

**Федеральные клинические рекомендации  
по диагностике и лечению  
латентной туберкулезной инфекции у детей**

Издание первое

2014 год

Шифр по МКБ-10

R 76.1 АНОРМАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ НА ТУБЕРКУЛИНОВУЮ ПРОБУ

Коллектив авторов:

Аксенова Валентина Александровна профессор, д.м.н.

Барышникова Лада Анатольевна д.м.н.

Довгалюк Ирина Федоровна профессор, д.м.н.

Клевно Надежда Ивановна к.м.н.

Овсянкина Елена Сергеевна профессор, д.м.н.

Мотанова Людмила Владимировна профессор, д.м.н.

Поддубная Людмила Владимировна профессор, д.м.н.

Тюрин Игорь Евгеньевич профессор, д.м.н.

Чугаев Юрий Петрович профессор, д.м.н.

Старшинова Анна Андреевна д.м.н.

Корнева Наталья Вячеславовна, к.м.н.

Попкова Галина Георгиевна к.м.н.

Долженко Елена Николаевна

Фатыхова Рамзия Хамитовна

Лугинова Евдокия Федоровна к.м.н.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Методология	5
2.	Определения	7
3.	Патогенез латентной туберкулезной инфекции	9
4.	Алгоритм диагностики латентной туберкулезной инфекции	10
4.1.	Отбор лиц с вероятностью наличия латентной туберкулезной инфекции	10
4.2.	Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы	13
5.	Превентивное лечение при латентной туберкулезной инфекции	18
5.1.	Цель превентивного лечения	18
5.2.	Принципы превентивного лечения	18
5.3.	Препараты для лечения ЛТИ	19
5.4.	Препараты для профилактики и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты	20
5.5.	Режимы превентивного лечения	20
5.6.	Организация превентивного лечения	21
5.7.	Проведение превентивного лечения в особых условиях	22
5.8.	Мониторинг превентивного лечения в VI ГДУ	26
6.	Диспансерное наблюдение	27
7.	Профилактика	28

## 1. Методология

### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных

### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается)

### Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

Построение рекомендаций основано на систематическом обзоре потенциальных источников доказательств, а также на несистематическом обзоре последних доступных научных публикаций.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере тремя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

### **Таблицы доказательств:**

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

Консенсус экспертов.

### **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:**

Сила	Описание
А	По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа

	доказательств
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+ напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

### **Индикаторы доброкачественной практики [Good Practice Points-GPPs]:**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

#### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций [A-D], уровни доказательств [1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4] и индикаторы доброкачественной практики - good Practice Points [GPPs] приводится при изложении теста рекомендаций.

## **2. Определения.**

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом (**степень доказательности В**).

«Вираз» туберкулиновых реакций – конверсия отрицательных реакций в положительную, не связанную с вакцинацией против туберкулеза, или нарастание реакции на фоне поствакцинальной аллергии в течение года на 6 мм и более (**степень доказательности С**).

Поствакцинальная аллергия – положительные реакции на туберкулин, связанные с вакцинацией против туберкулеза (**степень доказательности С**).

Факторы риска заболевания туберкулезом – совокупность признаков и данных анамнеза, повышающих риск развития локального туберкулеза.

№	Факторы риска заболевания туберкулезом
1.	<i>Эпидемиологический (специфический)</i>
1.1.	Контакт с больными туберкулезом людьми ( <b>степень доказательности В</b> ): - тесный семейный, - тесный квартирный, - производственный (на работе, в школе), - случайный.
1.2.	Контакт с больными туберкулезом животными ( <b>степень доказательности С</b> ).
2.	<i>Медико-биологический (специфический)</i>
2.1.	Отсутствие вакцинации против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М)
3.	<i>Медико-биологический (неспецифический)</i>
3.1.	Сопутствующие хронические заболевания ( <b>степень доказательности В</b> ): - инфекции мочевыводящих путей, - хронический бронхит, - сахарный диабет, - анемии, - психоневрологическая патология, - заболевания, требующие длительной цитостатической, иммуносупрессивной (в том числе генно-инженерными биологическими препаратами) терапии (более одного месяца)
3.2.	Иммунодефициты первичные и вторичные, ВИЧ-инфекция ( <b>степень доказательности В</b> ) Часто болеющие дети
4.	<i>Возрастно-половой (неспецифический)</i>
4.1.	Младший возраст (от 0 до 3 лет)
4.2.	Препубертатный и подростковый возраст (от 13 до 17 лет)



5.	<i>Социальный (неспецифический) (степень доказательности В)</i>
5.1.	- алкоголизм родителей, наркомания у родителей; - пребывание родителей в местах лишения свободы, безработица родителей
5.2.	- беспризорность детей и подростков, попадание детей в детские приюты, детские дома, социальные центры и т.д., лишение родителей родительских прав
5.3.	- мигранты.

Локальный туберкулез – состояние организма с наличием клинических и рентгенологических проявлений специфического поражения органов и систем (**степень доказательности В**). При наличии бактериологического и гистологического подтверждения диагноза степень доказательности возрастает (**степень доказательности А**).

Различные проявления туберкулезной инфекции – все возможные состояния, обусловленные наличием в организме человека МБТ.

### **3. Патогенез латентной туберкулезной инфекции.**

Понимание патогенеза представляется важным вследствие различных возможностей диагностики ЛТИ в зависимости от периода. Первичное инфицирование человека МБТ наиболее часто происходит в детском возрасте. Дальнейшее течение туберкулезной инфекции можно разделить на три периода.

#### **Течение туберкулезной инфекции в организме человека:**

<b>Период</b>	<b>Длительность</b>	<b>Клинические проявления</b>
1. Преаллергический	6-8 недель (с момента заражения человека МБТ до развития специфической гиперчувствительности замедленного типа)	Отсутствуют
2. Аллергический	Различна – от нескольких месяцев до продолжительности всей жизни человека	Положительные реакции на аллергены туберкулезные
3. Развитие заболевания туберкулезом – локальный туберкулез различных органов	Зависит от формы туберкулеза, тяжести течения, наличия осложнений, переносимости лечения	Клинические проявления поражения органов и систем

В настоящее время установлено, что с момента инфицирования МБТ в течение первого года заболевание развивается у 5% инфицированных людей,

в течение всей оставшейся жизни туберкулез развивается еще у 5%, т.е. пожизненный риск заболевания туберкулезом среди инфицированных составляет 10%. Чем продолжительней преаллергический период, тем лучше прогноз. Наличие различных факторов может способствовать повышению риска развития локального туберкулеза. Так, при наличии ВИЧ-инфекции ежегодный риск заболевания туберкулезом на фоне ЛТИ составляет 10%, а пожизненный риск – 50% (степень доказательности А).

#### **4. Алгоритм диагностики латентной туберкулезной инфекции**

Включает несколько этапов диагностического поиска.

##### **4.1. Отбор лиц с вероятностью наличия латентной туберкулезной инфекции.**

4.1.1. Лица с положительными реакциями на иммунологические тесты – отбираются при массовом обследовании детского и подросткового населения (скрининг - просеивание). Проводится в условиях общей лечебной педиатрической сети.

С этой целью в России проводится ежегодный скрининг детского населения при помощи внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами) – **массовая туберкулинодиагностика**.

Проба проводится по назначению врача специально обученной медицинской сестрой, имеющей допуск к проведению внутрикожных тестов. Препарат вводят строго внутрикожно. Для проведения пробы применяют туберкулиновые шприцы и тонкие короткие иглы с косым срезом. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Флакон с препаратом после вскрытия допускается хранить не более 2 часов. Шприцем набирают 0,2 мл (две дозы) препарата и выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. Пробу проводят обследуемым в положении сидя. После обработки участка кожи на внутренней поверхности средней трети предплечья 70% этиловым спиртом, в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности вводят 0,1 мл препарата.

Положительная реакция на пробу Манту может свидетельствовать:

- о поствакцинальной аллергии вследствие активной иммунизации против туберкулеза (вакциной БЦЖ, БЦЖ-М),
- о наличии в организме туберкулезной инфекции.

Как правило, тщательное изучение динамики туберкулиновых проб (в сочетании с анамнезом и возрастом ребенка) позволяет с большой долей вероятности зарегистрировать у ребенка поствакцинальную аллергию. Уметь

ориентироваться в результатах массовой туберкулинодиагностики должен прежде всего врач-педиатр, чтобы своевременно направить пациента к врачу-фтизиатру.

### **Дифференциальная диагностика характера аллергии к туберкулину:**

ПРИЗНАК		Положительные реакции на пробу Манту – аллергия к туберкулину	
		Поствакцинальная	Инфекционная
1.	Связь с вакцинацией против туберкулеза – появление положительных реакций через 1-2 года после вакцинации	Да	Нет
2.	Динамика ежегодных туберкулиновых реакций	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постепенное угасание</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Впервые положительные реакции</li> <li>• Нарастание реакций за год на 6 мм и более</li> <li>• Постепенное нарастание реакций до размера 12 мм и более</li> <li>• Стойко сохраняющиеся реакции на одном уровне – монотонные туберкулиновые пробы</li> <li>• Гиперергические пробы</li> </ul>
3.	Диаскинтест	Только отрицательная реакция	Может быть положительная реакция

### **Реакция на пробу Манту может быть:**

- отрицательной (полное отсутствие инфильтрата-папулы и гиперемии; уколочная реакция 0 – 1 мм);
- сомнительной (инфильтрат-папула 2 – 4 мм или только гиперемия любого размера без инфильтрата);
- положительной (инфильтрат-папула диаметром 5 мм и более).

Положительные реакции на пробу Манту в свою очередь подразделяются на:

- слабоположительные (папула 5 – 9 мм);

- средней интенсивности – умеренные (папула 10 – 14 мм);
- выраженные (папула 15 – 16 мм);
- гиперергические (у детей и подростков папула 17 мм и более, у взрослых папула 21 мм и более; или папула любого размера при наличии везикуло-некротической реакции, лимфангоита, отсевов).

Ребенок, реагирующий на пробу Манту, после исключения поствакцинального характера реакций должен быть направлен к врачу-фтизиатру для решения вопроса о необходимости диспансерного наблюдения.

Отбор лиц с риском заболевания туберкулезом может проводиться при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®). Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Содержит два компонента, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Регистрационный номер: ЛСР–006435–08.

Техника постановки внутрикожной пробы с диаскинтестом идентична постановке пробы Манту. Лицам, у которых в анамнезе имелись проявления неспецифической аллергии, пробу с диаскинтестом, так же, как и пробу Манту, рекомендуется проводить на фоне приема десенсибилизирующих препаратов в течение 7 дней (5 дней до постановки пробы и 2 дня после нее).

**Реакция на пробу с диаскинтестом может быть:**

- отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2-3 мм (возможно в виде «синячка»);
- сомнительной – при наличии гиперемии любого размера без папулы;
- положительной – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Действие препарата диаскинтест основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* антигены. При внутрикожном введении диаскинтест вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа.

Диаскинтест предназначен для диагностики туберкулеза, оценки активности процесса, скрининговой диагностики активной туберкулезной инфекции с целью выявления лиц с высоким риском развития туберкулеза.

Внутрикожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным может считаться эталонным методом для выявления лиц на ранних стадиях активного туберкулезного процесса и с высоким риском развития заболевания вследствие:

- 1) максимально высокой чувствительности (98 - 100%) - частота положительных реакций у лиц, больных туберкулезом с активным процессом;
- 2) максимально высокой специфичности (90-100%) - частота отрицательных реакций у лиц, не инфицированных *M. tuberculosis*, излеченных от туберкулеза;
- 3) отсутствия развития положительной реакции, связанной с BCG вакцинацией;
- 4) минимальной частоте проявлений неспецифической аллергии;
- 5) минимальной частоте избыточно сильных реакций.

При наличии противопоказаний к постановке кожных тестов или желании родителей, может быть проведен квантифероновый тест (*in vitro*).

4.1.2. Лица, контактные с больными туберкулезом, отбираются при тщательном расследовании очага инфекции (сбор анамнеза у каждого больного туберкулезом любого возраста, первичное обследование очага). Проводится в условиях специализированной противотуберкулезной службы.

#### **4.2. Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы.**

Пациенты, отобранные на первом этапе, подлежат тщательному обследованию в условиях туберкулезных учреждений под наблюдением врача-фтизиатра с целью исключения локального туберкулеза. С этой целью проводятся следующие методы исследований:

##### **4.2.1. Активное выяснение жалоб у ребенка (родителей):**

- ухудшение общего состояния,
- иногда повышение температуры тела до субфебрильной,
- ухудшение аппетита, появление повышенной возбудимости или наоборот, сниженной активности ребенка, повышенная потливость,
- головная боль,
- тахикардия,
- жалобы на локальное поражение органов и систем.

При ЛТИ жалобы обычно отсутствуют.

##### **4.2.2. Тщательный сбор анамнеза:**

- динамика туберкулиновых проб,
- сведения о вакцинации против туберкулеза,

- контакт с больными туберкулезом (длительность, периодичность),
- предыдущее лечение у фтизиатра, его контролируемость,
- сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов,
- длительное лечение какими-либо препаратами.

**4.2.3. Обследование окружения ребенка на туберкулез** является обязательным – всем членам семьи проводится флюорография органов грудной клетки. Нередкими являются ситуации, когда у взрослых выявляется туберкулез после того, как ребенок взят на диспансерный учет у фтизиатра по поводу измененной чувствительности к туберкулину.

**4.2.4. Объективный осмотр.** Наличие симптомов интоксикации, параспецифических реакций, симптомы локального поражения органов и систем (**степень доказательности В**).

У лиц с ЛТИ симптомы интоксикации и локального поражения органов и систем отсутствуют.

Могут отмечаться параспецифические реакции.

- К параспецифическим реакциям относятся: незначительное увеличение нескольких групп периферических лимфатических узлов (микрополиадения), незначительное увеличение печени, режеселезенки, функциональный систолический шум в области сердца, рецидивирующие конъюнктивиты и т.д.

**4.2.5. Далее проводится обязательный диагностический минимум (ОДМ):**

**4.2.5.1. Иммунодиагностика.** Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (если не проведена ранее в условиях ОЛС) - ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ). Положительная реакция на пробу свидетельствует об активно размножающихся МБТ в организме ребенка.

Условно различают следующие ответные кожные реакции на препарат:

- слабо выраженная – при наличии инфильтрата размером до 5 мм.
- умеренно выраженная – при размере инфильтрата 5-9 мм;
- выраженная – при размере инфильтрата 10 мм и более;
- гиперергическая – при размере инфильтрата 15 мм и более, при

везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата.

**4.2.5.2. Общий анализ крови.**

**4.2.5.3. Общий анализ мочи.**

**4.2.5.4. Обзорная рентгенография органов грудной клетки.**

**4.2.5.5. Линейная томография грудной клетки (по показаниям при отсутствии возможности проведения КТ(МСКТ)).**

Рентгенологическое исследование пациентам с латентной туберкулезной инфекцией проводится для выявления (исключения) очагов локального воспалительного процесса туберкулезной природы. Рентгенологическое исследование при положительных результатах пробы Манту 2ТЕ не проводится, за исключением наличия клинических показаний;

Компьютерная томография (многосрезовая компьютерная томография) проводится всем пациентам с положительными иммунологическими тестами (Диаскинтест, Квантифероновый тест).

**Критерии оценки внутригрудных лимфатических узлов при компьютерной томографии органов грудной полости:**

- Лимфатические узлы средостения и корней легких обычно имеют овальную, бобовидную или веретенообразную форму. В связи с этим при КТ и МРТ лимфоузлы измеряют по короткому и длинному диаметру, которые совпадают только при шаровидной форме узла.
- Размер некальцинированного лимфатического узла определяется путем измерения его короткого диаметра электронной линейкой на DICOM изображениях при анализе их на рабочей станции. Размер лимфатического узла может быть корректно измерен при его величине более 5 мм. Измерения размеров узлов на твердых копиях томографических изображений (пленка, термобумага и др.) не допускается.
- Лимфатический узел считается увеличенным при величине его короткого диаметра более 7 мм для пациентов в возрасте до 7 лет; свыше 10 мм для пациентов старше 7 лет.
- С целью правильной оценки размеров лимфатических узлов КТ исследование должно быть выполнено по стандартной программе сканирования органов грудной полости, при толщине томографического слоя не более 5 мм и не менее 3 мм, с использованием стандартного (не высокоразрешающего) алгоритма реконструкции. Изображения анализируются (распечатываются на пленке) в мягкотканом окне (уровень окна +35 HU, ширина окна 350..500 HU).
- При нативном (без внутривенного контрастирования) КТ исследовании лимфатические узлы видны на фоне жировой клетчатки средостения. Не подлежат планиметрическому изменению лимфатические узлы корней легких, узлы легочных связок и узлы бифуркационной группы в средостении в связи с отсутствием или малой выраженности в этих областях жировой клетчатки. Для оценки указанных групп лимфатических узлов необходимо использовать внутривенное контрастирование при КТ или альтернативные методики (МРТ, эндоУЗИ).

- Лимфатические узлы любого размера с жировым центром не расцениваются как патологически измененные.
- Размер некальцинированного лимфатического узла является основным и единственным достоверным критерием патологии. Количество, форма, контуры, плотность и структура лимфатических узлов, изображение окружающей жировой клетчатки средостения имеют значительные индивидуальные различия, и существенно зависят от технических условий сканирования. В связи с этим они не могут служить объективными признаками патологии при томографическом исследовании. Эти признаки могут рассматриваться как дополнительные (косвенные) симптомы при наличии в лимфатических узлах кальцинатов или при увеличении размеров лимфатических узлов выше нормальных значений.
- Увеличение размеров лимфатических узлов не является специфическим признаком туберкулезного воспаления, и не может быть единственным критерием клинического диагноза. Предположение о наличии очага туберкулезного воспаления в некальцинированном лимфатическом узле является вероятностным: чем больше размер лимфатического узла, тем больше вероятность патологии, и наоборот.
- Лимфатические узлы при КТ имеют тканевую плотность: выше плотности жира и жидкости, меньше плотности костей и кальцинатов. Обычно плотность составляет около +30..+40НУ, но может колебаться в широких пределах, от +10НУ до +80НУ. Плотностные показатели искажаются под влиянием артефактов, при изменении толщины томографического слоя, алгоритма реконструкции, напряжения генерирования рентгеновского излучения и других технических факторов. Абсолютные значения плотности не являются свидетельством нормы или патологии.

Внутривенное контрастирование при обследовании пациентов из групп риска применяется по специальным показаниям в специализированных лечебных учреждениях, имеющих право на проведение контрастных КТ исследований, при наличии подготовленных специалистов.

#### **Показания для внутривенного контрастирования при КТ:**

- Выявление при нативном исследовании патологических изменений, которые не могут быть интерпретированы без внутривенного контрастирования (аномалии и пороки развития, новообразования и кисты средостения, патология сосудов и камер сердца и др.)
- Необходимость оценки лимфатических узлов корней легких в случаях, если правильный диагноз не может быть установлен другими методами и методиками.



- С целью выявления признака «краевого усиления» в увеличенных некальцинированных лимфатических узлах при дифференциальной диагностике внутригрудной лимфаденопатии.
- Решение о проведении внутривенного контрастирования принимает врач рентгенолог, обосновывая это решение в протоколе исследования.

**В заключении по результатам проведенного КТ исследования указывается:**

- наличие кальцинированных лимфатических узлов и их точная локализация в средостении или корнях легкого;
- наличие увеличенных лимфатических узлов и их точная локализация;
- характеристика увеличенных лимфатических узлов: размеры, количество, контуры, слияние в конгломераты, состояние жировой клетчатки средостения, состояние прилежащей легочной ткани;
- состояние трахеи и бронхов;
- другие возможные изменения в средостении и в корнях легких.

**4.2.6. Если диагноз не ясен, проводятся дополнительные методы исследования (ДМИ):**

**4.2.6.1. По показаниям Квантифероновый тест (in vitro) (степень доказательности В).**

**4.2.6.2. УЗИ органов брюшной полости и почек.**

**4.2.6.3. УЗИ периферических лимфатических узлов (по показаниям).**

**4.2.6.4. При выявлении каких-либо изменений при данном обследовании, при высокой и гиперергической чувствительности к туберкулину и диаскин-тесту ребенка необходимо проконсультироваться у специалистов по внелегочному туберкулезу (уролог, гинеколог и др.).**

**4.2.6.5. При невозможности доказательной интерпретации результатов рентгенологического обследования, при положительных реакциях на аллерген туберкулезный рекомбинантный показано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки.**

**4.2.6.6. При выявлении изменений в общем анализе мочи проводится исследование мочи на МБТ методом бактериоскопии, постановки ПЦР, посева.**

**4.2.6.7. Анализ крови на иммунный статус.**

**4.2.6.8. Перспективным направлением является исследование предрасположенности к туберкулезу по результатам генетической карты пациента.**

При отсутствии признаков функциональных нарушений (связанных с туберкулезной инфекцией) со стороны каких либо органов и систем, локальных изменений специфического характера (туберкулеза) на фоне

положительных иммунологических тестов фтизиатром дается заключение ребенку: Инфицирование МБТ (латентная туберкулезная инфекция).

## **5. Превентивное лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией.**

**5.1. Цель превентивного лечения (превентивной химиотерапии) при ЛТИ** - вторичная профилактика заболевания туберкулезом. Важным является сбалансированное полноценное питание с достаточным содержанием в пище белка и витаминов, нормализация режима учебы, труда и отдыха, отказ от вредных привычек. Необходимо проведение санации всех хронических очагов инфекции под наблюдением соответствующих специалистов (ЛОР-врач, стоматолог, дерматолог, гастроэнтеролог и т.д.). Важным моментом для врача является прогнозирование степени риска развития локального туберкулеза у ребенка при ЛТИ с целью определения объема необходимых профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Показаниями для назначения превентивного лечения являются:

- положительные и сомнительные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный,
- положительные реакции на квантифероновый тест,
- наличие контакта с больными туберкулезом
- высокий риск развития туберкулеза (иммунодефицитные состояния, лечение препаратами, вызывающими иммуносупрессию)

## **5.2. Принципы превентивного лечения при ЛТИ.**

5.2.1. Прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) строго под контролем медицинского работника в условиях:

- туберкулезного санатория, специализированного детского сада;
- стационара круглосуточного пребывания (детское отделение);
- стационара дневного пребывания;
- амбулаторного лечения (при изоляции источника заражения) с привлечением лечебно-профилактического учреждения общей лечебной сети (близость от места проживания, фельдшерско-акушерского пункта (ФАП).

5.2.2. Повышение приверженности родителей (законных представителей) к проведению профилактического лечения:

- проведение бесед с родителями;
- приглашение родителей на ВК противотуберкулезного учреждения при высоком риске заболевания туберкулезом и низкой приверженности к лечению.

5.2.3. Интермиттирующий метод приема ПТП только при плохой их переносимости. Рифампицин интермиттирующим методом не назначают.

**5.3. Препараты для лечения ЛТИ (степень доказательности В).** Назначаются противотуберкулезные препараты длительностью от 3 до 6 месяцев (превентивная химиотерапия).

Главным критерием эффективности превентивной химиотерапии является отсутствие заболевания туберкулезом в дальнейшем.

**Противотуберкулезные препараты, используемые для лечения ЛТИ:**

Препарат	Суточные дозы препаратов мг/кг массы тела	Максимальные суточные дозы препаратов мг	Побочные реакции
Изониазид	10	600	Периферическая нейропатия Токсический гепатит
Пиразинамид	20-30	1500	Токсический гепатит
Этамбутол	15-20	1600	Неврит зрительного нерва
Рифампицин	8-10	450	Токсический гепатит

Принятые обозначения ПТП: H-изониазид, E-этамбутол, Z-пиразинамид, R-рифампицин.

При выборе препаратов для проведения превентивной химиотерапии необходимо учитывать возрастные и медицинские противопоказания для того или иного препарата:

- производные изоникотиновой кислоты (изониазид, метаизид) противопоказаны при судорожных состояниях, в частности эпилепсии; с осторожностью необходимо назначать при заболеваниях печени, после перенесенного гепатита;
- этамбутол (возрастные ограничения); противопоказан при диабетической ретинопатии, неврите зрительного нерва;
- пиразинамид противопоказан при подагре, с осторожностью необходимо назначать при заболеваниях печени, перенесенном гепатите, метаболической нефропатии – уратурии;
- рифампицин противопоказан при активном гепатите.

При появлении побочных реакций, препарат отменяется на 5-7 дней, проводится симптоматическая коррекция побочных реакций. В случае появления побочных реакций после возобновления лечения, препарат, вызвавший эти побочные явления, заменяется другим противотуберкулезным

препаратом основного ряда. Этамбутол назначают при возможности определения полей зрения при осмотре ребенка окулистом.

При развитии неустранимых побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов превентивная химиотерапия далее не проводится.

#### 5.4. Препараты для профилактики и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

- пиридоксин (витамин В6) назначают в возрастной дозировке на всем протяжении превентивного лечения
- гепатопротекторы назначают в возрастной дозировке курсами или на всем протяжении превентивного лечения (карсил, Лив.52, урсодезоксихолевая кислота- препарат урсосан, др.)
- антигастаминные препараты

#### 5.5. Режимы превентивного лечения.

Режимы превентивной химиотерапии ЛТИ назначаются в зависимости от факторов риска развития туберкулеза и результатов реакции на диаскинтест (степень доказательности В).

**Режимы превентивной химиотерапии по результатам ДСТ с учетом факторов риска развития туберкулеза для VI ГДУ.**

Факторы риска	режим	Реакция на пробу с Диаскинтестом	ПТП	Длительность лечения (в мес.)
Отсутствуют	0А	Положительная (слабо выраженная и умеренно выраженная)	HZ/E/R*	3 мес.
Два и более	0А	Сомнительная (гиперемия 5 мм и более)	HZ/E /R*	3 мес.
Два и более	0Б	Положительная (умеренно выраженная)	HZ/E/ R*	6 мес.
независимо от факторов риска	0Б	Положительная (выраженная и гиперергическая)	HZ/E/ R*	6 мес.
Отсутствие факторов риска		Сомнительная Отрицательная	Не назначаются (наблюдение)	

Сокращения: Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пипразинамид, E – этамбутол

\* Рифампицин назначается по решению врача в условиях туберкулезного стационара или противотуберкулезного санатория

Преимущественно назначают *двухкомпонентные режимы* превентивного лечения в сочетании изониазида с этамбутолом, изониазида с пипразинамидом, изониазида с рифампицином; сочетание рифампицина с пипразинамидом нежелательно из-за более высокого риска гепатотоксичности (степень доказательности В).

В исключительных случаях возможна *монотерапия* изониазидом не менее 6 месяцев.

**Нулевой А (0А) режим** – назначают 2 противотуберкулезных препарата на 3 месяца (90 доз).

**Нулевой Б (0Б) режим** – назначают 2 противотуберкулезных препарата на 6 месяцев (180 доз).

### **5.6. Организация превентивного лечения.**

- Превентивное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который обеспечивает правильность и эффективность лечения.
- При наличии контакта с больным туберкулёзом обязательным условием проведения профилактического лечения является изоляция пациента от источника инфекции.
- Организационную форму проведения лечения определяют с учетом эпидемической опасности очага инфекции, материально-бытовых условий жизни ребенка и его психологических особенностей, степени социальной адаптации и местных условий, выбранного режима профилактического лечения.
- Превентивное лечение проводится однократно, решение о каждом последующем курсе принимается ВК.

#### **Перед назначением превентивного лечения необходимо:**

Провести комплексное обследование, включающее клинические, рентгенологические, лабораторные, микробиологические и другие методы для исключения локальной формы туберкулеза любой локализации.

**В процессе лечения** необходимы контрольные обследования с целью определения эффективности превентивного лечения и мониторинга переносимости препаратов.

Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи 1 раз в месяц, по показаниям – чаще;
- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови ежемесячно при включении в схему лечения рифампицина или пипразинамида;
- кожная проба с диаскинтестом по окончании курса лечения и далее 1 раз в 6 месяцев до снятия с учета,
- рентгенологическое исследование 1 раз в 6 месяцев, по показаниям – чаще.
- контроль динамики сопутствующих заболеваний и коррекция побочных эффектов превентивной химиотерапии.

## 5.7. Проведение превентивного лечения в особых условиях

### 5.7.1. ВИЧ-инфекция

Общие принципы проведения превентивной химиотерапии у детей, больных ВИЧ-инфекцией, такие же, как и у детей без ВИЧ-инфекции.

Противотуберкулезные препараты с профилактической целью назначает врач фтизиатр, консультируясь с инфекционистом по вопросам ВИЧ-инфекции.

*Критерии выбора ПТП:*

- высокая эффективность;
- безопасность;
- переносимость препаратов;
- совместимость с антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции;

Основные препараты, рекомендуемые для лечения: изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол.

Схемы назначения ПТП: один (монотерапия только изониазидом) или 2 препарата в комбинации; длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять не менее 12 недель и до 6 и более месяцев. При глубоком поражении иммунной системы курс превентивной химиотерапии может быть отменен только при эффекте от антиретровирусной терапии (снижение вирусной нагрузки) и подъема уровня CD4-Т-лимфоцитов выше критериев выраженного иммунодефицита (см. таблицу1).

Основным препаратом для проведения превентивного лечения должен быть изониазид, возможно его сочетание с пиразинамидом, этамбутолом, реже с рифампицином. В случаях, когда нежелательно сочетание с любым из этих препаратов, возможна монотерапия изониазидом в течение 6 месяцев. При неудовлетворительной переносимости изониазида возможна замена препарата на аналог, либо на другой противотуберкулезный препарат (только в сочетании).

Рифампицин может быть включен в схему лечения при невозможности назначения пиразинамида и этамбутола и отсутствии приема антиретровирусных препаратов из группы ингибиторов протеазы.

Ограничения для применения рифампицина:

- гепатотоксичность препарата,
- неудовлетворительное сочетание с антиретровирусной терапией (АРВТ),
- анемия, гранулоцитопения у ребенка.

## **Режимы превентивного лечения**

- *При отсутствии иммунодефицита на ранних стадиях* – превентивная химиотерапия проводится по общим правилам.

Длительность превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции в сочетании с ВИЧ-инфекцией при сомнительной и положительной реакции на пробу с диаскинтестом должна составлять не менее 6 месяцев двумя противотуберкулезными препаратами.

При выявлении «виража» туберкулиновых проб (ранний период первичной туберкулезной инфекции), отсутствии дополнительных факторов риска и отрицательной реакции на диаскинтест превентивное лечение проводится двумя препаратами в течение 3 месяцев или одним изониазидом в течение 6 месяцев;

При появлении сомнительной или положительной реакции на диаскинтест через 3 месяца необходим КТ контроль органов грудной клетки и при отсутствии локального туберкулеза лечение необходимо продлить до 6-ти месяцев 2-мя противотуберкулезными препаратами;

Далее контроль и иммунологических проб (Манту и диаскинтест) и КТ органов грудной клетки - не реже 1 раза в 6 мес. Если при повторных исследованиях сохраняются положительные результаты проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или на высвобождение ИФН-γ, то необходимо рассмотреть вопрос о внеочередном КТ-исследовании, исключении внелегочных форм туберкулеза и повторном курсе превентивного лечения (**степень доказательности В**).

- *При наличии иммунодефицита: превентивное лечение должно быть индивидуальным.*

При умеренном иммунодефиците при возможно отрицательных кожных пробах Манту и ДИАСКИНТЕСТ®, при наличии 2-х и более дополнительных факторов риска (ранее документировано инфицирование МБТ, контакт с больным туберкулезом, другие) превентивное лечение назначается двумя ПТП: изониазид в сочетании с пипразинамидом или этамбутолом в течение 3- 6 месяцев (по решению врача фтизиатра совместно с инфекционистом в зависимости от степени риска развития туберкулеза) (**степень доказательности В**);

При выраженном и тяжелом иммунодефиците, независимо от результатов туберкулиновых проб и Диаскинтеста (как правило, пробы отрицательные) при наличии дополнительных факторов риска (ранее инфицирование МБТ, контакт с больным туберкулезом, другие) превентивное лечение назначается двумя ПТП: изониазид в сочетании с

пиразинамидом или этамбутолом до подъема уровня CD4 выше критериев выраженного иммунодефицита, но не менее 6 месяцев (**степень доказательности В**);

- контроль иммунного статуса проводится 1 раз в 3 месяца, по показаниям чаще;
- рентгенологический контроль:
- обзорная рентгенограмма грудной клетки – 1 раз в 6 месяцев, по показаниям – чаще.
- КТ органов грудной клетки через 6 месяцев, затем 1 раз в 2 года, по показаниям – чаще.
- наблюдение у фтизиатра не менее 2-х лет (при отсутствии заболевания)

Решение о назначении повторных курсов превентивной химиотерапии принимают совместно с врачом-инфекционистом индивидуально по каждому ребенку в зависимости от сохранения факторов риска заболевания туберкулезом, состояния иммунной системы.

Классификация ВИЧ-инфекции у детей: иммунологические стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с числом и долей лимфоцитов CD4 у детей разного возраста. (Пересмотренная классификация, CDC. 1994)

Иммунные категории	Возрастные значения CD4 - лимфоцитов			
	<12 месяцев	≥ 1 года < 3 лет	≥3 лет < 5 лет	≥ 5 лет
	(% CD4)			(абс. количество в мкл или %CD4)
1.Отсутствие иммунодефицита	> 35	> 30	> 25	> 500
2. Умеренный иммунодефицит	30 - 35	25 - 30	20 - 25	350- 499
3.Выраженный иммунодефицит	25 - 29	20 - 24	15 - 19	200- 349
4.Тяжелый иммунодефицит	< 25	< 20	< 15	< 200 или < 15%

### 5.7.2. Лечение ингибиторами фактора некроза опухоли - альфа (ФНО-α)

Перед назначением врачом-ревматологом и в ходе лечения **ФНО-α**, проводят скрининг туберкулезной инфекции в соответствии с общими положениями.

Для исключения локальной формы туберкулёза лицам с ЛТИ проводится КТ органов грудной клетки. При выявлении активного локального туберкулеза лечение **ФНО-α** назначается после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза.

При впервые выявленных посттуберкулезных изменений у лиц, спонтанно излечившихся перед назначением **ФНО-α** начинают противорецидивное



лечение противотуберкулезными препаратами и не ранее, чем через 4 недели присоединяют лечение **ФНО- $\alpha$**  (по решению фтизиатра в зависимости от активности клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений специфического процесса)

Целью профилактического лечения противотуберкулезными препаратами в этой группе риска детей по заболеванию туберкулезом является предотвращение развития активного туберкулеза при наличии латентной туберкулезной инфекции и дополнительных факторов риска развития туберкулеза (см. выше).

**Показания для проведения профилактического лечения больным, получающим ФНО- $\alpha$ :**

- ЛТИ (положительная или сомнительная проба Манту с 2ТЕ) при условии, что ранее профилактическое лечение не проводилось или проводилось 2 и более года назад;
- ЛТИ при положительной реакции с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или пробой на высвобождение ИФН- $\gamma$ ), не зависимо от ранее проведенной превентивной химиотерапии;
- наличие *посттуберкулезных изменений* у перенесших туберкулез и клинически излечившихся в ходе комплексного лечения или указаний о перенесенном в прошлом активном туберкулезе любой локализации независимо от проведенного ранее противотуберкулезного лечения;
- наличие контакта с больным туберкулезом.

Превентивное лечение проводится однократно, в последующем – по показаниям по решению ВК.

**5.7.3. Очаги инфекции с МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (устойчивость к сочетанию H, R)**

- Превентивное лечение детей из очагов инфекции при наличии у источника туберкулеза с МЛУ МБТ проводится по общим принципам для детей из очагов (IV ГДУ).
- Основные препараты, рекомендуемые для превентивного лечения: изониазид, пиразинамид, этамбутол.
- Некоторые особенности превентивного лечения:
  - при условии назначения изониазида доза препарата увеличивается до 15-20мг/кг массы тела в сутки (не более 0,6);
  - профилактическое лечение проводится при условии изоляции из очага (или изоляция больного) под контролем медицинских работников;
  - исключается лечение одним ПТП;

- клинический, иммунологический (проба Манту, диаскинтест), рентгенологический мониторинг проводится не реже 1 раза в 6 месяцев (по показаниям чаще);

• Препараты резервного ряда для превентивного лечения назначать не рекомендуется.

## 5.8. Мониторинг превентивного лечения в VI ГДУ

### 5.8.1. Мониторинг превентивного лечения в VI группе диспансерного учета при отрицательном результате диаскинтеста (при взятии на диспансерный учет):

Диаскинтест	Профилактическое лечение	диаскинтест в динамике	наблюдение за пациентами в соответствии с результатами диаскинтеста в динамике
Отрицательный	Не проводится	Сохраняется отрицательным	Контроль диаскинтеста через 3, 6 и 12 месяцев. Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев.
		Становится сомнительным или положительным	Проводится полное рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограммы через проекции корней легких 3 среза или <b>(предпочтительно)</b> КТ органов грудной клетки: 1. При выявлении локального туберкулезного процесса перевод в I или VIБ группы диспансерного учета. 2. При отсутствии локальных изменений: а) группа диспансерного учета остается прежней; б) общий срок наблюдения в группе может быть продлен до 15-24 мес. с контрольным обследованием ДСТ не реже 1 раза в 6 мес. и при снятии с учета; в) режим превентивной химиотерапии назначается с учетом результата ДСТ (см. ниже).

### 5.8.2. Мониторинг превентивного лечения в VI группе диспансерного учета при сомнительном результате диаскинтеста (при взятии на диспансерный учет или появлении после отрицательного):

диаскинтест	Профилактическое лечение	диаскинтест в динамике	Дальнейшее наблюдение за пациентами в соответствии с результатами пробы с диаскинтестом, проводимого в динамике
Сомнительный	Режим 0А при наличии дополнительных факторов риска	Становится отрицательным	Контроль Диаскинтестом через 3,6,12 месяцев Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев без контрольного рентгенологического обследования.
		Остается сомнительным	Группа диспансерного учета прежняя. Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев после контрольного рентгенологического обследования (предпочтительна КТ).
		Становится положительным	Проводится полное рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограммы через проекции

			<p>корней легких 3 среза или КТ органов грудной клетки):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. При выявлении локального туберкулезного процесса перевод в I или VIБ группы диспансерного учета.</li> <li>2. При отсутствии локальных изменений: <ol style="list-style-type: none"> <li>а) группа диспансерного учета остается прежней;</li> <li>б) общий срок наблюдения в группе может быть продлен до 15-24 мес. с контрольным обследованием не реже 1 раза в 6 мес. и при снятии с учета;</li> <li>в) показано продление курса превентивной химиотерапии по ОБ режиму.</li> </ol> </li> </ol>
--	--	--	--

**5.8.3. Мониторинг превентивного лечения в VI группе диспансерного учета при положительном результате диаскинтеста (при взятии на диспансерный учет или появлении после отрицательного):**

диаскин тест	Профил активес кое лечение	диаскинтест в динамике	Дальнейшее наблюдение за пациентом в соответствии с результатами диаскинтеста в динамике
Положит ельный	Режим ОБ	Становится сомнительным или отрицательны м	Контроль диаскинтеста через 6, 12 месяцев Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев после контрольного рентгенологического обследования
		Остается без изменений	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Контроль диаскинтеста каждые 6 месяцев</li> <li>2.При сохранении выраженной реакции на диаскинтест или ее нарастании через 6 месяцев повторить КТ органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов</li> <li>3.При подозрении на локальный туберкулез (легочный, внелегочный) дальнейшее обследование проводится в условиях туберкулезного стационара.</li> <li>4.При выявлении локального туберкулезного процесса перевод в I группу диспансерного учета.</li> <li>5.При исключении локального туберкулеза наблюдение по VI группе может быть продлено до 15-24 мес.</li> <li>5.Контрольное рентгенологическое обследование не реже 1 раза в 6 мес. и при снятии с учета (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограммы через проекции корней легких 3 среза или (предпочтительно) КТ органов грудной клетки).</li> <li>6. По решению ВК возможно назначение повторного курса превентивного лечения.</li> </ol>

**6. Диспансерное наблюдение.**

При отсутствии данных за туберкулез ребенок наблюдается у фтизиатра в VIA группе диспансерного учета по поводу ЛТИ. Длительность

наблюдения зависит от наличия факторов риска и динамики иммунологических тестов на фоне профилактических мероприятий. Обычно ребенок с ЛТИ наблюдается у фтизиатра в течение одного года, но срок диспансерного учета может быть продлен до 24 месяцев. На фоне проведения превентивного лечения проводится мониторинг клинический (общий анализ крови и мочи, анализа крови на АлАТ 1 раз в месяц), иммунологический (по окончании лечения проводятся иммунологические кожные пробы). Если чувствительность к тестам сохраняется на прежнем уровне или нарастает, повторяется рентгенологическое обследование.

Перед снятием с диспансерного учета ребенку вновь проводится обследование: общие анализы крови и мочи, проба Манту, проба с диаскинтестом, обзорный снимок грудной клетки (при необходимости КТ).

**7. Профилактика.** Заключается в проведении комплекса мероприятий, способствующих предупреждению инфицирования МБТ и возникновению новых случаев туберкулеза.

- вакцинация против туберкулеза в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.
- своевременное обследование близкого окружения ребенка на туберкулез: перед выпиской из родильного дома, в дальнейшем не реже 1 раза в два года.
- в случае выявления больных туберкулезом необходима изоляция ребенка из очага инфекции.
- проведение текущей и заключительной дезинфекции в очаге.