/>, accessed 23 July 2022).
123. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2384–2392.
124. Schaaf HS, Thee S, van der Laan L, et al. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1369–1381.
125. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Hesselning AC. The safety and tolerability of the second-line injectable antituberculosis drugs in children. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(11):1491–1500.
126. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, McKenna L, Seddon JA. Challenges of using new and repurposed drugs for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(3):233–244.

127. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: combined data from two prospective observational studies. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002789.
128. Isaakidis P, Paryani R, Khan S, et al. Poor outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents undergoing treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai, India. *PLoS One.* 2013;8(7):e68869.
129. Moyo S, Furin JJ, Hughes J, et al. Outcomes in adolescents undergoing treatment for drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa, 2008–2013. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2015;3(1 TB):e17934.
130. A family-centered approach to the treatment and prevention of drug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Counselling tools and approach. Khayelitsha: Medecins Sans Frontieres; 2021 ([http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2021/12/Peds\\_Counseling\\_Outline\\_V3.pdf](http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2021/12/Peds_Counseling_Outline_V3.pdf), accessed 23 July 2022).
131. Allwood BW, Byrne A, Meghji J, et al. Post-tuberculosis lung disease: clinical review of an under-recognised global challenge. *Respiration.* 2021;100(8):751–763.
132. Allwood BW, Amaral AFS, Byrne A, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(8):820–828.
133. Dodd PJ, Yuen CM, Jayasooriya SM, et al. Quantifying the global number of tuberculosis survivors: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):984–992.
134. Schoeman J, Wait J, Burger M, et al. Long-term follow up of childhood tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(8):522–526.
135. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian J Tuberc.* 2017;64(4):296–301.
136. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, et al. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: a prospective cohort study from a developing country. *J Child Neurol.* 2016;31(14):1622–1627.
137. Davis AG, Nightingale S, Springer PE, et al. Neurocognitive and functional impairment in adult and paediatric tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res.* 2019;4:178.
138. Dian S, Hermawan R, van Laarhoven A, et al. Brain MRI findings in relation to clinical characteristics and outcome of tuberculous meningitis. *PLoS One.* 15(11): e0241974.
139. Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Uniyal R. Vision loss in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci.* 2017;375:27–34.
140. Lam KS, Sham MM, Tam SC, et al. Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med.* 1993;118(9):701–706.
141. Osman M, Welte A, Dunbar R, et al. Morbidity and mortality up to 5 years post tuberculosis treatment in South Africa: a pilot study. 2019. *Int J Infect Dis.* 2019;85:57–63.
142. Basham CA, Romanowski K, Johnston JC. Life after tuberculosis: planning for health. *Lancet Respir Med.* 2019;7(12):1004–1006.
143. Romanowski K, Baumann B, Basham CA, et al. Long-term all-cause mortality in people treated for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(10):1129–1137.
144. Marx FM, Cohen T, Menzies NA, et al. Cost-effectiveness of post-treatment follow-up examinations and secondary prevention of tuberculosis in a high-incidence setting: a model-based analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(9):e1223–e1233.
145. Marx FM, Yaesoubi R, Menzies NA, et al. Tuberculosis control interventions targeted to previously treated people in a high-incidence setting: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2018;6(4):e426–e435.
146. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1304–1345.



147. Guillien A, Soumagne T, Regnard J, Degano B. Les nouvelles équations de référence du Global Lung Function Initiative (GLI) pour les explorations fonctionnelles respiratoires. [The new reference equations of the Global Lung function Initiative (GLI) for pulmonary function tests.] *Rev Mal Respir.* 2018;35(10):1020–1027.
148. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2002990.
149. Shah I, Dani S, Shetty NS, et al. Profile of osteoarticular tuberculosis in children. *Indian J Tuberc.* 2020;67(1):43–45.
150. Rajasekaran S. Natural history of Pott's kyphosis. *Eur Spine J.* 2013;22(Suppl 4):634–640.
151. Mann TN, Schaaf HS, Dunn RN, et al. Child and adult spinal tuberculosis at tertiary hospitals in the Western Cape, South Africa: 4-year burden and trend. *Epidemiol Infect.* 2018;146(16):2107–2115.
152. Dhammi I, Kumar S. Current concepts in diagnosis and management of osteoarticular tuberculosis. *Orthop J M P.* 2020;26(1):3–13.
153. Germain N, Aballéa S, Toumi M. Measuring health-related quality of life in young children: how far have we come? [Исправленная версия опубликована в: J Mark Access Health Policy. 2019;11;7(1):1626572.] *J Mark Access Health Policy.* 2019;7(1):1618661.
154. Verstraete J, Ramma L, Jelsma J. Item generation for a proxy health related quality of life measure in very young children. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):11.
155. Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res.* 2010;19(6):875–886.
156. Verstraete J, Lloyd A, Scott D, Jelsma J. How does the EQ-5D-Y Proxy version 1 perform in 3, 4 and 5-year-old children? *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:149.
157. Graham SM, Sekadde MP. Case detection and diagnosis of tuberculosis in primary-care settings. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(2):84–87.
158. Dongo JP, Graham SM, Nsonga J, et al. Implementation of an effective decentralised programme for detection, treatment and prevention of tuberculosis in children. *Trop Med Infect Dis.* 2021;6(3).
159. Talukder K, Salim MA, Jerin I, et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(1):70–75.
160. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: a mixed method study. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241977.
161. Maha A, Majumdar SS, Main S, et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. *Publ Health Act.* 2019;9(Suppl 1):S43-S49.
162. Multisectoral accountability framework to accelerate progress to end tuberculosis by 2030. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331934>, accessed 23 July 2022).
163. WHO Multisectoral Accountability Framework for TB (MAF-TB): baseline assessment checklist for country use in pursuing a national MAF-TB. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/multisectoral-accountability-framework-tb-tuberculosis-checklist.pdf?sfvrsn=6ba20074\\_1&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/multisectoral-accountability-framework-tb-tuberculosis-checklist.pdf?sfvrsn=6ba20074_1&download=true), accessed 23 July 2022).
164. Прогресс в выполнении глобальных задач в области борьбы с туберкулезом и осуществлении политической декларации заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом: доклад Генерального секретаря. Нью-Йорк: Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций; 2020 ([https://digitallibrary.un.org/record/3887628/files/A\\_75\\_236-RU.pdf](https://digitallibrary.un.org/record/3887628/files/A_75_236-RU.pdf), по состоянию на 23 июля 2022 г.).
165. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(11):1314–1321.

166. Khan AJ, Khowaja S, Khan FS, et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(8):608–616.
167. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789244503003\\_rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44789/9789244503003_rus.pdf?sequence=3&isAllowed=y), по состоянию на 23 июля 2022 г.).
168. Стандарты повышения качества медицинской помощи, оказываемой в лечебно-профилактических учреждениях детям и подросткам раннего подросткового возраста. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272346/9789240040991-rus.pdf?sequence=6&isAllowed=y>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
169. Young M, Wolfheim C, Marsh DR, Hammamy D. World Health Organization/United Nations Children’s Fund joint statement on integrated community case management: an equity-focused strategy to improve access to essential treatment services for children. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(5 Suppl):6–10.
170. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, et al. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(12):1305–1313.
171. Onazi O, Gidado M, Onazi M, et al. Estimating the cost of TB and its social impact on TB patients and their households. *Publ Health Act.* 2015;5(2):127–131.
172. Goyal-Honavar A, Markose AP, Chhakhuak L, et al. Unmasking the human face of TB: the impact of tuberculosis on the families of patients. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(10):5345–5350.
173. Best practices in child and adolescent tuberculosis care. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274373>, accessed 23 July 2022).
174. Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/333885>, accessed 23 July 2022).
175. Stallworthy G, Dias HM, Pai M. Quality of tuberculosis care in the private health sector. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020;20:100171.
176. Uplekar M, Juvekar S, Morankar S, et al. Tuberculosis patients and practitioners in private clinics in India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(4):324–329.
177. Integrating intensive TB case finding and TB preventive treatment services into differentiated ART models: framework for implementation. New York: CQUIN TB/HIV Community of Practice; 2019 ([https://cquin.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2020/01/CQUIN-TPT-Toolkit\\_Jan-2020\\_Final\\_Cover.pdf](https://cquin.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2020/01/CQUIN-TPT-Toolkit_Jan-2020_Final_Cover.pdf), accessed 23 July 2022)..
178. Непрерывное оказание основных услуг здравоохранения: оперативное руководство в контексте COVID-19: Временные рекомендации, 1 июня 2020 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332240/WHO-2019-nCoV-essential\\_health\\_services-2020.2-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332240/WHO-2019-nCoV-essential_health_services-2020.2-rus.pdf), по состоянию на 23 июля 2022 г.).
179. Информационная записка ВОЗ. COVID-19: соображения в отношении лечения туберкулеза (ТБ). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341126/WHO-2019-nCoV-TB-care-2021.1-rus.pdf?sequence=7&isAllowed=y>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
180. Briefing note: testing for both tuberculosis and SARS-CoV-2. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2021 ([https://www.theglobalfund.org/media/11438/covid19\\_tb-testing\\_briefingnote\\_en.pdf](https://www.theglobalfund.org/media/11438/covid19_tb-testing_briefingnote_en.pdf), accessed 23 July 2022).
181. Cerrone M, Wang X, Neary M, et al. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily coadministered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2019;68(3):446–452.

182. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):21–27.
183. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):549–556.
184. Meintjes G, Rabie H, Wilkinson RJ, Cotton MF. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and unmasking of tuberculosis by antiretroviral therapy. *Clin Chest Med*. 2009;30(4):797–810.
185. Link-Gelles R, Moultrie H, Sawry S, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in children initiating antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic literature review. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(5):499–503.
186. Rabie H, Violari A, Duong T, et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1194-i.
187. Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis*. 2012;55(11):1532–1549.
188. Jonsson J, Kuhlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J*. 2020;55(3).
189. Global atlas of palliative care, 2nd edition. London: Worldwide Palliative Care Alliance; 2020 (<http://www.thewhpc.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care>, accessed 23 July 2022).
190. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy*. 2012;2012:379271.
191. Gupta A, Nayak U, Ram M, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):241–249.
192. Gupta A, Bhosale R, Kinikar A, et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2011;203(3):358–363.
193. Gomes VF, Andersen A, Wejse C, et al. Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children under 5 years of age in Guinea-Bissau. *Thorax*. 2011;66(2):163–167.
194. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):779–784.
195. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014;2(12):e710–e716.
196. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):237.
197. Резолюция WHA67.19. Укрепление паллиативной помощи в качестве одного из компонентов комплексного лечения на протяжении всего жизненного цикла. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/171716>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
198. Global atlas of palliative care, 2nd edition. London: Worldwide Palliative Care Alliance; 2020 (<http://www.thewhpc.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care>, accessed 23 July 2022).
199. Connor S, Foley K, Harding R, Jaramillo E. Declaration on palliative care and MDR/XDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(6):712–713.
200. USAID/TB CARE II Project. Comprehensive guidelines for TB and DR-TB palliative care and support. Bethesda, MD: University Research Co., LLC. (<http://www.thewhpc.org/resources/item/south-african-palliative-care-guidelines-for-tb>, accessed 23 July 2022).
201. USAID/TB CARE II Project. Comprehensive guidelines for TB and DR-TB palliative care and support. Bethesda, MD: University Research Co., LLC. (<https://www.thewhpc.org/resources/item/south-african-palliative-care-guidelines-for-tb>, accessed 23 July 2022).

202. Clinical practice guidelines for providing palliative care to patients with tuberculosis. Bishkek: Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 2014 ([http://www.thewhpc.org/resources?task=callelement&format=raw&item\\_id=625&element=f85c494b-2b32-4109-b8c1-083cca2b7db6&method=download&args\[0\]=0f2b19dd0c28b8279b243d317b90f7d4](http://www.thewhpc.org/resources?task=callelement&format=raw&item_id=625&element=f85c494b-2b32-4109-b8c1-083cca2b7db6&method=download&args[0]=0f2b19dd0c28b8279b243d317b90f7d4), accessed 23 July 2022).
203. Интеграция паллиативной помощи в педиатрическую практику: Руководство ВОЗ для специалистов здравоохранения, планирующих и осуществляющих медицинскую помощь. - М.: Практическая медицина, 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274561/9785988116134-rus.pdf>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
204. Policy brief: palliative care for children with drug-resistant tuberculosis. Bristol: International Children's Palliative Care Network; 2013 (<https://static1.squarespace.com/static/5519047ce4b0d9aaa8c82e69/t/5a313daac83025c90e51e8be/1513176495449/Policy+Brief+on+Palliative+Care+for+Children+with+Durg-Resistant+TUberculosis+%28DR-TB+%29.pdf>, accessed 23 July 2022).
205. Palliative care for children with drug-resistant TB: an ICPCN position paper. Bristol: International children's palliative care network; 2013 (<https://www.icpcn.org/wp-content/uploads/2013/07/ICPCN-Position-paper-on-Drug-Resistant-TB.pdf>, accessed 23 July 2022).
206. Assessing the development of palliative care worldwide: a set of actionable indicators. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345532>, accessed 23 July 2022).
207. Craig F, Henderson EM, Bluebond-Langner M. Management of respiratory symptoms in paediatric palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(3):217–226.
208. Ringholz F, Devins M, McNally P. Managing end stage lung disease in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):75–80.
209. Ross DA, Hinton R, Melles-Brewer M, et al. Adolescent well-being: a definition and conceptual framework. *J Adolesc Health*. 2020;67(4):472–476.
210. Kay AW, Thivalapill N, Skinner D, et al. Predictors of suboptimal adherence to isoniazid preventive therapy among adolescents and children living with HIV. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243713.
211. Hovell M, Blumberg E, Gil-Trejo L, et al. Predictors of adherence to treatment for latent tuberculosis infection in high-risk Latino adolescents: a behavioral epidemiological analysis. *Soc Sci Med*. 2003;56(8):1789–1796.
212. Kam A, Ford-Jones L, Malloy P, et al. Active tuberculosis among adolescents in Toronto, Canada: clinical features and delays in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):355–356.
213. Nduba V, Hoog AH, Mitchell E, et al. Prevalence of tuberculosis in adolescents, western Kenya: implications for control programs. *Int J Infect Dis*. 2015;35:11–17.
214. Enane LA, Lowenthal ED, Arscott-Mills T, et al. Loss to follow-up among adolescents with tuberculosis in Gaborone, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1320–1325.
215. Mulongeni P, Hermans S, Caldwell J, et al. HIV prevalence and determinants of loss-to-follow-up in adolescents and young adults with tuberculosis in Cape Town. *PloS One*. 2019;14(2):e0210937.
216. Enane LA, Eby J, Arscott-Mills T, et al. TB and TB-HIV care for adolescents and young adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(2):240–249.
217. Guix-Comellas E-M, Rozas L, Velasco-Arnaiz E, et al. Adherence to antituberculosis drugs in children and adolescents in a low-endemic setting: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(6):616–618.
218. De Oliveira MCB, Sant'Anna CC, Raggio Luiz R, Kritski AL. Unfavorable outcomes in tuberculosis: multidimensional factors among adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2492–2500.
219. Reif LK, Rivera V, Bertrand R, et al. Outcomes across the tuberculosis care continuum among adolescents in Haiti. *Publ Health Act*. 2018;8(3):103–109.

220. Laycock KM, Eby J, Arscott-Mills T, et al. Towards quality adolescent-friendly services in TB care. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25(7):579–583.
221. Making health services adolescent friendly: developing national quality standards for adolescent friendly health services. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75217>, accessed 23 July 2022).
222. Глобальное ускорение действий в интересах здоровья подростков (AA-НА!): руководство по осуществлению в странах: резюме. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/273135>, по состоянию на 23 июля 2022 г.).
223. Kazi S, Corcoran H, Abo Y-N, for the ARI Review group. A systematic review of clinical, epidemiological and demographic predictors of tuberculosis in children with pneumonia. *J Glob Health* (in press). 2022.
224. O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet.* 2019;394(10200):757–779.
225. Vessière A, Font H, Gabillard D, et al. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatrics.* 2021;21(1):136.
226. Marcy O, Font H, Vessière A, for the TB Speed Pneumonia Study Group. Impact of systematic TB detection using Xpert Ultra on nasopharyngeal aspirates and stool samples on mortality in children with severe pneumonia. Presentation. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2021.
227. Results of an international cluster randomized trial on systematic tuberculosis detection in children with severe pneumonia. Bordeaux: TB-SPEED Pneumonia; 2021 ([https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/10/TB-Speed\\_Pneumonia\\_Study\\_Press\\_Release\\_20211021-.pdf](https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/10/TB-Speed_Pneumonia_Study_Press_Release_20211021-.pdf), accessed 23 July 2022).
228. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427–451.
229. Patel LN, Detjen AK. Integration of childhood TB into guidelines for the management of acute malnutrition in high burden countries. *Public Health Action.* 2017;7(2):110–115.
230. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *J Infect Dis.* 2012;206(12):1809–1815.



# Приложение 1. Избранные ресурсы по детскому и подростковому ТБ

## Дорожная карта

Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков, второе издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332310>).

## Практические справочники ВОЗ

Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240032743-rus.pdf?sequence=23&isAllowed=y>).

Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 2: скрининг. Систематический скрининг на туберкулез. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353165/9789240048041-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).

Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339992/9789289056670-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354562/retrieve>).

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.

WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – care and support during tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.

## Профилактика

Prevent TB digital platform. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/activities/preventing-tb#app>).

TB preventive treatment (TPT) implementation tools. Washington, DC: PEPFAR Solutions Platform (<https://www.pepfarsolutions.org/resourcesandtools-2/2018/9/25/tpt-implementation-tools>). (Инструмент 17b посвящен аспектам внедрения ПЛТ в дифференцированные модели оказания услуг для детей и подростков).

Resources. The PEARL study (<https://www.thepearlstudy.org/resources>). (Имплементационное исследование с активным выявлением случаев и профилактикой, охватывающими все население, для ликвидации ТБ и лепры на Кирибати.)

## Подходы к диагностике

Making the best out of available tools and approaches: summary guidance for microbiological and clinical diagnosis of pulmonary tuberculosis among children. Geneva: Pediatric TB Operational and Sustainability Expertise Exchange (POSEE) Taskforce; 2021 ([https://stoptb.org/wg/dots\\_expansion/childhoodtb/assets/documents/POSEE%20Info%20Note\\_Pediatric%20TB%20diagnosis\\_Final\\_17.6.2021.pdf](https://stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/assets/documents/POSEE%20Info%20Note_Pediatric%20TB%20diagnosis_Final_17.6.2021.pdf)).

Practical manual of processing stool samples for diagnosis of childhood TB. Geneva: Global Laboratory Initiative [Практические указания по обработке образцов стула, используемых для диагностики ТБ у детей]. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240042650>).

The SOS Stoolbox: an implementation package for the SOS Stool method to detect TB and rifampicin resistance. The Hague: KNCV (<https://www.kncvtbc.org/en/sos-stoolbox/>).

TB-Speed stool processing: instructions for use - sucrose flotation method. TB-Speed ([https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed\\_Stools\\_Standard\\_Operating\\_Procedures.pdf](https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed_Stools_Standard_Operating_Procedures.pdf)).

TB-Speed nasopharyngeal aspirate (NPA) collection. TB-Speed ([https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed\\_SOP\\_NPA.pdf](https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed_SOP_NPA.pdf)).

Diagnostic CXR atlas for paediatric pulmonary tuberculosis: a guide to chest X-ray interpretation to diagnose paediatric tuberculosis, second edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2022 (<https://theunion.org/technical-publications/diagnostic-cxr-atlas-for-tuberculosis-in-children>).

## Противотуберкулезная терапия у детей и подростков

Ресурсы, включая вебинары, публикации в рамках проектов и рекомендации по терапии (веб-сайт). Boston, MA: Sentinel Project on Pediatric Drug-resistant Tuberculosis (<http://sentinel-project.org/resources/>).

A family-centered approach to the treatment and prevention of drug-resistant tuberculosis in children and adolescents: counseling tools and approach. Khayelitsha, South Africa: Medecins Sans Frontieres; 2021 ([http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2021/12/Peds\\_Counseling\\_Outline\\_V3.pdf](http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2021/12/Peds_Counseling_Outline_V3.pdf)).

## Учебные материалы

Child and adolescent TB training for healthcare workers. Paris: International Union Against TB and Lung Disease; 2021 (<https://coursesonline.theunion.org/theunion/2021/child-and-adolescent-tb-training-course-for-hcw/333811>). (Этот курс также доступен на французском языке – см. ниже).

Formation sur la TB chez l'enfant et l'adolescent pour les professionnels de sante. Paris: International Union Against TB and Lung Disease; 2021 (<https://coursesonline.theunion.org/theunion/2021/tb-chez-lenfant-et-ladolescent/337400/faculty.presenter28s29.formation.sur.la.tb.chez.l.enfant.et.l.adolescent.pour.html>). (Этот курс также доступен на английском языке – см. выше).

TB-Speed 1.5 day chest X-ray training to diagnose childhood tuberculosis: Summary booklet, Child CXR interpretation course: TB-Speed ([https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/09/Chest\\_X-Ray\\_Training\\_Children\\_Tuberculosis\\_TB-Speed.pdf](https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2021/09/Chest_X-Ray_Training_Children_Tuberculosis_TB-Speed.pdf)).



## Планирование и управление программами

Costing of dedicated key interventions towards ending TB in children: development of training materials and implementation of a nationwide training programme for paediatric TB; Household contact investigation; TB preventive treatment; Sample collection for children. Geneva: Pediatric TB Operational and Sustainability Expertise Exchange (POSEE) Taskforce; 2020 ([https://stoptb.org/wg/dots\\_expansion/childhoodtb/posee.asp](https://stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/posee.asp)).

KNCV benchmarking tool for childhood TB policies, practice and planning. The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation (<https://www.kncvtbc.org/en/kb/kncv-benchmarking-tool-for-childhood-tb-policies-practice-and-planning/>).

## Информационно-разъяснительная работа

Change the game: an agenda for action on childhood tuberculosis. New York: United Nations Children's Fund; 2018 ([https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/03/TB-Advocacy-Brochure-Final-3\\_21-high-Res.pdf](https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/03/TB-Advocacy-Brochure-Final-3_21-high-Res.pdf)).

Tuberculosis research funding trends, 2005–2020. New York: Treatment Action Group; 2021 ([https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/12/tb\\_funding\\_2021.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/12/tb_funding_2021.pdf)).

Pipeline report 2021: tuberculosis diagnostics. New York: Treatment Action Group; 2021 ([https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/11/pipeline\\_TB\\_diagnostics\\_2021\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/11/pipeline_TB_diagnostics_2021_final.pdf)).

Pipeline report 2021: tuberculosis preventive treatment. New York: Treatment Action Group; 2021 ([https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_pipeline\\_TB\\_prev\\_treatment\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/10/2021_pipeline_TB_prev_treatment_final.pdf)).

Pipeline report 2021: tuberculosis treatment. New York: Treatment Action Group; 2021 ([https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/11/pipeline\\_TB\\_Treatment\\_2021\\_final.pdf](https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2021/11/pipeline_TB_Treatment_2021_final.pdf)).

## Ресурсы общего характера по детскому и подростковому ТБ

Graham S, Marais B, Amanullah F, editors. Recent advances and ongoing challenges in the management of tuberculosis in children and adolescents. Special Issue of Pathogens; 2022 ([https://www.mdpi.com/journal/pathogens/special\\_issues/Tuberculosis\\_Children\\_Adolescents](https://www.mdpi.com/journal/pathogens/special_issues/Tuberculosis_Children_Adolescents)).

## Веб-сайты

Ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/activities/ending-tb-in-children-and-adolescents>).

Stop TB Partnership Child and Adolescent Working Group. Geneva: Stop TB Partnership ([https://stoptb.org/wg/dots\\_expansion/childhoodtb/default.asp](https://stoptb.org/wg/dots_expansion/childhoodtb/default.asp)).

CaP TB: implementation and integration of TB care and treatment models. Washington, DC: Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation (<https://www.pedaids.org/resource/catalyzing-pediatric-tuberculosis-innovations-cap-tb-implementation-integration-new-tb-care-treatment-models/>).

A research project to strengthen paediatric tuberculosis services for enhanced early detection. TB-Speed (<https://www.tb-speed.com/>).

Benefit Kids. Better Evidence and Formulations for Improved MDR-TB Treatment for Children (<https://blogs.sun.ac.za/dttc/benefit-kids/>).

# Приложение 2.

## ТКП: введение, расшифровка и интерпретация результатов

В данном приложении приводится информация о введении, расшифровке и интерпретации результатов ТКП.

ТКП – это внутрикожная инъекция комбинации антигенов микобактерий, вызывающей гиперчувствительность замедленного типа, проявляющуюся в виде уплотнения (папулы), диаметр которого можно измерить в миллиметрах.

Стандартный метод выявления людей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, – это ТКП по методу Манту. Многоточечную туберкулиновую пробу использовать не следует, так как она ненадежна (в связи с тем, что количество подкожно вводимого туберкулина не поддается точному контролю). В данном приложении описывается порядок проведения ТКП с использованием 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) очищенного белкового деривата (PPD)-S (в качестве альтернативы можно использовать 2 ТЕ туберкулина PPD RT 23).

### Методика введения

#### 1 Выбор и обработка места введения на 5–10 см ниже локтевого сустава

- Поместить предплечье на твердую хорошо освещенную поверхность ладонью вверх.
- Для проведения ТКП выбрать ровный участок кожи (т. е. без шрамов, поражений и вен).
- Протереть выбранный участок спиртовым тампоном.

#### 2 Подготовка шприца

- Ампулы с туберкулином являются многодозовыми (10 или 50 доз). Ампулы подлежат хранению при температуре 2–8°C вдали от прямых солнечных лучей. Ампула может быть использована в течение одного месяца после вскрытия. В случае изменения цвета жидкости или по истечении 30 дней она подлежит утилизации.
- Проверьте указанный на ампуле срок годности и убедитесь, что в ампуле содержится туберкулин PPD-S (5 ТЕ/0,1 мл) или PPD RT 23 (2 ТЕ/0,1 мл).
- Необходимо использовать градуированный шприц емкостью 1 мл или туберкулиновый шприц, который выдает ровно 0,1 мл раствора, и короткую (8–13 мм) иглу для инъекций 27G.
- Верхнюю часть ампулы протереть стерильным тампоном.
- Набрать в шприц 0,1 мл (5 ТЕ) туберкулина или объем, указанный в инструкции производителя, удалить воздух и лишние капли.
- Введение туберкулина должно состояться в течение 20 минут после того, как препарат был набран в шприц.

### 3 Введение туберкулина

- Необходимо осторожно обработать место введения препарата спиртовым тампоном, растянуть выбранный участок кожи между большим и указательным пальцами, медленно ввести иглу срезом вверх под углом от 5 до 15 градусов примерно на 3 мм, чтобы отверстие иглы скрылось в эпидермисе и было видно непосредственно под кожей. Отпустите растянутый участок кожи и начните медленно вводить туберкулин, убедившись в отсутствии утечки препарата. Если утечки не происходит, продолжайте медленно вводить раствор до конца (0,1 мл в полном объеме), а затем быстро вытащите иглу.
- В случае появления капли крови аккуратно промокните место инъекции с использованием спиртового антисептика, действуя очень осторожно, чтобы не выдавить введенный туберкулин.

### 4 Проверка места введения

- В случае правильного выполнения процедуры в месте инъекции появится бледное округлое уплотнение диаметром 6–10 мм. Если его диаметр составляет менее 6 мм, пробу следует повторить, выбрав место не ближе 5 см от места первого введения.

## Расшифровка реакции

- Расшифровка результата пробы должна произойти в промежутке между 48 и 72 часами после ее постановки (не ранее чем через 48 часов и не позднее чем через 72 часа).
- Расшифровка результата пробы осуществляется при хорошем освещении, при этом рука пациента должна быть слегка согнута в локте. Оцените наличие папулы (осязаемый и слегка возвышающийся участок кожи, где наблюдаются уплотнение или отек тканей), сначала изучите его визуально, а затем осторожно и без нажима ощупайте. Проведите кончиками пальцев по поверхности предплечья во всех четырех направлениях, чтобы четко локализовать границы или края папулы. Используя кончик пальца в качестве ориентира, отметьте самый широкий участок между границами папулы на предплечье тонкой линией или точкой. Если границы папулы отличаются неровностью, отметьте и измерьте самый большой диаметр.
- Диаметр папулы измеряется вдоль предплечья, по направлению от большого пальца к мизинцу. Поместите пластиковую линейку так, чтобы нулевое деление оказалось внутри границы, отмеченной тонкой линией или точкой, и измерьте участок линейки до точки или противоположной границы тонкой линии справа. Если результат измерения находится между двумя значениями на миллиметровой шкале, запишите меньшее значение.
- Не измеряйте диаметр покраснения, отека тканей или гематомы. Измерять следует размер папулы.
- Еще одним вариантом расшифровки результата пробы является использование метода шариковой ручки. В этом случае шариковой ручкой нужно провести линию по поперечной оси предплечья, отступив на 1–2 см от видимого участка кожной реакции и, медленно продвигаясь по направлению к ее центру, слегка нажимать кончиком ручки на кожу. То место, где ручка встречает сопротивление при движении вдоль кожи, является внешней границей папулы. Отметьте тонкой линией или точкой самый широкий участок между краями папулы и измерьте диаметр линейкой в соответствии с принципом, описанным выше.

## Учет результатов

- Необходимо указать в медицинской карте место введения ТКП (правое или левое предплечье).
- В отсутствие папулы результат регистрируется как «ноль». В остальных случаях нужно указать точный размер папулы в миллиметрах. Не следует обозначать результат как «положительный» или «отрицательный».
- В случае возникновения нежелательных реакций в связи с постановкой пробы, например появление везикул, вздутия, лимфангита, язв или некроза, следует указать их в медицинской карте пациента.

## Интерпретация результатов

С помощью ТКП измеряется не уровень иммунитета к ТБ, а степень гиперчувствительности к туберкулину. При интерпретации результатов кожной пробы учитывают вероятность инфицирования пациента ТБ и риск перехода туберкулезной инфекции в заболевание ТБ, а также размер папулы в миллиметрах. Корреляция между размером папулы и вероятностью заболевания ТБ в настоящий момент (низкая прогностическая ценность положительного результата) или риском перехода туберкулезной инфекции в заболевание ТБ в будущем отсутствует. Точно так же отсутствует корреляция между размером реакций на ТКП после вакцинации БЦЖ и степенью защищенности от заболевания ТБ. В целом следует с большой осторожностью подходить к интерпретации результатов ТКП и учитывать персональные факторы клинического риска при вынесении заключения о том, что размер папулы свидетельствует о положительном результате (например, 5 мм, 10 мм или 15 мм). Подробные сведения об интерпретации результатов приведены в главе 3.

Образование везикул, вздутия, лимфангита, язв или некроза на участке кожной пробы также подлежит регистрации, поскольку такие реакции могут указывать на высокую степень чувствительности к туберкулину и, следовательно, на наличие туберкулезной инфекции.

Отрицательный результат теста может свидетельствовать об отсутствии инфекции бактериями *M. tuberculosis* или же о недавнем инфицировании, указывая на то, что организм человека не успел выработать реакцию на кожную пробу. С момента инфицирования до выработки клеточного иммунитета проходит около 12 недель, в течение которых результаты ТКП будут отрицательными. У большинства детей с отрицательными результатами пробы инфекция бактериями *M. tuberculosis*, скорее всего, отсутствует. Люди с ослабленным иммунитетом, особенно ЛЖВ, имеющие низкий уровень клеток CD4, или страдающие тяжелым нарушением питания, нередко демонстрируют отрицательный результат теста PPD. Отсутствие клеточного иммунитета к туберкулину может быть связано как с отсутствием сенсibilизации Т-лимфоцитов в прошлом, так и с анергией кожи по причине иммуносупрессии.

Папула размером 5 мм и более считается положительным результатом для:

- детей, живущих с ВИЧ,
- детей, страдающих тяжелым нарушением питания (с клиническими проявлениями алиментарного маразма или квашиоркора).

Папула размером 10 мм и более считается положительным результатом для:

- всех прочих детей (вне зависимости от статуса вакцинации БЦЖ).

Причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов ТКП перечислены в [таблице A2.1](#).

**Таблица А2.1. Причины ложноотрицательных и ложноположительных результатов ТКП**

Ложноотрицательные	Ложноположительные
<p>Неверная постановка или интерпретация теста ВИЧ</p> <p>Недавняя туберкулезная инфекция (в течение 8–10 недель после контакта)</p> <p>Тяжелые формы ТБ (например, рассеянный ТБ, ТБМ)</p> <p>Вирусные инфекции (например, корь, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр)</p> <p>Прививка живыми вирусными вакцинами (в течение шести недель)</p> <p>Нарушение питания</p> <p>Бактериальная инфекция (например, тиф, лепра, коклюш)</p> <p>Иммуносупрессивные препараты (например, кортикостероиды)</p> <p>Новорожденные и младенцы младше шести месяцев</p> <p>Первичный иммунодефицит</p> <p>Заболевания лимфоидной ткани (например, болезнь Ходжкина, лимфома, лейкемия, саркоидоз)</p> <p>Дефицит белка</p> <p>Неверное хранение туберкулина</p>	<p>Неверная интерпретация реакции</p> <p>Перенесенная вакцинация БЦЖ</p> <p>Инфицирование нетуберкулезными микобактериями</p> <p>Неверный метод постановки ТКП</p> <p>Использована неверная ампула с антигеном</p>

Источник: адаптировано по материалам, опубликованным в следующих источниках: Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (6); Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 (15) (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240032743-rus.pdf?sequence=23&isAllowed=y>); и <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>).

# Приложение 3. Методики забора образцов

В данном приложении дается обзор разновидностей образцов из дыхательных путей и образцов иного происхождения, которые могут использоваться для диагностики ТБ у детей и подростков; для каждой из них приводится краткая информация о возрастной группе, в которой использование таких образцов оправдано, минимальном объеме, необходимом для проведения анализа, а также об оптимальном времени забора.

**Таблица А3.1. Респираторные образцы**

Образец	Описание процедуры	Возрастная группа	Минимальный объем для проведения анализа <sup>a</sup>	Оптимальное время забора	Примечания
(Спонтанно) откашливаемая мокрота	Откашливание мокроты без ингаляции аэрозоля раствора хлорида натрия	> 5 лет	3 мл	Рано утром	Если у ребенка не отделяется достаточное количество мокроты надлежащего качества, то следует рассмотреть возможность проведения индукции мокроты
Индукцированная мокрота	Откашливание мокроты после ингаляции аэрозоля гипертонического раствора хлорида натрия	В любом возрасте	3 мл	Рано утром	Если ребенку не удается откашлять мокроту (дети младше 5 лет), то следует рассмотреть возможность проведения аспирации содержимого носоглотки
Желудочный аспират	Аспирация желудочного сока, содержащего проглоченную мокроту, через назогастральный зонд	< 7 лет	5 мл	Рано утром, прежде чем ребенок встанет с постели	После пробуждения, принятия сидячего положения и вставания активизируется перистальтика, и желудок постепенно опорожняется, в результате чего объем образца снижается
Жидкость желудочного лаважа	Вливание раствора через назогастральный зонд, чтобы «смыть» и извлечь мокроту, прилипшую к стенке желудка	< 7 лет	10 мл	Рано утром	Рекомендуется только в тех случаях, когда не удается получить 3 мл желудочного аспирата

Образец	Описание процедуры	Возрастная группа	Минимальный объем для проведения анализа <sup>a</sup>	Оптимальное время забора	Примечания
Аспират из носоглотки	Отсос содержимого носоглотки для забора выделений из верхних дыхательных путей, однако при стимуляции кашлевого рефлекса возможен и забор выделений из нижних дыхательных путей	В основном <7 лет	2 мл	Неизвестно, но утром выход, вероятно, выше	По выходу микобактерий АНГ, как правило, близок к индуцированной мокроте или желудочному аспирату/жидкости желудочного лаважа или уступает им и, таким образом, может являться приемлемой альтернативой этим более инвазивным методам получения мокроты
Стул <sup>b</sup>	Отбор случайного образца кала, не загрязненного мочой или содержимым унитаза	В любом возрасте	5 г (примерно одна чайная ложка)	В любое время	Анализ кала с помощью Xpert (MTB/RIF или Ultra) после простой очистки образца от загрязнений может обеспечить такую же диагностическую эффективность, что и анализ желудочного аспирата и откашливаемой мокроты, и в то же время отличается неинвазивностью Мазок и посев кала обеспечивают меньший выход микобактерий по сравнению с мокротой и желудочным аспиратом/жидкостью желудочного лаважа
Жидкость бронхоальвеолярного лаважа	Бронхоскопия	В любом возрасте	3 мл	В любое время	По выходу микобактерий образец жидкости бронхоальвеолярного лаважа не превышает образцы индуцированной мокроты и желудочного аспирата/жидкости желудочного лаважа

<sup>a</sup> Эти значения соответствуют минимальному рекомендованному количеству; более высокие объемы позволяют повысить выход микобактерий.

<sup>b</sup> Дети с ТБ проглатывают мокроту с микроорганизмами ТБ; последние затем проходят через желудочно-кишечный тракт и подаются обнаружению в образцах стула. Таким образом, в рамках диагностики ТБ образцы стула рассматриваются как образцы из дыхательных путей.

**Таблица А3.2. Нереспираторные образцы**

Образец	Описание процедуры	Возрастная группа	Минимальный объем для проведения анализа <sup>а</sup>	Оптимальное время забора	Примечания
СМЖ	Люмбальная пункция	В любом возрасте	2 мл	В любое время	Если запрошен посев, следует предоставлять третью или четвертую пробирку СМЖ, чтобы снизить возможность контаминации кожной микрофлорой
Серозные жидкости и оболочки <sup>б</sup>	Аспират серозной жидкости с биоптатом серозной оболочки (при наличии показаний)	В любом возрасте	1 мл	В любое время	По выходу микобактерий ткань оболочек существенно превышает жидкость; значимые концентрации биохимических маркеров содержатся во всех жидкостях
Моча	Средняя порция мочи	В любом возрасте	2 мл	Первое мочеиспускание утром	Выход микобактерий низок, за исключением ТБ мочевыводящих путей Анализ на антиген липоарабиноманана (LAM) характеризуется высокой чувствительностью у живущих с ВИЧ детей и подростков с сильно ослабленным иммунитетом
Кровь	Флеботомия	В любом возрасте	5 мл	В любое время	Выход микобактерий очень низкий; этот тип образцов следует использовать для МРВД у тяжело больных ЛЖВ с подозрением на рассеянный ТБ
Тонкоигольный аспирационный пункционный биоптат	Тонкоигольный аспирационный пункционный биоптат	В любом возрасте	В зависимости от типа	В любое время	Диагностическую ценность могут иметь выявленные при гистопатологическом исследовании (биопсии) признаки ТБ
Костный мозг	Аспират костного мозга	В любом возрасте	1 мл	В любое время	Проведение аспирации костного мозга может быть целесообразно у детей с подозрением на рассеянную форму ТБ. Следует рассмотреть возможность проведения анализов на другие возбудители, особенно у детей и подростков, живущих с ВИЧ

МРВД – молекулярный рекомендованный ВОЗ диагностический экспресс-тест.

<sup>а</sup> Эти значения соответствуют минимальному рекомендованному количеству; более высокие объемы позволяют повысить выход микобактерий.  
<sup>б</sup> К серозным жидкостям относятся плевральная, перикардальная, перитонеальная и синовиальная жидкости.

Источник: адаптировано по материалам Management of drug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Boston, MA: Sentinel Project for Pediatric Drug-resistant Tuberculosis; 2019 (84).



# Приложение 4. Стандартные операционные процедуры для методов забора образцов

В данном приложении приводятся примеры стандартных операционных процедур, применяемых в рамках наиболее популярных методов забора у детей клинических образцов для молекулярного экспресс-тестирования: откашливание, аспирация содержимого желудка, аспирация содержимого носоглотки (получение АНГ) и индукция мокроты.

## **Правила биологической безопасности, профилактики инфекций и инфекционного контроля, которым необходимо следовать при проведении процедур, провоцирующих кашель или сопровождающихся образованием аэрозолей**

К процедурам, сопровождающимся образованием аэрозолей, относятся получение желудочного аспирата, АНГ и индуцированной мокроты. Хотя вероятность контагиозности у детей с заболеванием ТБ обычно гораздо меньше, чем у взрослых, они тоже могут являться распространителями инфекции.

При проведении одной из упомянутых выше процедур у ребенка с признаками контагиозности (в т. ч. с обширным поражением легких или гортани, например кашлем в течение более трех недель, кавернозным ЛТБ) необходимо учитывать следующие соображения по поводу биобезопасности.

- Если ребенок считается контагиозным, то эти процедуры выполняются в специальном процедурном кабинете для кашляющих пациентов, где поддерживается направленный поток воздуха при кратности воздухообмена 6–12 раз в час.
- Все сотрудники, участвующие в проведении процедур, должны пользоваться средствами индивидуальной защиты (респираторами для защиты от взвешенных частиц, такими как N95 и FFP2, защитными очками, перчатками и пластиковым фартуком). Респираторы для защиты от взвешенных частиц также предоставляются сопровождающим лицам, которые помогают сотрудникам при проведении процедур (например, удерживают ребенка при заборе образца).
- Снаружи помещения размещается знак, указывающий, что в помещении проходит забор образца, чтобы исключить вероятность входа посторонних лиц внутрь во время процедуры.
- До и после процедуры следует вымыть руки согласно действующему распорядку мытья рук. До и после каждой процедуры все поверхности очищаются 70-процентным раствором спирта.

- После забора образца емкость с ним необходимо плотно закрыть. Наружную поверхность емкости дезинфицируют, затем подписывают. После этого емкость с образцом помещают в специальный пакет.
- После проведения процедуры маски, перчатки и одноразовые фартуки помещают в пластиковый мешок или соответствующий контейнер, а руки немедленно дезинфицируют.
- Выходить из помещения следует не ранее чем через 10 минут после забора образцов. После выхода дверь необходимо немедленно закрыть. Следует четко обозначать время, начиная с которого возможно проведение следующей процедуры.

## Откашливание<sup>29</sup>

### Общие сведения

Все образцы мокроты, взятые у детей и подростков, следует направлять на мРВД. Дети и подростки, у которых отделяется мокрота, могут являться распространителями ТБ. В отсутствие специально оборудованного помещения для забора мокроты пациентов следует попросить откашливать мокроту на открытом воздухе, а не в замкнутом помещении (например, в туалете).

### Порядок действий

- Ребенка или подростка следует ободрить, объяснить ему и членам его семьи причину забора мокроты и порядок действий во время процедуры.
- Перед получением образца ребенка или подростка следует попросить прополоскать рот водой. Это поможет удалить остатки пищи и бактерии из ротовой полости.
- Попросите ребенка или подростка два глубоких вдоха, после каждого из которых ему нужно будет задержать дыхание на несколько секунд, а затем медленно выдохнуть. Затем попросите ребенка или подростка сделать третий вдох, после чего с силой выдохнуть. Далее предложите ему снова вдохнуть, а затем покашлять. Эта процедура помогает получить образец мокроты из глубины легких. После продуктивного кашля попросите ребенка или подростка поднести емкость для мокроты к губам и осторожно сплюнуть в нее мокроту.
- Если полученный объем мокроты недостаточен, то процедуру следует повторять до тех пор, пока не будет получен образец приемлемого объема. Многим людям не удается откашливать мокроту из глубоких отделов дыхательных путей всего за несколько минут. Поэтому ребенку или подростку следует выделить достаточно времени для того, чтобы он мог откашливать мокроту из глубоких отделов дыхательных путей.
- В отсутствие отделенной мокроты емкость следует считать использованной и утилизировать ее надлежащим образом.

## Желудочный аспират<sup>30</sup>

### Общие сведения

У детей, больных ТБ, кусочки слизи, содержащие *M. tuberculosis*, могут попадать в желудочно-кишечный тракт. Получение желудочного аспирата – это прием забора содержимого желудка, используемый в целях подтверждения диагноза ТБ путем молекулярных экспресс-тестов (или посевом на микобактерии, если экспресс-тесты недоступны). Аспирация содержимого

<sup>29</sup> Адаптировано по материалам руководства Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (6).

<sup>30</sup> Адаптировано по материалам руководства Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (6) и документа Standard operating procedures: collection, transport and processing of gastric aspirates. CaP-TB project.

желудка применяется для забора образцов для диагностического тестирования у детей младшего возраста, у которых мокроту нельзя получить ни путем спонтанного откашливания, ни после индукции гипертоническим раствором хлорида натрия. Она особенно полезна при обследовании госпитализированных детей младшего возраста. Желудочный аспират отбирается у детей младшего возраста с подозрением на ЛТБ. Во время сна мукоцилиарная система легких перемещает слизь по направлению к горлу. Слизь проглатывается и остается в желудке до момента его опорожнения. Поэтому образцы с наибольшим выходом можно получить сразу же после пробуждения ребенка.

## Необходимые материалы

- нестерильные перчатки;
- респиратор для защиты от взвешенных частиц (N95 или аналогичный);
- одноразовый фартук;
- защитные очки;
- назогастральные зонды (СН6–10), желательны Рильса или Левина;
- шприцы объемом 5, 10 и 20 мл;
- стерильная емкость для образцов с винтовой крышкой (пробирка Falcon);
- лакмусовая бумага / полоски индикатора pH;
- натрия бикарбонат 4-процентный раствор для нейтрализации в месте забора;
- три обычные или операционные простыни (одна для застилания кушетки, по одной – для обертывания и укрывания ребенка);
- пипетка или шприц малого объема;
- изотонический раствор хлорида натрия (0,9 % NaCl) или стерильная вода в одноразовых флаконах;
- гель для местной анестезии;
- факультативно – оксиметазолин (для профилактики носового кровотечения);
- спирт или хлоргексидин;
- бланк запроса на проведение лабораторного исследования;
- несмываемый маркер или ручка;
- антисептическое мыло.

## Противопоказания

- прием пищи в течение последних четырех часов (для младенцев – трех часов);
- низкое количество тромбоцитов или повышенная кровоточивость;
- обструктивные поражения носоглотки.

## Порядок действий

- Данная процедура обычно выполняется средним медицинским персоналом.
- Родителю или лицу, осуществляющему уход за ребенком, необходимо сообщить о необходимости воздержания от приема пищи с вечера предыдущих суток или по крайней мере за четыре часа до утреннего забора желудочного аспирата. Процедуру желательно проводить рано утром. Ее можно проводить и днем, если ребенок не принимал пищу по меньшей мере четыре часа.
- Воспользуйтесь помощью ассистента (например, взрослого, осуществляющего уход за ребенком).
- Подготовьте все оборудование до начала процедуры.
- Прозеинфицируйте все рабочие поверхности, в т. ч. кушетку. Застелите кушетку простыней. Второй простыней зафиксируйте ребенка, а третьей – покройте его полностью, за исключением головы.
- С помощью ассистента положите ребенка на спину или на бок.
- Факультативно: закапайте по две капли оксиметазолина в каждую ноздрю ребенка, чтобы вызвать сужение сосудов и предотвратить носовое кровотечение.
- С помощью назогастрального зонда визуально измерьте расстояние между носом и желудком ребенка, чтобы оценить, насколько глубоко нужно вводить зонд, чтобы попасть в желудок.

- Смажьте наружную поверхность назогастрального зонда гелем для местной анестезии, не закрывая отверстия.
- Поместите голову ребенка в положение для интубации («положение принюхивания»), затем введите назогастральный зонд в желудок для аспирации его содержимого.
- Присоедините к назогастральному зонду шприц (10 мл при использовании зонда Левина, 20 мл – зонда Рильса) (размер СН6–10, в зависимости от размера тела ребенка).
- Отсосите (аспирируйте) содержимое желудка шприцем, прикрепленным к назогастральному зонду.
- Чтобы убедиться в правильности положения зонда, проверьте реактивность содержимого желудка лакмусовой бумагой: под действием кислого содержимого желудка синий лакмус краснеет. (Еще один вариант проверки: введите в полость желудка шприцем 3–5 мл воздуха, прослушивая проекцию желудка с помощью стетоскопа).
- Осторожно и плавно отсосите содержимое желудка, поочередно уложив ребенка в каждое из трех положений: поза при срединном положении головы, поза на левом боку и поза на правом боку. После каждой перемены положения необходимо подождать несколько секунд, прежде чем приступать к аспирации. Если извлечь жидкость не удастся, то следует ввести зонд на 1–2 сантиметра глубже или извлечь его на 1–2 сантиметра, после чего продолжать аспирацию. Желательно отобрать 5 мл (особенно у больного ребенка), но для бактериологического анализа достаточно любого объема более 1 мл.
- Если извлечено менее 1 мл содержимого, то можно провести желудочный лаваж.
  - Введите в назогастральный зонд 10 мл стерильной воды или изотонического физраствора без консервантов, подождите три минуты, а затем отсасывайте содержимое желудка до тех пор, пока не будет получено как минимум 5–10 мл аспирата.
  - Если извлечь жидкость не удастся, то следует ввести еще 10 мл стерильной воды, после чего повторить аспирацию. Если успех не достигнут, повторите тот же прием до трех раз.
- Весь объем жидкости лаважа перенести из шприца в стерильную емкость (пробирку Falcon).
- Оттитровать образец 4-процентным раствором натрия бикарбоната, используя пипетку или шприц и полоски индикатора pH, для чего прибавлять к образцу аликвоты объемом 0,3 мл, пока не будет достигнут pH 6–7. (Это позволяет нейтрализовать кислую реакцию содержимого желудка и предотвращает разрушение микобактерий ТБ). После каждого прибавления бикарбоната проверяйте pH лакмусовой бумагой.

## После завершения процедуры

- Протрите пробирку Falcon спиртовым тампоном.
- Промаркируйте образец, указав его тип и номер, дату и время забора, время нейтрализации, добавленный объем бикарбоната, общий объем образца.
- Заполните бланк запроса на проведение лабораторного исследования.
- Обеспечьте максимально оперативную (в течение четырех часов с момента забора) доставку образца в охлаждаемом контейнере в лабораторию на обработку.
- Если перевозка образцов может продлиться больше четырех часов, то их следует поместить в холодильник (с температурным режимом 4–8°C) и хранить там до перевозки.
- Накормите ребенка привычной для него едой.

# Получение АНГ<sup>31</sup>

## Необходимые материалы

- нестерильные перчатки;
- респиратор для защиты от взвешенных частиц (N95 или аналогичный);
- одноразовый фартук;
- защитные очки;
- отсасыватель (аспиратор для слизи);
- стерильный назогастральный катетер (СН6–10) или экстрактор слизи (6–8 G);
- изотонический раствор хлорида натрия (0,9 % NaCl) или стерильная вода в одноразовых флаконах;
- одна или две простыни для заворачивания ребенка;
- факультативно – оксиметазолин (для профилактики носового кровотечения);
- вата;
- спирт или хлоргексидин;
- стерильная емкость для образцов (пробирка Falcon);
- бланк запроса на проведение лабораторного исследования;
- несмываемый маркер или ручка;
- антисептическое мыло.

## Противопоказания

- прием пищи в течение последних двух часов;
- низкое количество тромбоцитов или повышенная кровоточивость;
- обструктивные поражения носоглотки.

## Порядок действий

- Четко объясните ребенку и членам его семьи причины отбора АНГ и опишите основные этапы процедуры.
- Положите ребенка на спину или на бок либо посадите его на колени члена семьи или осуществляющего уход лица.
- Для того, чтобы не допустить травмирования ребенка младшего возраста при движении, следует завернуть его в кусок ткани, а медсестру попросить удерживать голову ребенка в одном положении течение всей процедуры.
- Очистите нос ребенка каплями физраствора и ватой. Если позволяет возраст ребенка, попросите его высморкаться в платок. Если слизь в полости носа настолько густая, что удалить ее вышеописанными мерами не удастся, то перед отбором АНГ ее можно удалить отсасывателем. Для отсасывания используют мягкий катетер размера F6/7, который затем немедленно утилизируют.
- Подключите экстрактор слизи (ловушку для мокроты) к отсасывающему насосу и к катетеру. Экстрактор слизи не следует подключать непосредственно к отсасывателю.
- Для того, чтобы предотвратить носовое кровотечение, в каждую ноздрю можно закапать по две капли оксиметазолина.
- Закапайте в каждую ноздрю ребенка по две капли стерильного раствора хлорида натрия.
- Визуально измерьте расстояние от ноздри до входа в наружный слуховой проход, чтобы определить длину катетера, необходимую для получения образца АНГ.
- Выберите размер катетера и задайте давление исходя из возраста ребенка.
- Не включая отсасывание, введите зонд через ноздрю ребенка вдоль задней стенки глотки на отмеченную глубину. Если у ребенка нет зубов, то зонд можно вводить через рот.

<sup>31</sup> Адаптировано по материалам Standard operating procedures: collection, transport and processing of gastric aspirates. CaP-TB project; и TB-Speed standard operating procedure nasopharyngeal aspirate (NPA) collection, TBS\_2P\_SOP\_BSC, version 1.0, 14/02/2019.

- При этом необходимо действовать осторожно, чтобы не допустить травмирования. Обычно введение зонда вызывает у ребенка кашель и отделение мокроты, которую затем можно отсосать.
- Отсасывание включают только после того, как кончик катетера окажется в задней части носоглотки.
- Осторожными вращательными движениями извлеките зонд, забирая при этом выделения из дыхательных путей. Во время отсасывания зонд запрещается вводить глубже, так как это повышает риск локальной травмы.
- Катетер должен находиться в носоглотке минимально необходимое время, не более 10 секунд.
- Объем выделений, отобранных во время этой процедуры, должен составлять 2–5 мл. Если после первой аспирации этот объем не достигнут, то процедуру необходимо повторить с промыванием носоглотки, для чего в ту же или в другую ноздрю вводят 5 мл изотонического раствора хлорида натрия.
- Эту процедуру можно повторять не более трех раз.
- Процедуру следует немедленно прекратить, если у ребенка:
  - возникает дыхательная недостаточность;
  - возникает обильное потоотделение, тошнота, рвота, головокружение, предобморочное состояние или потеря сознания.

Возраст ребенка	Размер катетера	Давление отсасывающего насоса
от 1 до 12 месяцев	СН6	80–100 мм рт. ст. (0,10 бар)
от 1 года до 10 лет	СН8	100–120 мм рт. ст. (0,15 бар)
более 10 лет	СН10	120–150 мм рт. ст. (0,20 бар)

## После завершения процедуры

- Наблюдайте за состоянием ребенка в течение нескольких минут после забора.
- Сообщите родителю ребенка или осуществляющему уход лицу, что в течение 24 часов после процедуры кашель может участиться.
- Перенесите весь объем образца в стерильную емкость (пробирку Falcon).
- Протрите запечатанную пробирку Falcon с образцом спиртовым тампоном.
- Промаркируйте образец, указав его тип и номер, дату и время забора, общий объем.
- Поместите образец в специальный пакет, запечатайте и подготовьте к транспортировке.

## Индукция мокроты<sup>32</sup>

### Общие сведения

Индукция мокроты обычно проводится людям любого возраста, у которых мокрота спонтанно не отделяется. Пациент вдыхает аэрозоль гипертонического раствора хлорида натрия, что приводит к разжижению секрета дыхательных путей, вызывает кашель и позволяет откашлять респираторные выделения. У детей младшего возраста вдыхание гипертонического раствора хлорида натрия не всегда вызывает откашливание. Если откашливания не происходит, то для забора мокроты обычно требуется аспирация содержимого носоглотки.

Считается, что для обследуемого на ТБ ребенка или подростка процедура индукции мокроты сопряжена лишь с малым риском. К немногим описанным нежелательным реакциям относятся приступы кашля, слабо выраженное свистящее дыхание и кровотечение из носа. Эта процедура

<sup>32</sup> Адаптировано по материалам руководства Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (6); и Standard operating procedures: collection, transport and processing of induced sputum. CaP-TB project.

безопасна даже для младенцев в первые месяцы жизни, хотя проводящие ее у таких пациентов сотрудники должны располагать особыми навыками и оборудованием и тщательно соблюдать меры инфекционного контроля. Детей и подростков необходимо заранее осматривать, чтобы убедиться, что их состояние позволяет проводить эту процедуру.

Индукцию мокроты не следует проводить детям и подросткам, которые соответствуют хотя бы одному из следующих критериев:

- прием пищи в течение последних трех часов;
- показатель сатурации крови кислородом <92% в помещении или цианоз;
- тяжелая дыхательная недостаточность и показатели жизненно важных функций вне нормальных значений;
- умеренное или ярко выраженное свистящее дыхание;
- тяжелый кашель;
- кровотечение – низкое количество тромбоцитов, кровотечение из носа или другая локализация кровотечения;
- сниженный уровень сознания.

## Необходимые материалы

- нестерильные перчатки;
- респиратор для защиты от взвешенных частиц (N95 или аналогичный);
- одноразовый фартук;
- защитные очки;
- сальбутамол (по 100 мкг на ингаляцию);
- распорка;
- концентратор кислорода с маской или носовой канюлей;
- пульсоксиметр;
- небулайзер и трубки;
- маска ингаляционная по размерам или мундштук;
- антибактериальный фильтр;
- стерильный гипертонический раствор хлорида натрия (3–5 %);
- шприцы объемом 5–10 мл;
- емкость для мокроты;
- отсасывающий насос;
- стерильный назогастральный катетер (СН6–10) или экстрактор слизи (6–8 G);
- одна или две простыни для заворачивания ребенка;
- факультативно – оксиметазолин (для профилактики носового кровотечения);
- ловушка для слизи;
- стерильный раствор хлорида натрия;
- вата;
- спирт или хлоргексидин
- дезинфицирующее средство для медицинского оборудования;
- стерильная емкость для образцов (пробирка Falcon);
- бланк запроса на проведение лабораторного исследования;
- несмываемый маркер или ручка;
- антисептическое мыло

## Порядок действий

Индукцию мокроты проводит медсестра или другой медицинский работник, обученный ее проведению. За 2–3 часа до процедуры ребенку необходимо воздерживаться от приема пищи. Предварительно следует записать результаты общего осмотра и аускультации грудной клетки. В течение всей процедуры необходимо контролировать сатурацию крови кислородом и частоту пульса. Процедуру необходимо прекратить, если сатурация падает ниже 90%, а пульс поднимается выше 180 ударов/мин. или падает ниже 100 ударов/мин.

- Объясните суть процедуры ребенку или подростку, а также его родителю или осуществляющему уход лицу (если они присутствуют).
- Для профилактики бронхоспазма используйте бронхолитическое средство (например, сальбутамол 200 мкг, вводимый с помощью ДАИ). После введения следует подождать 15 минут, прежде чем начинать распыление раствора.

- Поместите в резервуар для лекарственных средств небулайзерной камеры 10 мл 5-процентного раствора хлорида натрия.
- Проводите ингаляцию аэрозоля гипертонического раствора хлорида натрия (5% NaCl) в течение 15 минут или до опорожнения резервуара.
- При необходимости проведите физиотерапию грудной клетки (легкое похлопывание или постукивание по спине, груди и подмышечной области ребенка пальцами, сложенными в горсть) для высвобождения выделений.
- Для детей старшего возраста и подростков, способных откашливать мокроту
  - Попросите ребенка или подростка откашлять мокроту в специальную емкость. Откашливание мокроты следует продолжать, пока она не перестанет отделяться. Если полученного объема образца недостаточно (менее 1 мл или водянистый образец, указывающий на слишком большую долю слюны), то ингаляцию можно повторить.
  - Если после ингаляции ребенок или подросток не кашляет, то попросите его глубоко подышать, попрыгать или побегать на месте, если состояние здоровья и физические возможности пациента это позволяют. После этого похлопайте по передней и задней стенке грудной клетки ребенка или подростка. Попросите его откашлять мокроту, как указано выше.
  - Если собрано менее 1–2 мл мокроты, то следует повторить ингаляцию, распылив еще 5 мл 5-процентного раствора хлорида натрия, пока не будет отобрано как минимум 2 мл мокроты, при этом между окончанием одной ингаляции и началом следующей следует делать паузы продолжительностью как минимум 30 минут. За один прием рекомендуется проводить не более трех ингаляций подряд.
  - Плотнo запечатайте емкость с образцом.
  - Прежде чем ребенок или подросток выйдет из кабинета, где проводилась индукция мокроты, убедитесь, что он надел хирургическую маску.
- Для детей младшего возраста, которые не могут откашливать мокроту
  - Получить мокроту методом отсасывания через носоглотку с помощью стерильного экстрактора слизи или назогастрального катетера (см. порядок действий при получении назогастрального аспирата).

Все оборудование, которое подлежит повторному использованию, необходимо продезинфицировать и простерилизовать, прежде чем им будут пользоваться другие пациенты.



# Приложение 5. Алгоритмы принятия решений относительно лечения

## Методология разработки алгоритмов принятия решений относительно лечения

Данные о диагностическом обследовании и исходах отдельных участников из числа детей младше 10 лет, поступивших на обследование по поводу ЛТБ, были запрошены из исследований, проводившихся в географически разнообразных условиях с высоким бременем ТБ. Пропущенные данные восстанавливали методом множественной импутации цепями уравнений. Были построены прогностические модели, в которых результаты клинического обследования и РОГК использовались как прогностические факторы для классификации участников либо как имеющих ТБ (подтвержденный или неподтвержденный), либо как вероятно не имеющих его. Такие факторы были выбраны исходя из того, какие признаки часто учитываются при обследовании детей с ЛТБ и присутствуют в данных об отдельных участниках. Дополнительно была построена модель, не использующая данные РОГК, с помощью которой можно оценить эффективность алгоритмов в условиях, когда доступность РОГК не гарантируется. Коэффициенты использовавшихся в модели прогностических факторов рассчитывались с помощью методов метаанализа, применяемых для кластеризованных и восстановленных методом множественной импутации данных на уровне отдельных участников. Потенциал для экстраполяции модели и ее достоверность оценивались с помощью внутренней / внешней перекрестной проверки с исключением по одному исследованию.

Рассмотрев последствия установки различных порогов чувствительности и специфичности, группа экспертов по детскому ТБ выбрал в качестве консенсусного порогового значения моделируемых вероятностей, позволяющих классифицировать ЛТБ, чувствительность в 85%. Оценочные значения модельных коэффициентов для прогностических факторов были нормированы таким образом, чтобы набор признаков ребенка, дающий суммарную оценку более 10 баллов, соответствовал классификации пациента как имеющего ЛТБ с чувствительностью 85%. Соответствующая специфичность суммарной оценки более 10 баллов равняется 37% для алгоритма с использованием признаков на РОГК и 30% – без их использования. Важно отметить, что чувствительность и специфичность относятся только к оцениваемой части алгоритмов, которая в алгоритмах А и В заключена в желтые рамки (рис. А5.1).

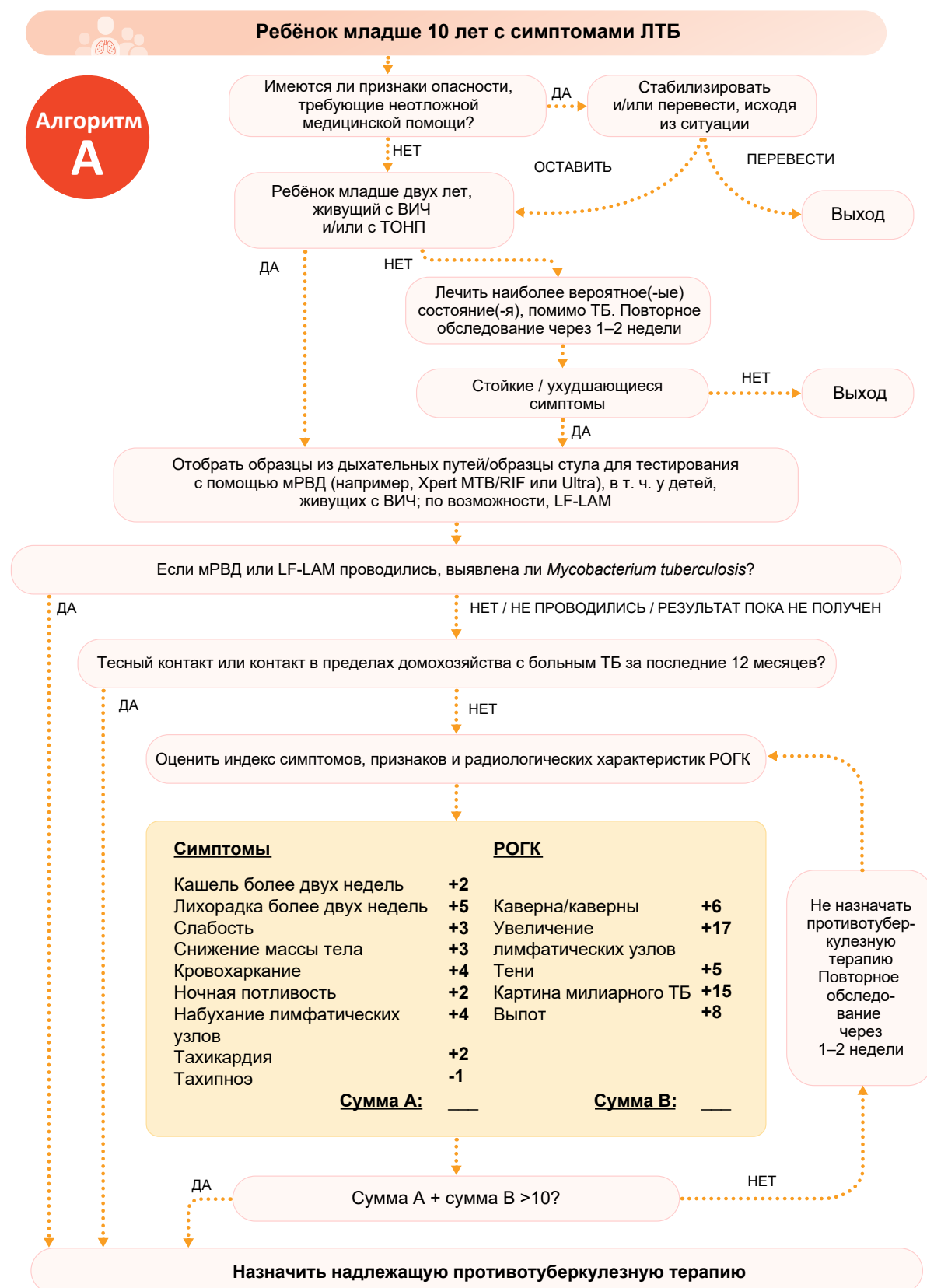
В окончательную версию алгоритмов вошли также этапы медицинской сортировки, предшествующие переходу детей к оцениваемой части, что позволило повысить точность прогнозов и уровень безопасности при использовании этих алгоритмов. На этапе медицинской сортировки сначала оценивается наличие признаков опасности, которые могут потребовать неотложной помощи или направления в профильные учреждения (согласно рекомендациям ИВДВ для детей младше пяти лет), и определяется уровень риска, диктуемый вероятностью прогрессирования болезни; кроме того, детям с низким уровнем риска сначала назначается

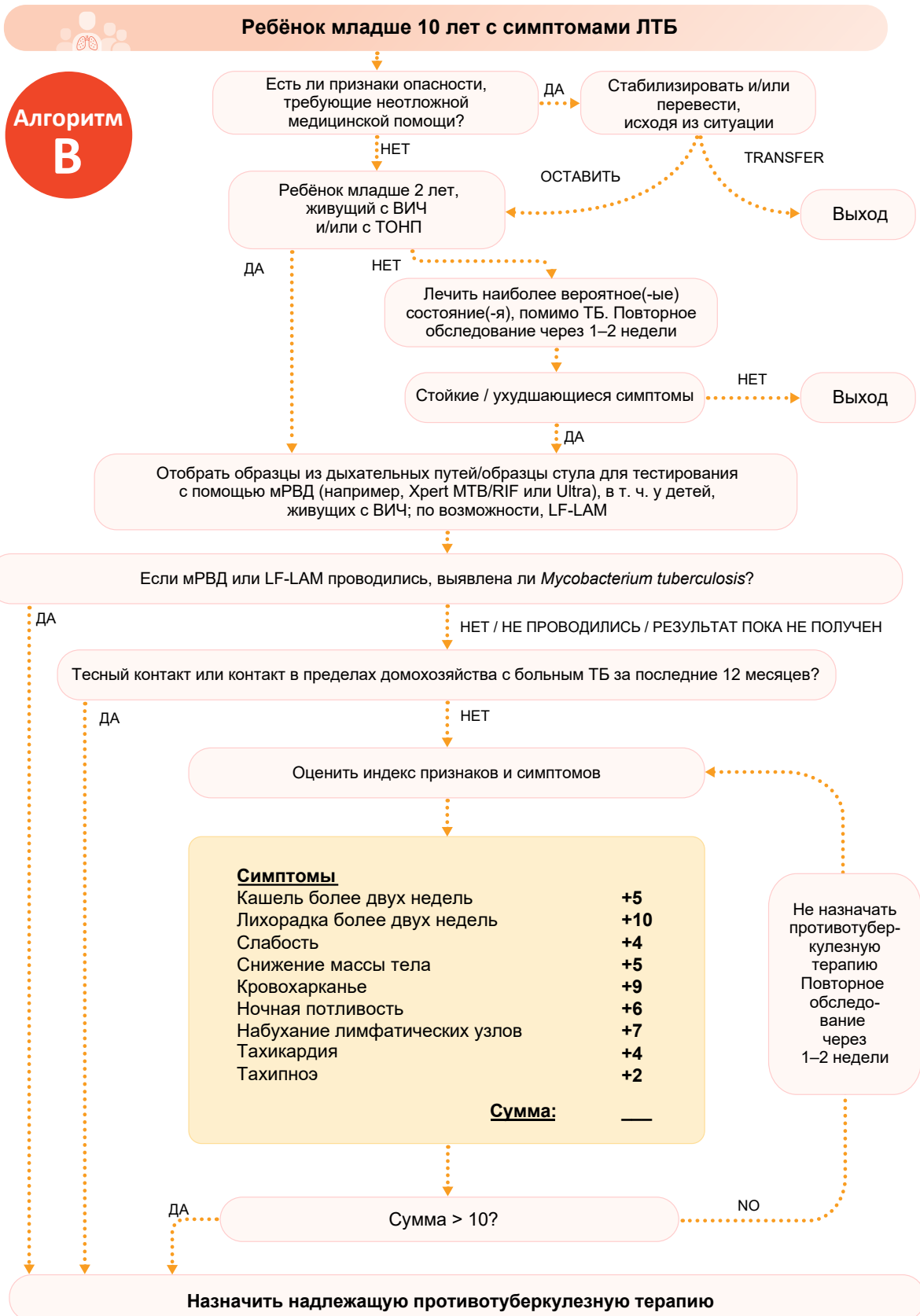
лечение по поводу альтернативных диагнозов, после чего проводится повторное обследование. Использование мРВД, при их наличии, в алгоритмах расположено до оценки симптомов и изменений на РОГК. Данные этапы призваны повысить точность диагностики. Эффективность этого алгоритма будет оцениваться методом непрерывной внешней валидации.

Во время совещания группы по разработке рекомендаций в мае – июне 2021 г. ее члены обдумывали последствия ложноотрицательных и ложноположительных заключений, которые могут делаться при использовании комплексных алгоритмов принятия решений относительно лечения. Группа пришла к согласию относительно того, что важнее всего не пропустить диагноз ТБ у ребенка, у которого имеется ТБ, в то время как некоторая степень гипердиагностики представляется приемлемой, если взять в расчет значительный недоучет случаев и последствия недиагностирования ТБ.

# Алгоритмы принятия решений относительно лечения и практические рекомендации

Рисунок А5.1. Алгоритм А (используется при доступности РОГК) и Алгоритм В (используется при недоступности рентгенографии органов грудной клетки РОГК)





## Использование комплексных алгоритмов принятия решений относительно лечения

Алгоритмы А и В разработаны для поддержки медицинских работников при обследовании детей, поступающих для получения медицинских услуг в связи с обеспокоенностью их родителей или осуществляющих уход лиц по поводу имеющихся симптомов, а также детей, контактировавших с больными ТБ, с положительными результатами скрининга (симптоматического или на основе РОГК), в отношении которых у МР имеется подозрение на ТБ. Подозрение на ТБ у детей возникает при наличии неослабевающих симптомов ТБ на протяжении более двух недель (любой из следующих симптомов: кашель, повышение температуры тела, плохой аппетит или анорексия, уменьшение веса или отставание в росте и развитии, утомляемость, снижение желания играть или снижение физической активности). Определения симптомов приводятся во **вставке А5.1**.

Данные алгоритмы не применимы при ведении случаев у детей, обнаруженных за счет реализации стратегий активного выявления случаев, а также при обследовании бессимптомных детей, подверженных высокому риску ТБ или контактировавших с лицом с контагиозным ТБ (сведения о скрининге, расследовании контактов и профилактике см. в главах 2 и 3).

Алгоритм А может использоваться при наличии доступа к РОГК. Алгоритм В может использоваться при отсутствии доступа к РОГК.

На первом этапе в обоих алгоритмах определяется наличие у ребенка симптомов, указывающих на неотложную проблему со здоровьем. У детей младше пяти лет к таким симптомам обычно относятся «признаки опасности», определяемые в рамках подхода ИВБДВ<sup>33</sup>. У детей старшего возраста к ним относятся симптомы, установленные в процедурах ЕТАТ для детей<sup>34</sup>. Важные признаки опасности и приоритетные симптомы описаны в таблице А5.1.

**Таблица А5.1. Признаки опасности и приоритетные симптомы тяжелой болезни или проблем со здоровьем у детей младше 10 лет**

Младше 5 лет	5–9 лет	Все дети младше 10 лет
<b>Признаки опасности (ИВБДВ)</b>	<b>Признаки опасности (ЕТАТ)</b>	<b>Приоритетные симптомы</b>
ЖКТ или система кровообращения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неспособность есть или пить</li> <li>• Рвота от любой пищи</li> <li>• Симптомы сильного обезвоживания</li> </ul>	ЖКТ или система кровообращения: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диарея вместе с любыми двумя симптомами сильного обезвоживания (вялость, потеря сознания, запавшие глаза, очень медленное распрямление загиба кожи)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все больные дети младше двух месяцев</li> <li>• Сильная лихорадка (&gt;39°C)</li> <li>• Сильная бледность</li> <li>• Дыхательная недостаточность</li> </ul>

<sup>33</sup> Integrated Management of Childhood Illness: chart booklet. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://thepafp.org/website/wp-content/uploads/2017/05/2014-IMCI.pdf>, accessed 1 December 2021).

<sup>34</sup> Updated guideline: paediatric emergency triage, assessment and treatment – care of critically ill children. Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204463/9789241510219\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204463/9789241510219_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), accessed 8 March 2022).

Младше 5 лет	5–9 лет	Все дети младше 10 лет
Признаки опасности (ИВБДВ)	Признаки опасности (ЕТАТ)	Приоритетные симптомы
<p>(запавшие глаза, очень медленное распрямление загиба кожи)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Сильная бледность ладоней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Симптомы шока (холодные конечности при времени наполнения капилляров &gt; 3 секунд, слабый частый пульс)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Беспокойность, постоянная раздражительность, вялость</li> <li>ТОНП</li> </ul>
<p>Респираторные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Свистящее дыхание</li> <li>Сатурация крови кислородом &lt; 90 %</li> </ul>	<p>Респираторные:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Дыхание затруднено или отсутствует</li> <li>Тяжелая дыхательная недостаточность</li> <li>Центральный цианоз</li> </ul>	
<p>Неврологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Судороги</li> <li>Сильная вялость, потеря сознания</li> <li>Ригидность затылочных мышц или выбухание родничка</li> </ul>	<p>Неврологические:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Кома (или серьезно сниженный уровень сознания)</li> <li>Судороги</li> </ul>	

При наличии любого из указанных симптомов необходимо стабилизировать состояние ребенка и при необходимости направить его в учреждение более высокого уровня для получения необходимой медицинской помощи. После стабилизации ребенка с подозрением на ТБ следует продолжить его обследование, руководствуясь алгоритмом А или В. Затем таких детей распределяют по степени риска быстрого прогрессирования заболевания ТБ следующим образом.

- ➔ К детям, подверженным высокому уровню риска, относятся дети младше двух лет, живущие с ВИЧ или с ТОНП (определяемым как z-оценка показателя «вес к росту» ниже  $-3$  стандартных отклонений или обхват середины плеча менее 115 мм). У таких детей следует отбирать образцы из дыхательных путей (откашливаемая или индуцированная мокрота, образец АНГ, желудочного аспирата или стула) для тестирования с помощью мРВД (например, Xpert MTB/RIF или Ultra) при наличии такового. У детей, живущих с ВИЧ, следует отбирать образцы мочи и направлять их на анализ методом LF-LAM, если имеется все необходимое для его проведения. При положительном результате Xpert или LF-LAM следует назначить противотуберкулезную терапию. Если Xpert и LF-LAM недоступны, либо при отрицательном результате теста, либо если результаты поступают с задержкой, при наличии высокого риска следует перейти к следующему этапу того или иного алгоритма.
- ➔ К детям, подверженным низкому уровню риска относятся те, у кого отсутствуют какие-либо характерные признаки высокого уровня риска (т. е. ВИЧ-отрицательные дети в возрасте двух лет и старше без ТОНП). Ведение и лечение таких детей изначально следует проводить с учетом наиболее вероятного диагноза, определяемого исходя из

симптомов при поступлении (такого как, например, бронхиальная астма, пневмония, коклюш, малярия). Обычно это предполагает прием курса антибиотиков широкого спектра действия и повторное клиническое обследование через 1–2 недели. При сохранении или ухудшении симптомов на момент обследования через 1–2 недели у ребенка следует отобрать образцы для тестирования с помощью мРВД (например, Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra). При положительном результате Xpert необходимо начать противотуберкулезную терапию. В тех случаях, если анализ Xpert недоступен, либо при отрицательном результате теста, либо если результаты поступят с задержкой, следует перейти к следующему этапу того или иного алгоритма.

- Детям с неизвестным ВИЧ-статусом следует предложить экспресс-тестирование на ВИЧ и консультирование до и после тестирования в соответствии с рекомендациями ВОЗ относительно детей с подозрением на ТБ или детей, контактировавших с больными ТБ. Таким образом можно правильно определить группу риска, к которой относится ребенок, чтобы исходя из этого принимать решения о клиническом ведении, как изложено выше.

При обследовании ребенка по одному из указанных алгоритмов принимаются следующие шаги.

- При сборе анамнеза болезни медицинский работник или врач должен определить, контактировал ли ребенок с больным контагиозным ЛТБ (с положительными результатами анализа Xpert, мазка или посева) за последние 12 месяцев. Такой контакт мог произойти в пределах домохозяйства или при тесном контакте с лицом вне дома. Если ребенок контактировал с больным контагиозным ТБ, то ему следует немедленно назначить противотуберкулезную терапию.
- Если контакт с больным ТБ не выявлен, то на следующем этапе оцениваются характеристики из вы части алгоритма, для чего используются сведения, полученные при сборе анамнеза болезни и физикальном обследовании ребенка, а также, по возможности, РОГК. При наличии характеристики ее индекс записывается, после чего рассчитывается сумма индексов.
  - Алгоритм А используется при доступности РОГК. Индексы симптомов (в левой части желтой рамки) и изменений на РОГК (в правой части желтой рамки) суммируют. РОГК можно проводить на любом этапе обследования (параллельно с оценкой симптомов из анамнеза болезни и физикального обследования или после нее). Индексы из той и другой части желтой рамки формируют общий индекс. Решение о начале терапии принимается, если общий индекс превышает 10. Его можно принять на основании содержимого исключительно левой части желтой рамки (индекс на основании анамнеза болезни и физикального обследования) в ожидании результата РОГК или же с учетом результата РОГК после его поступления. РОГК желательно провести в рамках обследования, так как она важна как инструмент для определения степени тяжести заболевания, а также может свидетельствовать в пользу альтернативного диагноза.
  - Алгоритм В используется при недоступности РОГК. В нем имеется только раздел симптомов, который заполняется согласно данным анамнеза болезни и физикального обследования (желтая рамка). (Следует отметить, что значения индексов в этом разделе отличаются от таковых в аналогичной части алгоритма А.) Решение о начале лечения принимается, если общий индекс превышает 10.
- В каждом из алгоритмов противотуберкулезная терапия по одной из рекомендованных ВОЗ схем назначается, если индекс ребенка превышает 10.
- Если индекс меньше или равен 10, то противотуберкулезная терапия не назначается, а ребенок должен явиться на повторный сбор анамнеза и физикальное обследование через 1–2 недели.

### Вставка А5.1. Пример оценки индексов по алгоритму А

- Если у ребенка наблюдается кашель более двух недель (+2 пункта), вялость (+3 пункта), тахикардия (+2 пункта) и ни одного из указанных радиологических признаков на РОГК (каверны, увеличенные лимфатические узлы, тени, картина милиарного ТБ или выпот), то он получает 7 пунктов, и противотуберкулезная терапия не назначается. Ему следует назначить лечение по поводу наиболее вероятного альтернативного диагноза и провести повторное обследование через 1–2 недели.
- Если у ребенка наблюдается снижение массы тела (+3 пункта), набухание лимфатических узлов (+4 пункта) и тени на РОГК (+5 пунктов), то он получает 12 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.

### Вставка А5.2. Пример оценки индексов по алгоритму В

- Если у ребенка наблюдается кашель более двух недель (+5 пунктов), лихорадка в течение пяти дней (0 пунктов, т. к. длительность менее двух недель) и учащенное дыхание (+2 пункта), то ребенок получает 7 пунктов, и противотуберкулезная терапия не назначается. Ему следует назначить лечение по поводу наиболее вероятного альтернативного диагноза и провести повторное обследование через 1–2 недели.
- Если у ребенка наблюдается кашель более двух недель (+5 пунктов), снижение массы тела (+5 пунктов) и увеличение лимфатических узлов (+7 пунктов), то он получает 17 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.

После того, как решение о начале лечения ТБ принято, МР должен провести еще две процедуры оценки, чтобы выбрать схему лечения.

- ➔ Оценка факторов риска наличия у ребенка ЛУ-ТБ: риск заболевания ЛУ-ТБ следует принимать во внимание при наличии следующих факторов:
  1. контакт с лицом с подтвержденной или предполагаемой ЛУ;
  2. низкая эффективность терапии первого ряда после 2–3 месяцев;
  3. противотуберкулезная терапия, пройденная в течение последних 12 месяцев (см. [раздел 4.6](#)).
- ➔ Детей с факторами риска развития ЛУ-ТБ при необходимости следует направить для оказания помощи в учреждение соответствующего уровня.
- ➔ Определение степени тяжести заболевания для обоснования выбора схемы лечения: нетяжелый ЛТБ определяется как ТБ внутригрудных лимфатических узлов без нарушения проходимости дыхательных путей; а также неосложненный туберкулезный экссудативный плеврит или олигобациллярное некавернозное заболевание, ограниченное одной долей легкого, и без картины милиарного ТБ (дополнительные подробности, касающиеся определения степени тяжести болезни при недоступности РОГК и Хpert, приведены в [разделе 5.2.4](#)). Детям с нетяжелым, предположительно лекарственно-чувствительным ТБ назначают 4-месячную схему лечения. (Сведения о схемах лечения лекарственно-чувствительного ТБ и ЛУ-ТБ см. в [главе 5](#)).

Всех детей, которым решено назначить противотуберкулезную терапию, следует зарегистрировать в НПТ.



### **Вставка А5.3. Определение указывающих на ЛТБ симптомов, которые включены в алгоритмы принятия решений относительно лечения**

- Кашель: стойкий, неослабевающий кашель в течение двух или более недель.
- Лихорадка: стойкая лихорадка в течение двух недель или более (значение индекса в алгоритме зависит от продолжительности лихорадки согласно собранному анамнезу, а не от фактического значения температуры тела на момент обследования).
- Вялость: стойкая необъяснимая вялость либо снижение желания играть или активности, отмеченное родителем или лицом, осуществляющим уход.
- Снижение массы тела: снижение массы тела более чем на 5% по сравнению с максимальным значением, зафиксированным за последние три месяца, или отставание в росте и развитии (явное отклонение от предыдущей траектории роста или подтвержденное пересечение границ процентилей за последние три месяца, или  $V_{KB} - 2$  балла z-оценки или менее, или показатель «вес к росту»  $-2$  балла z-оценки или менее, в отсутствие информации о предыдущей или нынешней траектории роста).
- Кровохаркание: отхаркивание крови или окрашенной кровью мокроты. У детей младше 10 лет это очень редкий симптом, который следует четко отличать от отхаркивания крови после носового кровотечения.
- Ночная потливость: чрезмерная потливость в ночное время, приводящая к пропитыванию потом постели или одежды.
- Отечность лимфатических узлов: безболезненное увеличение шейных, поднижнечелюстных или подмышечных лимфатических узлов.
- Тахикардия:
  - дети младше двух месяцев: частота сердечных сокращений более 160 ударов в минуту;
  - дети в возрасте 2–12 месяцев: частота сердечных сокращений более 150 ударов в минуту;
  - дети в возрасте от года до пяти лет: частота сердечных сокращений более 140 ударов в минуту;
  - дети в возрасте более пяти лет: частота сердечных сокращений более 120 ударов в минуту.
- Тахипноэ:
  - дети младше двух месяцев: частота дыхательных движений более 60 в минуту;
  - дети в возрасте 2–12 месяцев: частота дыхательных движений более 50 в минуту;
  - дети в возрасте от года до пяти лет: частота дыхательных движений более 40 в минуту;
  - дети в возрасте более пяти лет: частота дыхательных движений более 30 в минуту.
- Если у ребенка наблюдается снижение массы тела (+3 пункта), набухание лимфатических узлов (+4 пункта) и тени на РОГК (+5 пунктов), то он получает 12 пунктов, и ему следует назначить противотуберкулезную терапию.

# Приложение 6. Дозировка лекарственных средств, используемых в схемах терапии МЛУ-ТБ, в зависимости от массы тела (менее 46 кг)

- Рекомендации по дозированию основаны на имеющихся в настоящее время данных и могут измениться по мере поступления дополнительных сведений.
- Для пациентов массой тела 46 кг и более см. таблицу А в приложении 1 к документу «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза»: дозирование препаратов второго ряда, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ, в зависимости от массы тела (у пациентов в возрасте от 15 лет).
- При определении доз для недоношенных младенцев и младенцев с малым весом тела при рождении (<3 кг) необходимо проконсультироваться со специалистом по ЛУ-ТБ у детей.
- При определении доз для младенцев с массой тела от 3 до 5 кг следует по возможности проконсультироваться со специалистом по ЛУ-ТБ у детей.
- Для терапии младенцев и детей младшего возраста желательно использовать удобные для применения у детей растворимые (диспергируемые) таблетки, а не изменять объем таблеток для взрослых или применять капсулы/изменять их объем. Дозы по возможности приводятся из расчета на растворение диспергируемой лекарственной формы в 10 мл воды и применение нужного количества мл (аликвот). Приготовленный раствор следует использовать немедленно, а оставшееся от 10 мл – утилизировать.
- В некоторых весовых диапазонах дозирование приводится как для удобных для применения у детей диспергируемых лекарственных форм, так и для лекарственных форм для взрослых. При использовании последних в таблице по возможности приводится доза, выраженная как в объеме аликвоты в мл, так и в долях таблетки (если доля составляет не менее 0,5). Аликвоты относятся к объему, вводимому после раздавливания таблетки и ее растворения в 10 мл воды.

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела <sup>в</sup>	Лекарственные формы (мг/мл, по ситуации)	Весовой Диапазон <sup>в</sup>							Стандартная максимальная суточная Доза <sup>в</sup>	Комментарии		
				3-<5 кг	5-<7 кг	7-<10 кг	10-<16 кг	16-<24 кг	24-<30 кг	30-<36 кг			36-<46 кг	
А	Левовлоксацин	15-20 мг/кг	Раств. таб.100 мг (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	1	1.5		2	3					1.5 г	
			Табл. 250 мг (250 мг в 10 мл = 25 мг/мл)	2 мл <sup>с</sup>	5 мл (0.5 табл.) <sup>с</sup>	1	1.5	2	3	3	3	3	3	1.5 г
	Моксифлоксацин	10-15 мг/кг (стандартная доза) <sup>д</sup>	Раств. таб.100 мг (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	4 мл	8 мл	15	2	3	4	4	4	4	400 мг	
			Табл. 400 мг (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)	1 мл <sup>с</sup>	2 мл <sup>с</sup>	3 мл <sup>с</sup>	5 мл <sup>с</sup> (0.5 табл.)	7.5 мл <sup>с</sup> (0.75 табл.)	1	1	1	1	400 мг	
		Высокие дозы <sup>д</sup>	Табл. 400 мг (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)	-	-	-	-	-	-	1 или 1.5	1.5	800 мг		
	Бедаквилин	-	Раств. таб. 20 мг	0-<3 мес.: 1.5 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 0.5 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	≥3 мес.: 3 1 р/сут в течение 2 нед., затем 1 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	3-<6 мес.: 3 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 1 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	≥6 мес.: 4 1 р/сут в течение 2 нед., затем 2 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	0-<3 мес.: 1.5 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 0.5 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	3-<6 месяцев: 3 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 1 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	10 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 5 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	20 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 10 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель	-		
			Табл. 100 мг <sup>е</sup> (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	0-<3 месяцев: 3 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 1 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥3 мес.: 6 мл 1 р/сут в течение 2 нед., затем 2 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	3-<6 мес.: 6 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 2 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	0-<3 мес.: 3 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 1 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	3-<6 месяцев: 6 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 2 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	6 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 2 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	2 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 1 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	4 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 2 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	-		
				≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>	≥6 мес.: 8 мл 1 р/сут в течение 2 нед.; затем 4 мл 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель <sup>с</sup>		

В течение первых двух недель применяется суточная нагрузка дозировка, затем применяется поддерживающая доза три раза в неделю.

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела <sup>в</sup>	Лекарственные формы (мг/мл, по ситуации)	Весовой диапазон <sup>в</sup>							Стандартная максимальная суточная Доза <sup>в</sup>	Комментарии	
				3–<5 кг	5–<7 кг	7–<10 кг	10–<16 кг	16–<24 кг	24–<30 кг	30–<36 кг			36–<46 кг
Линезолид		15 мг/кг 1 р/сут при 1–15 кг; 10–12 мг/кг 1 р/сут при ≥15 кг.	Суспензия 20 мг/мл	2 мл	4 мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл	600 мг	
			Раств. таб. 150 мг <sup>г</sup> (150 мг в 10 мл = 15 мг/мл)	2,5 мл	5 мл (0,5 раств. таб)	1	1	2 <sup>г</sup>	2	3			
В	Клофазимин	2–5 мг/кг (при приеме 1 р/сут)	Табл. 600 мг (600 мг в 10 мл = 60 мг/мл)	1,25 мл <sup>с</sup>	2,5 мл <sup>с</sup>	2,5 мл <sup>с</sup>	2,5 мл <sup>с</sup>	5 мл <sup>с, г</sup>	5 мл (0,5 табл.) <sup>с</sup>	5 мл (0,5 табл.) <sup>с</sup>	7,5 мл (0,75 табл.) <sup>с</sup>		
			Капс. или табл. 50 мг <sup>h</sup>	1 пн, пт	1 пн, ср, пт	1 пн, ср, пт	1	1	1	2	2	2	100 мг
Циклосерин или теризидон		15–20 мг/кг при 7–<30 кг <sup>г</sup> 10–15 мг/кг при ≥30 кг	Мини-капсула 125 мг (Циклосерин) (125 мг в 10 мл = 12,5 мг/мл)	2 мл <sup>с</sup>	4 мл <sup>с</sup>	1	2	3	4	4	4	1 г	У детей массой 3–<7 кг доза по сравнению с предыдущими рекомендациями понижена, так как в уточненных ФК моделях наблюдается относительно высокая экспозиция
			Капс. 250 мг (250 мг в 10 мл = 25 мг/мл)	1 мл <sup>с</sup>	2 мл <sup>с</sup>	5 мл <sup>с</sup>	1	2	2	2	2	2	1 г
С	Этамбутол	15–25 мг/кг	Раств. таб. 100 мг (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	5 мл (0,5 раств. таб)	1	2	3	4	-	-	-	-	
			Табл. 400 мг (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)	1,5 мл <sup>с</sup>	3 мл <sup>с</sup>	4 мл <sup>с</sup>	6 мл <sup>с</sup>	1	1,5	2	2	2	
Деламаид		-	Раств. таб. 25 мг <sup>г</sup>	1 1 р/сут	<3 мес.: 1 р/сут ≥3 мес.: 1 2 р/сут	1 2 р/сут	2 утром 1 вечером	2 2 р/сут	2 р/сут	2 р/сут	2 р/сут		
			Табл. 50 мг <sup>г</sup> (50 мг в 10 мл = 5 мг/мл)	5 мл (0,5 табл.) 1 р/сут <sup>с</sup>	<3 мес.: 5 мл (0,5 табл.) 1 р/сут <sup>с</sup> ≥3 мес.: 5 мл (0,5 табл.) 2 р/сут <sup>с</sup>	5 мл (0,5 табл.) 2 р/сут с утром 5 мл (0,5 табл.) вечером	10 мл (1 табл.) утром 5 мл (0,5 табл.) вечером	12 р/сут <sup>к</sup>	12 р/сут <sup>к</sup>	12 р/сут <sup>к</sup>	12 р/сут <sup>к</sup>	12 р/сут <sup>к</sup>	

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела <sup>а</sup>	Лекарственные формы (мг/мл, по ситуации)	Весовой диапазон <sup>а</sup>							Стандартная максимальная суточная доза <sup>б</sup>	Комментарии	
				3–<5 кг	5–<7 кг	7–<10 кг	10–<16 кг	16–<24 кг	24–<30 кг	30–<36 кг			36–<46 кг
Пираси- намид		30–40 мг/кг	Раств. табл. 150 мг (150 мг в 10 мл = 15 мг/мл)	1	2	3	5	-	-	-	-	-	
			Табл. 400 мг (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)	5 мл (0,5 табл.) <sup>с</sup>	7,5 мл (0,75 табл.) <sup>с</sup>	1	2	2,5	3	4			
			Табл. 500 мг (500 мг в 10 мл = 50 мг/мл)	2 мл с (0,5 табл.)	5 мл (0,5 табл.) <sup>с</sup>	1	1,5	2	2,5	3			
Имипе- нем-цила- статин	-	-	500 мг + 500 мг порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон (10 мл)	Не применять у пациентов <15 лет (использовать меропенем)							2 флакона (1г + 1г) 2 р/сут		
Меро- пенем	20–40 мг/кг в/в каждые 8 часов	1 мл инъекций, флакон (20 мл)	1 мг порошок для инъекций, флакон (20 мл)	3 р/сут	4 мл 3 р/сут	6 мл 3 р/сут	9 мл 3 р/сут	11 мл 3 р/сут	1 флакон 3 р/сут или 2 флакона 2 р/сут		Использовать только с клавулановой кислотой		
Ами- кацин <sup>1</sup>	-	-	500 мг/2 мл флакон	Не рекомендован ВОЗ для детей и подростков младше 18 лет, однако в случае использования в качестве терапии спасения, рассчитать дозу по используемому разведению							-		
Стреп- томицин <sup>1</sup>	-	-	1 г флакон	Не рекомендован ВОЗ для детей и подростков младше 18 лет, однако в случае использования в качестве терапии спасения, рассчитать дозу по используемому разведению							-		
Этиона- мид или проти- онамид	15–20 мг/кг	3 мл <sup>с</sup>	Раств. табл. 125 мг (этионамид) (125 мг в 10 мл = 12,5 мг/мл)	7 мл <sup>с</sup>	1	2	3	4	4	4	4	1 г	В случае непереносимости ту же суммарную суточную дозу можно давать в 2 приема или отдельно от других противотуберкулезных средств второго ряда (экспертное мнение)
			Табл. 250 мг (250 мг в 10 мл = 25 мг/мл)	3 мл <sup>с</sup>	5 мл (0,5 табл.) <sup>с</sup>	1	2	2	2	2	2	2	1 г
пара- амино- сали- циловая кислота	200–300 мг/кг с разделением на два приема	0,3 г соль (эквивалентно 4 гPAS), саше	PAS натрия	0,75 г 2 р/сут	1 г 2 р/сут	2 г 2 р/сут	3 г 2 р/сут	3,5 г 2 р/сут	4 г 2 р/сут	4 г 2 р/сут	4 г 2 р/сут	-	Если препарат переносится хорошо, то всю дозу можно давать один раз в сутки вечером (экспертное мнение)

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела <sup>a</sup>	Лекарственные формы (мг/мл, по ситуации)	Весовой диапазон <sup>b</sup>							Стандартная максимальная суточная доза <sup>c</sup>	Комментарии
				3–<5 кг	5–<7 кг	7–<10 кг	10–<16 кг	16–<24 кг	24–<30 кг	30–<36 кг		
Прочие препараты <sup>m</sup>	Изониазид	15–20 мг/кг (высокая доза)	Раств. таб. 100 мг (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	1	1,5	4	4	4	4	4,5	300 мг изониазида в виде таблеток можно назначать пациентам, весом $\geq 16$ кг. При назначении высоких доз изониазида детям всегда назначается пиридоксин (1–2 мг/кг/л)	
			Р-р 50 мг / 5 мл	5 мл	9 мл	15 мл	20 мл	-	-	-		
	Клавулановая кислота (в виде амоксицилина/клавуланата)		62,5 мг клавулановая кислота как амоксицилин/клавуланат, 250 мг/62,5 мг, порошок для приготовления р-ра для перорального приема, 5 мл <sup>o</sup>	1,5 мл 3 р/сут <sup>o</sup>	2 мл 3 р/сут <sup>o</sup>	3 мл 3 р/сут <sup>o</sup>	5 мл 3 р/сут <sup>o</sup>	8 мл 3 р/сут <sup>o</sup>	10 мл 3 р/сут <sup>o</sup>	10 мл 2 р/сут или 3 р/сут <sup>o</sup>	10 мл 2 р/сут или 3 р/сут <sup>o</sup>	Применять только совместно с карбапенемами  Детям и подросткам массой $\geq 30$ кг можно назначать таблетки амоксицилина/клавуланата 500 мг/125 мг (см. таблицу А)

НР – нежелательные реакции; 2 р/сут – два раза в сутки; капс. – капсула; раств. таб. – растворимая таблетка; г – грамм; кг – килограмм; мл – миллилитр; мг – миллиграмм; пн, ср, пт – понедельник, среда, пятница; 1 р/сут – один раз в сутки; р-р – раствор; сусп. – суспензия; табл. – таблетка.

<sup>a</sup> Дозировки были определены группами по разработке рекомендаций ВОЗ относительно лечения ЛУ-ТБ (выпуски 2018 и 2020 гг.), Глобальной целевой группой ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике (ФК/ФД) противотуберкулезных препаратов и экспертной группой, созданной после завершения работы группы по разработке рекомендаций относительно детского и подросткового ТБ в 2021 и 2022 гг. При определении учитывались наиболее актуальные обзоры исследований и передовой опыт лечения МЛУ/РУ-ТБ (у детей). При определении дозировок некоторых препаратов использовались результаты фармакокинетического моделирования на основе принципа аллометрического масштабирования и созревания (Denti P, Wasmann RE, Francis J, et al. One dose does not fit all: revising the WHO paediatric dosing tool to include the non-linear effect of body size and maturation. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(1):9–10). В связи с фармакокинетическими свойствами некоторых препаратов предлагаемые дозы могут превышать указанные в таблице дозировки в мг/кг/сут, чтобы обеспечить концентрацию препарата в крови, аналогичную целевому уровню для среднего взрослого пациента. Рекомендации для весового диапазона 3–<5 кг, а также по поводу бедаквилина и деламанида, основаны на имеющихся в настоящее время данных и могут измениться по мере поступления дополнительных сведений.

<sup>b</sup> В отдельных случаях врач может принять решение о превышении этих значений для улучшения терапевтического эффекта. При ведении младенцев весом менее 10 кг в связи с ограниченным объемом данных о созревании следует обратиться за консультацией к специалисту по детскому ЛУ-ТБ.

<sup>c</sup> Для приема этой дозы необходимо раздавить таблетку или капсулу для взрослых в 10 мл воды. Количество мл в таблице указывает на дозу, которую следует принять. Это позволяет отказаться от дробления твердых лекарственных форм, хотя биодоступность таблеток для взрослых после раздавливания и растворения остается невыясненной (по возможности рекомендуется применять растворимые (диспергируемые) таблетки).

<sup>d</sup> Применение более высокой дозы невозможно в следующих ситуациях: при наличии риска токсичного воздействия; если предполагается снижение концентрации веществ в связи с фармакокинетическими взаимодействиями; недостаточной усвояемостью или другими причинами; а также если штамм обладает слабо выраженной лекарственной устойчивостью.

- <sup>e</sup> Показано, что таблетки бедаквилина для взрослых (100 мг), раздавленные и растворенные в воде (в форме суспензии), оказывают такое же биологическое действие, что и таблетки, принятые целиком. Перед приемом суспензии раздавленной таблетки 100 мг в воде ее необходимо энергично перемешать/взболтать.
- <sup>f</sup> В 2022 г. ожидается выпуск линезолида в виде растворимых (диспергируемых) таблеток 150 мг.
- <sup>g</sup> При использовании табл. 600 мг и расств. таб. 150 мг для терапии детей массой от 16 до <24 кг доза в мг/кг выходит за пределы диапазона 10–12 мг/кг, и медицинские работники могут принять решение о применении 1,5 расств. таб. или 4 мл дисперсии табл. 600 мг в 10 мл воды.
- <sup>h</sup> Хотя формально таблетки клофазимина не являются диспергируемыми, они тем не менее медленно (приблизительно за пять минут) растворяются в воде (5 мл и 10 мл в случае таблеток 50 мг и 100 мг соответственно). Перед применением суспензию следует перемешать. В связи с тем, что детям младшего возраста трудно проглотить мягкую желатиновую капсулу 100 мг, то странам настоятельно рекомендуется обеспечить доступность препарата в виде таблеток 50 мг.
- <sup>i</sup> У детей массой 3–<7 кг доза по сравнению с предыдущими рекомендациями понижена. Это обусловлено тем, что относительно высокие экспозиции сопряжены с риском нейропсихиатрических НР, что вызывает особенно сильные опасения при совместном применении циклосерина с даламанидом.
- <sup>j</sup> Показано, что таблетки даламанида для взрослых (50 мг) раздавленные и растворенные в воде (в форме суспензии), оказывают такое же биологическое действие, что и таблетки, принятые целиком.
- <sup>k</sup> В таблице А (документа «Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение – Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза») доза даламанида для детей и подростков младшего возраста массой тела от 30 до <46 кг отличается от дозы, назначаемой подросткам старшего возраста и взрослым того же весового диапазона.
- <sup>l</sup> Амикацин и стрептомицин могут назначаться взрослым в возрасте от 18 лет, когда иных способов составить эффективную схему лечения с использованием пероральных средств не остается, чувствительность возбудителя подтверждена, и приняты достаточные меры по мониторингу нежелательных реакций. Учитывая сильнейшее отрицательное влияние, которое потеря слуха может оказать на развитие речи и способность к школьному обучению, применение инъекционных препаратов у детей должно проводиться лишь в исключительных случаях и ограничиваться терапией спасения, а лечение должно проводиться под строгим наблюдением, чтобы обеспечить раннее выявление ототоксичности. Если эти препараты все же применяются, то для детей старше двух лет суточная доза амикацина к массе тела должна составлять 15–20 мг/кг, а стрептомицина – 20–40 мг/кг. Чтобы определить дозы для младенцев и детей младше двух лет, следует проконсультироваться со специалистом по ЛУ-ТБ у детей и снизить дозу в мг/кг для компенсации недостаточного клиренса в связи с незрелостью. Для снижения болевого синдрома в месте введения рекомендуется введение лидокаина одновременно с препаратом (García-Prats AJ, Rose PC, Draper HR et al. Effect of Coadministration of Lidocaine on the Pain and Pharmacokinetics of Intramuscular Amikacin in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Randomized Crossover Trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Dec;37(12):1199–1203).
- <sup>m</sup> Эти препараты рекомендованы только в качестве сопутствующих (амиксициллин/ клавулановая кислота) или не включены в рекомендации в группах А, В и С ввиду отсутствия данных по ним в наиболее актуальном анализе длительных режимов лечения МЛУ-ТБ у взрослых (изониазид).
- <sup>n</sup> У младенцев пиродоксин может назначаться в составе поливитаминного сиропа.
- <sup>o</sup> Применять только с карбапенемами, выпускается только в виде комбинированного препарата с амоксициллином как ко-амоксиклав. Например, для весового диапазона 24–<30 кг используется доза амоксициллина/клавуланата 500/125 мг 2 р/сут.

# Приложение 7. Обзор вариантов нейрокогнитивного и функционального тестирования по окончании лечения ТБМ

Таблица А7.1. Варианты нейрокогнитивного и функционального тестирования по окончании лечения ТБМ

Вид исходов	Инструменты измерения (тестирования)	Время проведения
Нейроонтогенетические	<p>Минимум:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Опросник по возрасту и этапам развития (диапазон возрастов: от 0 до 5 лет)<sup>а</sup></li></ul> <p>Оптимум:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Шкала развития младенцев Бейли, 3-е изд. (диапазон возрастов: от 1 до 42 мес)<sup>б</sup></li><li>• Шкала раннего обучения Маллен (диапазон возрастов: от 0 до 68 мес.)<sup>с</sup></li></ul>	<p>По завершении острой стадии: 6–9 мес., 2 года, 4 года.</p>
Нейрокогнитивные	<ul style="list-style-type: none"><li>• Шкала интеллекта Векслера для детей (возрастной диапазон: от 6 до 16 лет)<sup>д</sup></li><li>• Оценочная батарея Кауфмана для детей, 2-е изд. (диапазон возрастов: от 3 до 8 лет)<sup>е</sup></li></ul>	<p>По завершении острой стадии: 6–9 мес.</p> <p>Долгосрочно, в течение всего периода обучения в учебных заведениях (минимум 2 и 5 лет)</p>



Функциональные	<p>Минимум:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Модифицированная шкала Рэнкина (диапазон возрастов: от 1 года до совершеннолетия)</li> <li>• Шкала оценки инвалидности ВОЗ 2.0 (диапазон возрастов: от 12 лет до совершеннолетия)<sup>f</sup></li> </ul> <p>Оптимум:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Шкала адаптивного поведения Вайнленд (диапазон возрастов: от рождения до совершеннолетия)<sup>g</sup></li> </ul>	<p>По завершении острой стадии: 6–9 мес.</p> <p>Долгосрочно, в течение всего периода обучения в учебных заведениях (минимум 2 и 5 лет)</p>
Нейроповеденческие	<p>Минимум:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Опросник о сильных сторонах и трудностях (диапазон возрастов: от 4 до 17 лет)</li> <li>• Бланки для ребенка, родителей, учителей</li> </ul>	<p>По завершении острой стадии: 6–9 мес.</p> <p>Долгосрочно, в течение всего периода обучения в учебных заведениях (минимум 2 и 5 лет)</p>

Примечание: эти инструменты оценки развития не были официально адаптированы для стран с низким и средним уровнем дохода, соответствующих местных норм не создавалось. Для интерпретации результатов необходим тщательный учет местных условий. Имеется также некоторое количество местных инструментов скрининга, разработанных на национальном уровне в ряде стран.

<sup>a</sup> Ages and stages questionnaire, 3rd edition. Baltimore, MD: Brookes Publishing; 2009.

<sup>b</sup> Bayley N. Scales of Infant and Toddler Development III (screening test). San Antonio, TX: Pearson; 2005.

<sup>c</sup> Torrance CW, editor Mullen Scales of Early Learning. 1995.

<sup>d</sup> Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV), 4th edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2003.

<sup>e</sup> Kaufman Assessment Battery for Children 2. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 2004.

<sup>f</sup> WHO Disability Assessment Schedule 2.0. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health/who-disability-assessment-schedule>).

<sup>g</sup> Sparrow SS, Cicchetti DV B DA. Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd edition. Minneapolis, MN: Pearson; 2005.

<sup>h</sup> <http://www.sdqinfo.com>.

Источник: адаптировано по материалам Davis AG, Nightingale S, Springer PE, et al. Neurocognitive and functional impairment in adult and paediatric tuberculous meningitis. 2019 (137).

## Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

## Государства-члены



Австрия  
Азербайджан  
Албания  
Андорра  
Армения  
Беларусь  
Бельгия  
Болгария  
Босния и Герцеговина  
Венгрия  
Германия  
Греция  
Грузия  
Дания  
Израиль  
Ирландия  
Исландия  
Испания  
Италия  
Казахстан  
Кипр  
Кыргызстан  
Латвия  
Литва  
Люксембург  
Мальта  
Монако  
Нидерланды (Королевство)  
Норвегия  
Польша  
Португалия  
Республика Молдова  
Российская Федерация  
Румыния  
Сан-Марино  
Северная Македония  
Сербия  
Словакия  
Словения  
Соединенное Королевство  
Таджикистан  
Туркменистан  
Турция  
Узбекистан  
Украина  
Финляндия  
Франция  
Хорватия  
Черногория  
Чехия  
Швейцария  
Швеция  
Эстония

### Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро

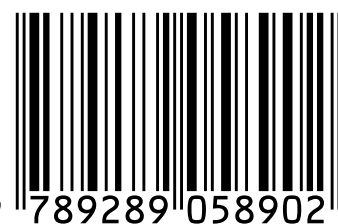
UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01

Эл. почта: euwhocontact@who.int

Веб-сайт: [www.who.int/europe](http://www.who.int/europe)

ISBN 978-92-890-5890-2



9 789289 058902