

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Е.И. Никишова, П.И. Елисеев, А.О. Марьяндышев

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебное пособие

Архангельск
2022

УДК 616-002.5
ББК 55.4
Н 30

Авторы:

Е.И. Никишова, д.м.н., профессор кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России;

П.И. Елисеев, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ АО АКПТД, доцент кафедры физиопульмонологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России;

А.О. Марьяндышев, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России

Рецензенты:

И.А. Турабов, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России;

П.А. Смирнова, врач-фтизиатр, заведующая диспансерным отделением ГБУЗ АО АКПТД

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Северного государственного медицинского университета

Никишова Е.И.

Н 30 Диагностика и профилактическое лечение латентной туберкулезной инфекции: учебное пособие / Е.И. Никишова, П.И. Елисеев, А.О. Марьяндышев. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2022. – 120 с.

ISBN 978-5-91702-459-2

В учебном пособии изложены актуальная информация о формировании адаптивных иммунных ответов, специфичных для туберкулеза, и современные представления о латентной туберкулезной инфекции. Подробно рассмотрены сравнительные характеристики различных методов выявления латентного туберкулеза и схемы профилактического лечения, а также вопросы оценки эффективности мероприятий по диагностике и превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции.

Пособие предназначено для обучающихся по образовательным программам 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 32.05.01 «Медико-профилактическое дело», 30.05.01 «Медицинская биохимия», изучающих дисциплину «Фтизиатрия».

УДК 616-002.5
ББК 55.4

ISBN 978-5-91702-459-2

© Никишова Е.И., Елисеев П.И.,
Марьяндышев А.О., 2022
© Северный государственный
медицинский университет, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Латентный туберкулез и целевые группы населения для проведения профилактического лечения	7
1.1. Латентная туберкулезная инфекция	7
1.2. Формирование целевых групп риска для проведения профилактического лечения латентного туберкулеза.....	13
Глава 2. Обследование целевых групп населения перед назначением превентивной химиотерапии	17
2.1. Исключение активного туберкулезного процесса.....	17
2.2. Тестирование на латентную туберкулезную инфекцию	18
2.2.1. Туберкулиновая кожная проба	19
2.2.2. Тесты, основанные на анализе высвобождения интерферона-гамма	28
2.2.3. Организация выявления латентной туберкулезной инфекции в Российской Федерации	39
Глава 3. Профилактическое лечение латентного туберкулеза ...	47
3.1. Режимы профилактического лечения латентного туберкулеза ..	47
3.2. Дозирование противотуберкулезных препаратов для превентивной химиотерапии туберкулеза	57
3.3. Профилактическое лечение туберкулеза в отдельных группах ...	59
3.4. Ведение пациентов с неблагоприятными побочными реакциями противотуберкулезных препаратов, применяемых для превентивной химиотерапии	62
3.5. Лекарственные взаимодействия	75
3.6. Соблюдение режима профилактического лечения туберкулеза ...	79
3.7. Частые вопросы, касающиеся профилактического лечения латентного туберкулеза	90
Глава 4. Система мониторинга и оценки эффективности профилактического лечения туберкулеза.....	94
Список литературы	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВС – абакавир
АЗТ – зидовудин
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АРВТ – антиретровирусная терапия
АРВП – антиретровирусные препараты
АСТ – аспаратаминотрансфераза
БОМЖ – лицо без определенного места жительства
БЦЖ (от фр. *Bacillus Calmette–Guérin*, BCG) – противотуберкулезная вакцина Кальметта-Герена
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГЧЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
ИИ – ингибиторы интегразы
ИП – ингибиторы протеазы
ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ-туберкулез – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ – нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ППД (англ. – *purified protein derivative*, PPD) – очищенное белковое производное
Р – рифапентин
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5 типа
УДФ – ГТ – уридиндифосфат глюконозилтрансфераза
СFP-10 – (от англ. *culture filtrate protein 10*) – специфический белок (антиген) микобактерии туберкулеза
DLG – долутегравир
EFV – эфавиренз
ESAT-6 (от англ. *early secretory antigenic target-6*) – специфический белок (антиген) микобактерии туберкулеза
FNO- α – фактор некроза опухоли альфа, ФНО-альфа
FTC – эмтрицитабин

IFN- γ – интерферон-гамма, ИНФ-гамма

IGRA (от англ. Interferon Gamma Release Assays) – анализ высвобождения гамма-интерферона

H – изониазид

1 H+P – один месяц приема изониазида плюс рифапентина ежедневно

3 H+P – три месяца приема высокой дозы изониазида плюс рифапентина еженедельно

3 H+R – три месяца приема изониазида плюс рифампицина ежедневно

6 H – шесть месяцев приема изониазида ежедневно

9 H – девять месяцев приема изониазида ежедневно

Lfx – левофлоксацин

MFx – моксифлоксацин

MHC (от англ. major histocompatibility complex, MHC) – главный комплекс гистосовместимости

NVP – невирапин

PBMCs (от англ. peripheral blood mononuclear cells) – мононуклеарные клетки периферической крови

R – рифампицин

4 R – четыре месяца приема рифампицина ежедневно

RA L – ралтеграфир

Rb – рифабутин

RR (от англ. relative risk) – относительный риск

TDF/TAF – тенофовир

ЗТС – ламивудин

ВВЕДЕНИЕ

Стратегии борьбы с туберкулезом, разработанные и реализованные в предыдущие годы, были направлены в том числе на уменьшение инфицирования людей микобактериями и соответственно на уменьшение пула лиц с латентной формой заболевания. Основные мероприятия, позволившие достигнуть указанной цели, — это ускоренная диагностика и эффективная химиотерапия пациентов, являющихся источниками распространения туберкулезной инфекции. Принятие в 2014 году новой глобальной стратегии по ликвидации туберкулеза [9] потребовало дополнительных мер, в частности проведения профилактического лечения тем лицам, у которых с высокой долей вероятности латентная туберкулезная инфекция может перейти в активную форму заболевания.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время около 25 % населения в мире инфицированы микобактериями туберкулеза [47]. Установлено, что у 5–10 % лиц с латентной туберкулезной инфекцией в течение жизни развивается активный туберкулез. Исследования, проведенные в территориях с высокой и низкой распространенностью туберкулеза, показывают, что в 97 % случаев заболевание возникает в течение первых двух лет после контакта с эпидемически опасным больным. Риск возникновения активной формы заболевания после заражения зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунологический статус [24, 27, 37].

Профилактическое лечение уменьшает риск перехода от латентной туберкулезной инфекции к активному заболеванию на 60–90 %, и именно поэтому превентивная химиотерапия стала одним из основных мероприятий глобальной стратегии «Ликвидировать туберкулез», что было подчеркнуто на совещании высокого уровня ООН по туберкулезу в 2018 году [16].

ГЛАВА 1. ЛАТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ЦЕЛЕВЫЕ ГРУППЫ НАСЕЛЕНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

1.1. Латентная туберкулезная инфекция

Прежде чем перейти к обсуждению вопросов диагностики латентного туберкулеза и организации профилактического лечения, рассмотрим **патогенез туберкулезной инфекции и формирование адаптивных иммунных ответов, специфичных для туберкулеза.**

В научных публикациях еще в 1930-х годах сообщалось, что показатели инфицирования микобактериями детского населения можно использовать для прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу в последующие периоды. Одной из гипотез, объясняющих это наблюдение, является скрытая (латентная) инфекция, которая активируется через годы после заражения [12].

В других исследованиях было продемонстрировано, что часть изменений в тканях организма человека, вызванных первичным инфицированием микобактериями туберкулеза (МБТ), со временем может стать стерильной, то есть не содержать возбудителя, а возникновение заболевания вызвано повторным заражением [20]. При этом было высказано предположение, что первичная инфекция воздействует на иммунную систему таким образом, что при повторном инфицировании она реагирует с более выраженной реакцией гиперчувствительности, вызывающей разрушение тканей [76].

То, что оба пути развития активного туберкулеза актуальны, в настоящее время неоспоримо, но степень, в которой каждый из них реализуется в конкретной ситуации, остается предметом изучения.

Очевидно, что проявления активного туберкулеза возникают после неопределенного инкубационного периода (дни, месяцы, годы) микобактерий в организме человека. При этом латентная (скрытая) туберкулезная инфекция состоит из небольшой популяции микобактерий, количество которых является недостаточным для развития клинической и/или рентгенологической семиотики заболевания.

Такое латентное (скрытое) состояние инфекции будет сохраняться до тех пор, пока ряд патологических изменений в иммунологической реакции организма человека не «позволит» МБТ начать размножаться с более высокой скоростью и достигать такого количества, при котором появляются признаки активного туберкулеза [97]. Схема формирования адаптивных иммунных ответов, специфичных для туберкулеза, и развития заболевания представлена на рис. 1

Напомним, что основным путем распространения туберкулезной инфекции является воздушно-капельный. В результате контакта с инфекционно опасным больным туберкулезом микобактерии сначала попадают в верхние дыхательные пути человека, затем достигают отдаленных сегментов бронхоальвеолярного дерева, преимущественно в нижних долях легких.

Возбудители туберкулеза не выделяют эндо- и экзотоксинов, поэтому присутствие в тканях небольшого количества микобактерий проявляется не сразу. Кроме того, МБТ находятся вне клеток, размножаются медленно, и ткани некоторое время сохраняют нормальную структуру. Такое состояние называется **латентным микробизмом**. Поскольку микобактерии продолжают размножаться, а иммунитет ещё не сформировался, популяция возбудителя туберкулеза постепенно увеличивается.

При увеличении популяции микобактерий в альвеолах они могут бронхогенным путем распространяться и на другие отделы легкого, чаще всего достигая верхушек. В дальнейшем, в результате лимфогематогенного распространения (эпизод **облигатной микобактериемии**) МБТ могут оказаться в любом органе, где они проникают в эпителиальные клетки, фибробласты, адипоциты, или поглощаются местными тканевыми макрофагами [45, 65].

В начальной стадии в легких в месте локализации инфекции накапливаются нейтрофилы, которые не обладают достаточным бактерицидным действием в отношении микобактерий. При «встрече» возбудителя заболевания с альвеолярными макрофагами фагоцитоз остается незавершенным, поскольку эти клетки иммунной системы еще не обладают необходимыми эффекторными функциями для уничтожения микобактерий.

При этом на поверхности погибших нейтрофилов и разрушенных

макрофагов сохраняются **антигены МБТ**, которые «захватываются» альвеолярными антигенпрезентирующими **дендритными клетками**, мигрирующими в региональные (внутригрудные) лимфатические узлы.

В лимфатических узлах антигены МБТ распознаются Т-лимфоцитами CD8⁺ класса I МНС (от англ. major histocompatibility complex, МНС – главного комплекса гистосовместимости) и Т-лимфоцитами CD4⁺ класса II МНС.

Стимулированные Т-лимфоциты CD4⁺ дифференцируются в Т-хелперы (Th1), секретирующие интерферон-гамма (IFN-γ), а Т-лимфоциты CD8⁺ – в цитотоксические клетки (Tc1), кроме того, в гранулах CD8⁺ Т-лимфоцитов накапливаются такие молекулы, как гранзимы и гранулизин, обладающие бактерицидным эффектом [23].

Недавние исследования показали, что в координацию и уравнивание клеточного иммунного ответа при туберкулезе вовлечены и Т-лимфоциты Th17, которые секретируют интерлейкин (ИЛ) -17, ИЛ-21 и ИЛ-22, и регуляторные Т-лимфоциты (Treg), секретирующие ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста-β [52, 53].

Все вышеперечисленные специфичные для микобактерий туберкулеза эффекторные клетки и цитокины поступают в кровь и достигают места первоначального внедрения возбудителя туберкулеза в легочной ткани.

Постепенное увеличение популяции МБТ приводит к образованию большого количества антигенов микобактерий и вызывает воспалительную реакцию, что «привлекает» клетки иммунной системы, в том числе Т- и В-лимфоциты.

Присутствие антигенстимулированных Th1 в месте имплантации МБТ приводит к тому, что мононуклеарные клетки организуются специфическим образом, создавая **гранулемы**, в которых макрофаги, **содержащие микобактерии, морфологически дифференцируются в «эпителиоидные клетки»**, окружены лимфоцитами [34].

Это, в свою очередь, обеспечивает эффективную **активацию макрофагов**, в основном посредством **интерферона гамма (IFN-γ) и бактерицидных молекул** (активных форм кислорода и азота, которые «доставляются» к сливающейся фаголизосоме). Цитотоксические клетки Tc1 «доставляют» **гранулизин и другие бактерицид-**

ные молекулы перфорин-зависимым образом к макрофагам. Такой ответ Т-лимфоцитов приводит к замедлению роста популяции и гибели части МБТ

В зависимости от количества микобактерий, находящихся в зоне поражения, и степени выраженности клеточных иммунных ответов, антибактериальный защитный ответ может привести к разрушению макрофагов и вызывать некроз центральной части гранулемы.

Одновременно возникающий противовоспалительный ответ Т-лимфоцитов Th2 с секрецией ИЛ-4 и ИЛ-13 может противодействовать бактерицидному эффекту внутри макрофагов и также привести к образованию казеозного некроза в центре гранулемы [76].

Плотная некротическая масса лишена кислорода и со временем может стать склеротической и даже кальцинированной, что обычно приводит к локализации или гибели МБТ.

Таким образом, хорошо организованные гранулемы полностью зависят от эффекторного ответа Th1 и опосредуют ограничение роста МБТ либо внутри IFN- γ -активированных макрофагов, либо в неблагоприятных условиях казеозного некроза (см. рис. 1).

В соответствии с современной теорией гранулемы являются динамическими образованиями, в которых часть клеток погибает, удаляются их «обломки», появляются новые клетки.

В ситуациях, когда прекращается или значительно замедляется проникновение новых клеток (например, при блокировании экспрессии молекул адгезии или воспалительных каскадов хемокинов при введении ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), гранулематозная структура разрушается, что приводит к распространению ее содержимого.

Предполагается, что в туберкулезной гранулеме существует равновесие активно делящихся микобактерий и микобактерий, адаптированных к стрессовым условиям в активированных или «пенистых» макрофагах (из-за избытка липидов иммунные клетки становятся менее подвижными, и в таком виде их называют «пенистыми» клетками), которые полностью не разрушают МБТ, но предотвращают их рост. Таким образом, МБТ переходит в состояние невоспроизводящейся персистенции [39].

В-лимфоциты дифференцируются в клетки, секретирующие

антитела, специфичные для МБТ, однако роль гуморального иммунитета при туберкулезе не установлена. Доказательства того, что В-лимфоциты и специфические антитела к МБТ могут опосредовать защиту от внеклеточно расположенных МБТ, вызывают большие споры до настоящего времени.

Поскольку клинически очевидная активность заболевания отсутствует, эта стадия инфекции была названа «латентной».

Микобактерии сдерживаются, но остаются жизнеспособными и готовы к «реанимации», то есть неконтролируемой репликации в условиях ослабленного клеточного иммунитета.

Насколько долго МБТ сохраняют жизнеспособности внутри и за пределами гранулем, является предметом дискуссий на протяжении десятилетий. В ряде исследований были выявлены жизнеспособные МБТ в большинстве фиброзных и казеозных поражений в верхних отделах легких, другие исследования показали, что до 50 % некротических поражений и 85 % кальцинированных поражений были стерильными [21].

Наиболее вероятно, что время от времени возникают небольшие очаги «реанимации», что приводит к долгосрочному сохранению МБТ, но также возможно, что отдельные микобактерии могут оставаться в действительно «спящем» состоянии в течение десятилетий.

Чем больше жизнеспособная популяция МБТ и размер специфического поражения, тем более вероятна постоянная антиген-специфическая повторная стимуляция пула Т-лимфоцитов памяти/эффекторных Т-лимфоцитов. И наоборот, чем меньше популяция МБТ, чем меньше по размеру изменения, тем более вероятно, что «память» клеток Th1 будет снижаться [23].

Т-клеточный иммунитет может ослабевать по разным причинам, в том числе при приобретенном иммунодефиците, что может привести к возобновлению роста популяции МБТ. При увеличении популяции микобактерий Т-лимфоциты «сталкиваются» с повышенной антигенной нагрузкой, которая, в свою очередь, вызывает иммунный ответ с выделением большого количества провоспалительных цитокинов и образованием некротических и полостных поражений.

Следует отметить, что иммунитет, возникающий после первичного заражения, ограничен и не обеспечивает эффективной защиты от повторного инфицирования МБТ.

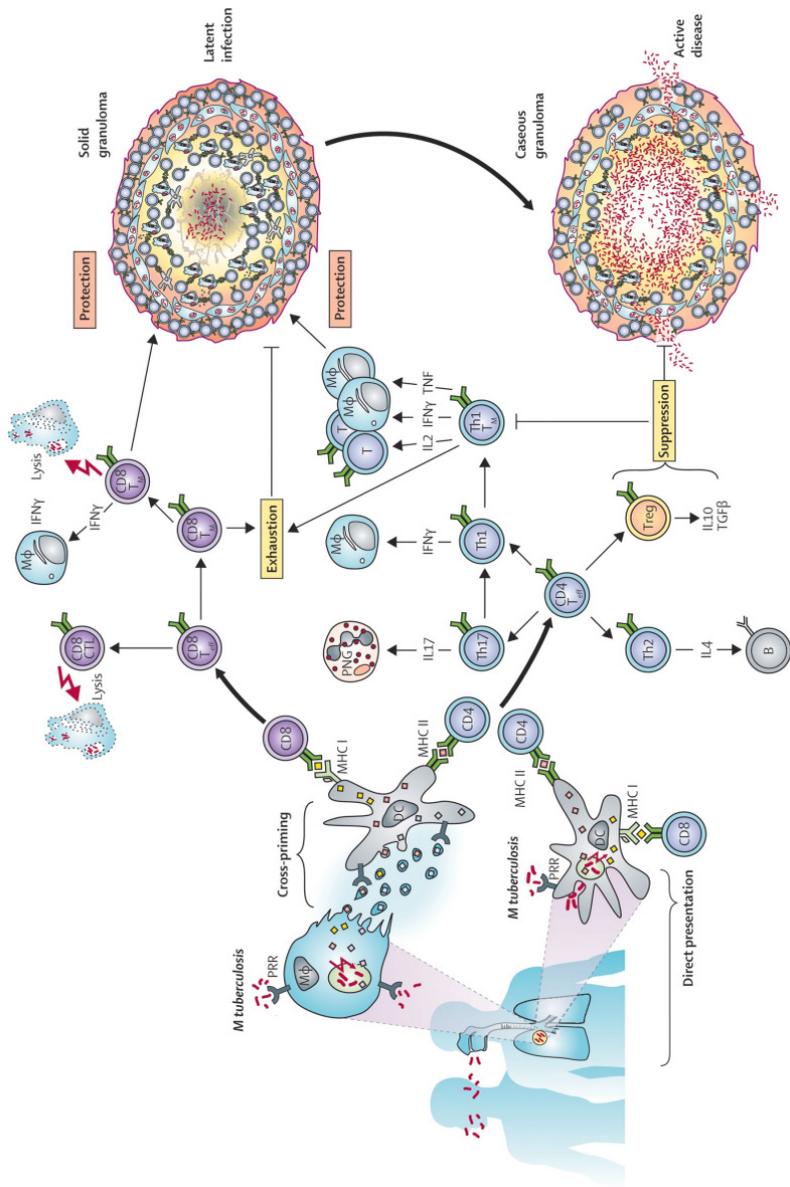


Рис. 1. Схема формирования адаптивных иммунных ответов, специфичных для туберкулеза, и развития заболевания (источник: Kaufmann, S. H. E., Husey, G. and Lambert, P.-H. (2010) New vaccines for tuberculosis. Lancet (London, England). Elsevier, 375 (9731), pp. 2110-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60393)

1.2. Формирование целевых групп риска для проведения профилактического лечения латентного туберкулеза

Эффективность превентивной химиотерапии туберкулеза зависит от многих факторов, в том числе от правильного формирования целевых групп. Эксперты ВОЗ рекомендуют проводить профилактическое лечение лицам или группам населения, отвечающим следующим критериям [102]:

- проживание на территории/в сообществе с высокой распространенностью туберкулеза;
- высокий риск прогрессирования латентной туберкулезной инфекции до заболевания активным туберкулезом;
- высокая заболеваемость туберкулезом по сравнению с населением в целом, что указывает на высокий уровень трансмиссии инфекции;
- преимущества превентивного лечения превышают его потенциальные риски.

В целом выделяют две большие группы, которые соответствуют указанным выше критериям и среди которых рекомендовано проводить тестирование на наличие латентного туберкулеза и назначать профилактическое лечение: лица с высокой вероятностью инфицирования МБТ и лица с повышенным риском прогрессирования латентной туберкулезной инфекции в заболевание туберкулезом.

Лица с высокой вероятностью инфицирования микобактериями туберкулеза

В эту группу входят дети, подростки и взрослые, находившиеся в тесном, как правило семейном, контакте с инфекционно опасными больными туберкулезом (напомним, что наибольшую опасность представляют пациенты с легочным туберкулезом с положительными результатами исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии). Контактным лицам после исключения активного туберкулеза настоятельно рекомендуется проводить превентивную

химиотерапию. Особенное внимание следует уделять детям в возрасте до пяти лет, которые имеют значительно более высокий риск инфицирования МБТ и быстрого прогрессирования латентного туберкулеза до активного заболевания. Кроме того, дети в возрасте до двух лет подвержены наибольшему риску тяжелых и диссеминированных форм туберкулеза.

Также в группу высокого риска инфицирования МБТ входят лица, находящиеся в пенитенциарных учреждениях, медицинские работники, недавние иммигранты из стран с высоким бременем туберкулеза, лица БОМЖ, потребители наркотиков и психоактивных веществ. В том случае, если позволяют возможности системы здравоохранения, рассматривают вопрос об их систематическом тестировании на латентную туберкулезную инфекцию и профилактическом лечении.

Лица с повышенным риском прогрессирования латентной туберкулезной инфекции до активного заболевания туберкулезом – это

- пациенты с ВИЧ-инфекцией;
- пациенты с силикозом;
- пациенты, получающие ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО);
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- пациенты, проходящие подготовку к трансплантации органов, в т. ч. костного мозга.

ВИЧ-инфицированные лица

У ВИЧ-инфицированных лиц примерно в 20 раз больше шансов заболеть туберкулезом, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а значит, им уделяется первоочередное внимание при решении вопроса о проведении профилактического лечения [38].

Несмотря на значительный прогресс в доступе и эффективности антиретровирусного лечения, туберкулез является наиболее частой причиной смерти у ВИЧ-инфицированных лиц во всем мире [36]. Вместе с тем получены данные, убедительно демонстрирующие, что превентивная химиотерапия туберкулеза увеличивает выживаемость лиц с ВИЧ-инфекцией [14].

Клинические рекомендации Российской Федерации [1, 3] и руководства ВОЗ [102] содержат рекомендации о проведении курса профилактического лечения туберкулеза всем ВИЧ-инфицированным лицам, вне зависимости от возраста и получения АРВТ, особенно если они имели установленный контакт с инфекционно опасными больными туберкулезом или проживают в территориях с высокой распространенностью туберкулеза.

Профилактическое лечение также обеспечивает дополнительную защиту, если она проводится после успешного завершения лечения туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией [15, 20, 41]. Результаты масштабных исследований показали, что у пациентов без ВИЧ-инфекции полный курс химиотерапии лекарственно чувствительного туберкулеза позволяет достигать высокого уровня успеха лечения и низкой частоты рецидивов (2–3 %), у ВИЧ-инфицированных пациентов риск возникновения повторного случая заболевания туберкулезом в несколько раз выше не только вследствие реактивации эндогенной инфекции, но и возможного нового заражения МБТ [30, 84, 89, 99]. Например, в исследовании, проведенном в 1999–2005 годах среди ВИЧ-инфицированных пациентов, излеченных от туберкулеза, у 14 % возник рецидив заболевания, причем в 90 % случаев рецидив был вызван реинфекцией другим штаммом МБТ [64]. Наряду с обеспечением завершения химиотерапии первого эпизода туберкулеза и соблюдением мер инфекционного контроля в медицинских организациях к основным мероприятиям по минимизации рецидивов заболевания относится и вторичное профилактическое лечение туберкулеза ВИЧ-инфицированных пациентов [39, 40].

Клинические и другие группы риска, которые рекомендовано обследовать на латентный туберкулез и при его выявлении проводить профилактическое лечение

Имеются убедительные доказательства, что пациенты, которые получают лечение ингибиторами ФНО-альфа, находятся на гемодиализе, готовятся к пересадке органов/костного мозга, пациенты с силикозом, должны систематически проходить обследование на латентную туберкулезную инфекцию и при необходимости получать превентивную химиотерапию [1, 3, 102].

Несмотря на то, что пациенты с сахарным диабетом, лица, злоупотребляющие алкоголем, табакокурильщики, лица с дефицитом массы тела также относятся в группе риска заболевания туберкулезом, в настоящее время не получено убедительных данных клинических исследований об относительной пользе их регулярного тестирования на латентную инфекцию и проведения профилактической химиотерапии, если они не имеют других факторов риска (контакты, ВИЧ-инфекция и др.).

ГЛАВА 2. ОБСЛЕДОВАНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

2.1. Исключение активного туберкулезного процесса

Исключение активного туберкулеза является обязательным этапом обследования пациента до начала профилактического лечения.

В табл. 1 представлен свод рекомендаций по исключению активной формы заболевания среди различных целевых групп перед началом профилактического лечения при помощи клинических, лучевых и лабораторных методов обследования.

Таблица 1

Обследование для выявления/исключения активного туберкулеза у лиц из групп высокого риска развития заболевания

Метод обследования	Группа риска по заболеванию активным туберкулезом			
	ВИЧ-инфицированные взрослые и подростки	ВИЧ-инфицированные дети	Близкие контакты с инфекционно опасными больными туберкулезом	Другие клинические группы риска
Скрининг на основе клинических симптомов	Кашель, лихорадка, потеря веса или ночная потливость	Отсутствие или плохая прибавка в весе, лихорадка, или текущий кашель, или история контакта с больным туберкулезом, утомляемость, ночная потливость	Кашель любой продолжительности, кровохарканье, лихорадка, ночная потливость, похудание, боль в груди, одышка, утомляемость	
Частота скрининга симптомов	При каждом визите к медицинскому работнику			

Лучевой скрининг	Рекомендовано во всех группах риска каждые шесть месяцев
Лабораторное обследование на активный туберкулез	При положительном результате клинического и/или лучевого скрининга обязательно проведение лабораторного исследования мокроты или других биологических жидкостей молекулярно-генетическими методами экспресс-диагностики (например, Xpert MTB/Rif, анализ мочи LAM среди ВИЧ-инфицированных лиц с низким иммунным статусом)

Обратите внимание, что профилактическое лечение туберкулеза назначают только после исключения активной формы заболевания!

2.2. Тестирование на латентную туберкулезную инфекцию

Так же как исключение активного туберкулеза является ключевым моментом перед началом превентивной химиотерапии, подтверждение наличия латентной туберкулезной инфекции может повысить уверенность в том, что лица, которым назначено профилактическое лечение получают от него наибольшую пользу. Между тем следует понимать, что не существует золотого стандарта для диагностики латентного туберкулеза. **Доступные в настоящее время тесты являются непрямыми и зависят от состояния иммунной системы человека.**

Положительный результат любого теста не является надежным показателем того, что у человека разовьется туберкулез, и наоборот, отрицательный результат теста не исключает инфицирования микобактериями туберкулеза (например, дети младшего возраста, недавнее инфицирование МБТ, иммунодефицитное состояние и др.).

В настоящее время рекомендуемыми тестами на туберкулезную инфекцию во всем мире являются кожная туберкулиновая проба и тесты, основанные на анализе высвобождения интерферона-гамма (англ. Interferon Gamma Release Assays, IGRA).

2.2.1. Туберкулиновая кожная проба

Туберкулиновая кожная проба, впервые представленная в 1908 году, остается наиболее часто используемым тестом на туберкулезную инфекцию во всем мире из-за ее низкой стоимости и возможности проведения в условиях ограниченных ресурсов. Для этого нет необходимости в сложном лабораторном оборудовании, однако требуется обучение медицинских работников правильному внутрикожному введению очищенного туберкулинового белкового производного (PPD).

Туберкулин является антигеном (точнее, гаптенем – неполным аллергеном), и если организм человека ранее был сенсибилизирован МБТ в результате иммунизации вакциной БЦЖ или заражения при контакте с инфекционно опасным больным туберкулезом, то в ответ на введение препарата развивается ответная специфическая реакция, являющаяся классическим проявлением иммунологического феномена гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ).

Через 6–8 часов на месте внутрикожного введения туберкулина **образуется различной выраженности воспалительный инфильтрат, клеточную основу которого составляют лимфоциты, моноциты, макрофаги, эпителиоидные и гигантские клетки.**

При взаимодействии туберкулина с $CD4^+$ Т-лимфоцитами – эффекторами, имеющими на своей поверхности специфические рецепторы, и макрофагами высвобождаются различные цитокины с про- и противовоспалительным действием (см. раздел «Латентная туберкулезная инфекция»); кроме того, часть макрофагов и лимфоцитов погибает, выделяя протеолитические ферменты и ФНО- α , обуславливающие повреждающее действие на ткани.

Таким образом, при введении туберкулина возникает специфическое воспаление, очень напоминающее туберкулезную гранулему, но без развития в центре казеозного некроза. Пик реакции ГЧЗТ приходится **на 48–72 часа**, когда ее неспецифический компонент сводится до минимума, а специфический достигает максимума.

НЕМНОГО ИЗ ИСТОРИИ СОЗДАНИЯ ТУБЕРКУЛИНА

Первый препарат туберкулина был получен Робертом Кохом в 1890 году и назван *Alt Tuberkulin Koch* (АТК) – старый туберкулин Коха. Состав АТК включал белковые, полисахаридные, липидные фракции и нуклеиновые кислоты микобактерий туберкулеза. Однако наряду с перечисленными специфическими активными веществами микобактерий препарат содержал и много балластных веществ (пептоны, глицерин, соли и т. д.) питательной среды, на которой проводилось культивирование МБТ, используемых в дальнейшем для приготовления туберкулина. При этом специфическое активное начало АТК составляло лишь 1 % всей взвеси, а 99 % – инертные вещества.

Препарат стали использовать для диагностики туберкулеза вначале у животных (крупного рогатого скота), а затем и у человека. После подкожного введения туберкулина у зараженных туберкулезом появлялись уплотнения (инфильтраты), кроме того, предлагалось также использовать туберкулин в виде пластыря или мази.

В 1907 году австрийский педиатр Клеменс Пирке разработал накожный способ использования туберкулина у людей и ввёл понятие «скарификационная кожная проба». Так появился метод диагностики туберкулеза, который известен под названием пробы Пирке.

Вскоре практически одновременно в 1908–1910 годах немецкий врач Феликс Мендель и французский ученый Шарль Манту предложили вводить туберкулин внутрикожно – с помощью шприца, что повысило диагностическую чувствительность метода.

В 1928 году международный стандарт для АТК был изготовлен в Англии и утвержден Организацией здравоохранения при Лиге Наций. За одну международную туберкулиновую единицу (1ТЕ) принято весовое количество туберкулина, которое можно вводить без опасения вызвать у испытуемых слишком сильные реакции и которое способно выявить 80–90 % положительных реакций у инфицированных туберкулезом лиц [6].

Вместе с тем с наличием в препарате белковых продуктов питательной среды для культивирования МБТ связывали возможность возникновения при постановке кожных туберкулиновых проб неспецифических реакций (в частности, выраженной гиперемии), что представляло существенное ограничение в диагностике, особенно у

лиц с неспецифической аллергической настроенностью организма. В настоящее время АТК уже не выпускается, поскольку получены новые препараты того же типа, но очищенные от различных балластных примесей.

Задача создания более специфичного препарата, освобожденного от балластных белков и лишённого сенсibiliзирующих свойств, была решена впервые биохимиком из США Флоренс Зейберт в 1934 году, когда впервые был получен сухой очищенный дериват белка туберкулина – названный PPD-S (Purified Protein Derivative Siebert) [81].

Этот туберкулин имел высокую биологическую активность, был стабильным и не обладал сенсibiliзирующими свойствами. Преимущество сухого очищенного туберкулина состояло в том, что белок при этом не денатурировался нагреванием. По своему химическому составу туберкулин PPD-S является сложным препаратом, содержащим протеины микобактерии (не менее 80 %), полисахариды, липиды, нуклеиновые кислоты.

В качестве международного стандарта сухого очищенного туберкулина была взята одна из серий туберкулина PPD-S, а в 1952 году ВОЗ утвердила международную туберкулиновую единицу (ТЕ) для препарата, которая содержала 0,00002 мг чистого препарата PPD-S и в качестве примесей 0,000008 мг буферных солей. Этот эталон хранится в Дании в Копенгагенском государственном институте сывороток и в США. На основе PPD-S была разработана технология постановки пробы Манту с 5 туберкулиновыми единицами (5ТЕ).

В СССР в 1954 году в Ленинградском институте вакцин и сывороток М. Линникова получила другой вариант туберкулина, который был назван ее именем – PPD-L (purified protein derivate Linnikova) и утвержден ВОЗ в качестве национального стандарта для СССР, а его использование – в виде внутрикожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами (2ТЕ).

До сих пор технология приготовления туберкулина в целом остается неизменной, хотя и несколько варьирует [25]. Положительным результатом на туберкулиновый тест с 5ТЕ PPD-S является размер папулы более 10 мм, а при использовании теста с 2ТЕ PPD-L – 5 мм.

Сухой очищенный туберкулин сохранял свою активность на постоянном уровне, но в растворе, из-за сорбции активного вещества стеклом, он в некоторой степени ее утрачивал. При этом создавались определенные трудности выпуска различных разведений очищенного и готового к употреблению ампулированного раствора туберкулина с антисептическим веществом, гарантирующим стерильность разведения.

В 1958 году группа исследователей (Magnus, Culd, Waaler, Magnusson) предложила для предотвращения адсорбции туберкулина стеклом ампул (и снижения его активности) добавлять к раствору туберкулина 0,005 % раствор твина-80 в качестве стабилизатора. Этот препарат – полиоксиэтиленовое производное моноолеиновокислого сорбитана – является детергентом поверхностно активного вещества, добавляется ко всем стандартным разведениям туберкулина и в настоящее время, что позволило для проведения кожных туберкулиновых проб использовать готовый туберкулин в стандартном разведении.

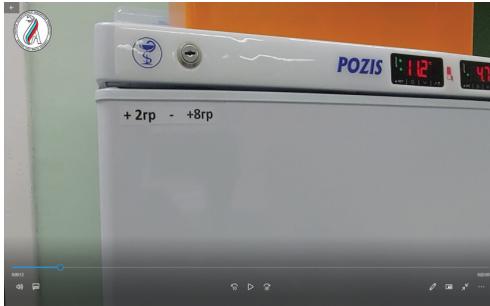
Биологическую активность препарата, которую обеспечивает туберкулиновый протеин, измеряют в туберкулиновых единицах (ТЕ) и стандартизуют относительно отраслевого образца – национального стандарта; национальный стандарт, в свою очередь, должен быть сопоставлен с международным стандартом.

ПРОВЕДЕНИЕ ТУБЕРКУЛИНОВОЙ КОЖНОЙ ПРОБЫ

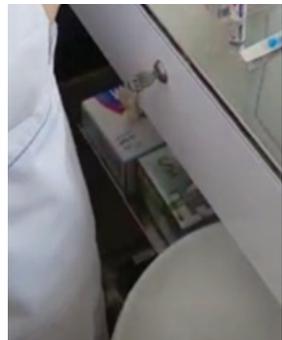
Пробу выполняет специально подготовленный медицинский работник, имеющей допуск к постановке внутрикожных туберкулиновых тестов [4].

До проведения исследования обязательным является получение информированного добровольного согласия пациента или родителей/иных законных представителей ребенка.

Препараты для туберкулиновых кожных проб хранят в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, после вскрытия ампулу/флакон допускается хранить не более 2 часов.



Для проведения пробы применяют **туберкулиновые шприцы** и тонкие короткие иглы с косым срезом. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности. Кроме того, требуются **иглы инъекционные № 0840** для извлечения препарата из ампулы/флакона.



Перед употреблением обязательно проверяют дату их выпуска и срок годности шприцев, игл и препарата.



Шприцем набирают 0,2 мл (две дозы) туберкулина.



Выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон.



Пробу проводят обследуемым в положении сидя. Обрабатывают участок кожи на внутренней поверхности средней трети предплечья 70 % этиловым спиртом или иным антисептиком.

Препарат вводят **строго внутрикожно**: в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности вводят 0,1 мл туберкулина.



ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ выполняется через 72 часа, поскольку максимальная реакция ГЧЗТ приходится на 48–72 часа, когда ее неспецифический компонент сводится до минимума, а специфический достигает максимума.

Рекомендована следующая интерпретация реакций на пробу Манту:

- **отрицательная (анергия)**: полное отсутствие инфильтрата (папулы) и гиперемии; уколочная реакция 0–1 мм;



- **сомнительная (гипоергия):** образование инфильтрата (папулы) размером 2–4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата;
- **положительная:** образование инфильтрата (папулы) 5 мм и более;



- **гиперергические:** у детей и подростков образование инфильтрата (папулы) 17 мм и более, у взрослых – инфильтрата (папулы) 21 мм и более; или образование инфильтрата (папулы) любого размера при наличии везикуло-некротической реакции и/лимфангита.



Обратите внимание, что кожная проба измеряет не «уровень иммунитета» к туберкулезу, а степень гиперчувствительности

организма человека к туберкулину. Отсутствует корреляция между размером уплотнения (инфильтрата на месте введения туберкулина) и вероятностью текущего заболевания туберкулезом (плохая положительная прогностическая ценность) или будущим риском развития туберкулеза [105]. Также не выявлено связи между величиной кожной реакции на туберкулин после вакцинации БЦЖ и защитой от туберкулеза.

В целом результаты кожной туберкулиновой пробы следует интерпретировать с осторожностью, учитывая индивидуальные клинические факторы риска.

Отрицательная реакция на кожную туберкулиновую пробу (анергия) может быть у лиц, не инфицированных МБТ и не иммунизированных вакциной БЦЖ.

Однако проявления кожной анергии, а также гипоергии (сомнительной реакции) могут быть и в следующих случаях:

- различные иммунодефицитные состояния (например, ВИЧ-инфекция с низким уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов);
- недавняя вакцинация против вирусных инфекций (например, против кори);
- недавно перенесенные вирусные заболевания (например, ветряная оспа, COVID-19);
- прием лекарственных препаратов, подавляющих иммунитет;
- недавнее инфицирование МБТ, когда прошло недостаточно времени, чтобы организм отреагировал на кожный тест (с момента заражения до развития клеточно-опосредованного иммунитета существует период «окна» продолжительностью до 12 недель, когда проба будет отрицательной);
- возраст младше пяти лет (чем младше ребенок, тем выше вероятность ложноотрицательного результата);
- тяжелая форма активного туберкулеза, подавляющего иммунную систему (милиарный туберкулез, туберкулезный менингит);
- техническая ошибка при проведении пробы (подкожная инъекция, недостаточная доза) или неправильная интерпретация реакции.

Гиперергическая реакция на кожную туберкулиновую пробу связана с повышенной чувствительностью на туберкулин и наблюдается при длительных повторных заражениях в условиях постоянного контакта с больными туберкулезом, с выделителями МБТ, т. е. при суперсенсibilизации.

Кроме того, подобные реакции возникают также при атопии и сопутствующих заболеваниях аллергического генеза (дерматозы, бронхиальная астма и т. п.).

2.2.2. Тесты, основанные на анализе высвобождения интерферона-гамма

Определение ключевой роли интерферона-гамма в регуляции клеточно-опосредованного иммунного ответа на инфекцию МБТ привело к созданию и развитию IGRA-тестов (от англ. Interferon Gamma Release Assays, IGRA – анализ высвобождения интерферона-гамма) [29, 77, 88, 95].

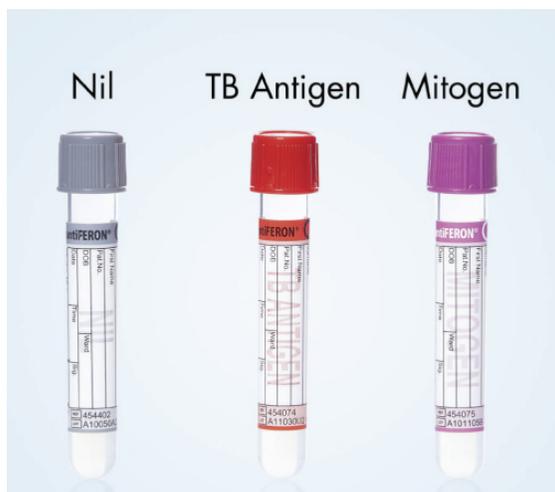
IGRA-тесты выявляют сенсibilизацию организма человека к МБТ путем измерения высвобождения IFN- γ в ответ на антигены микобактерий – специфические белки ESAT-6 (от англ. early secretory antigenic target-6) и CFP-10 (от англ. culture filtrate protein -10).

Эти белки присутствуют во всех видах комплекса микобактерий туберкулеза и стимулируют высвобождение IFN- γ , но отсутствуют в вакцинных штаммах БЦЖ и в большинстве нетуберкулезных микобактерий.

В отличие от кожной туберкулиновой пробы, которая выполняется *in vivo*, IGRA-тесты проводятся *in vitro*, и для того, чтобы тест точно измерял уровень IFN- γ , необходим образец крови, содержащий жизнеспособные лимфоциты.

В мире, в том числе в Российской Федерации, широко применяются два теста, рекомендованные ВОЗ: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) и Oxford Immunotec T-SPOT.TB (T-Spot) [2, 3, 4], в 2022 году появились актуализированные рекомендации ВОЗ по использованию новых IGRA-тестов: Beijing Wantai TB-IGRA и Qiagen QuantiFERON-TB Gold Plus [98].

Для выполнения **QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE (QFT-GIT)** используют специальные пробирки для сбора крови, которые содержат материалы и антигены микобактерий туберкулеза.



Одна из пробирок (**TB Antigen**) содержит гепарин и тест-антигены: одна смесь из 14 пептидов, представляющих полные аминокислотные последовательности ESAT-6 и CFP-10 и часть последовательности еще одного антигена микобактерий – TB7.7, а две другие пробирки служат отрицательными и положительными контролями.

Пробирка с отрицательным контролем (**Nil, ноль**) содержит только гепарин и необходима для определения исходного (фоновое) уровня IFN- γ .

Пробирка с положительным контролем (**Mitogen**) содержит гепарин, декстрозу и фитогемагглютинин; показывает, может ли организм человека продуцировать IFN- γ .

В каждую из трех пробирок набирают по 1,0 мл венозной крови, смешивают с реагентами, уже находящимися в пробирках, и инкубируют от 16 до 24 часов.

Затем плазму отделяют и определяют концентрацию IFN- γ в плазме с помощью чувствительного иммуноферментного анализа, ИФА (англ. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA).

Для того чтобы интерпретировать QFT-GIT, при помощи программного обеспечения результат рассчитывается как разница концентрации IFN- γ в плазме крови, стимулированной антигеном («коктейль» пептидов, представляющий ESAT-6, CFP-10 и TB7.7), и концентрацией IFN- γ в плазме крови, инкубированной без антигена (т. е. нулевая); на рис. 2 схематично представлено выполнение теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube.

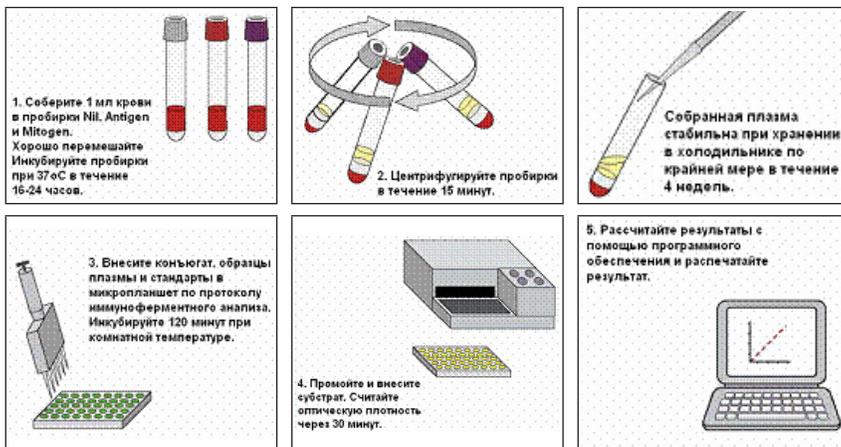


Рис. 2. Схема выполнения QuantiFERON-TB Gold In-Tube (источник: <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold/>)

OXFORD IMMUNOTEC T-SPOT.TB

При проведении данного теста лимфоциты периферической крови инкубируют с контрольными материалами и двумя смесями пептидов, одна из которых представляет собой полную аминокислотную последовательность ESAT-6, вторая – аминокислотную последовательность CFP-10.



Метод позволяет идентифицировать Т-лимфоциты, сенсibilизированные МБТ и активированные присутствием антигенов CFP 10 и ESAT-6.

Эффекторные Т-клетки имеют короткий жизненный цикл, однако их присутствие указывает на то, что иммунный ответ человека в настоящее время сталкивается с патогеном, и, таким образом, измерение присутствия сенсibilизированных Т-лимфоцитов в образце крови указывает на текущую туберкулезную инфекцию.

Образец крови центрифугируют и разбавляют, чтобы обеспечить добавление стандартного количества лимфоцитов в каждую из четырех лунок для тестирования (нулевой контроль, панель с антигеном CFP-10, панель с антигеном ESAT-6 и положительный контроль), которые предварительно покрывают антителами к IFN- γ и инкубируют в течение 16–20 часов.

В присутствии активированных эффекторных Т-лимфоцитов у инфицированных лиц специфические антигены МБТ – ESAT-6 и CFP 10 – стимулируют высвобождение IFN- γ , который связывает антитела к IFN- γ на основании лунки. Затем лунки промывают и добавляют антитела к IFN- γ . После следующей стадии инкубации и промывки добавляют субстрат. В результате проведения таких процедур на дне лунки образуются видимые «пятна», в которых IFN- γ секретируется Т-лимфоцитами.

В каждой из лунок считают количество «пятен» и сравнивают

разницу между панелями антигенов и нулевыми (подсчет «пятен» выполняется вручную или считывателем Elispot). На рис. 3 представлена схема проведения теста T-SPOT.TB, на рис. 4 – интерпретация результатов исследования.

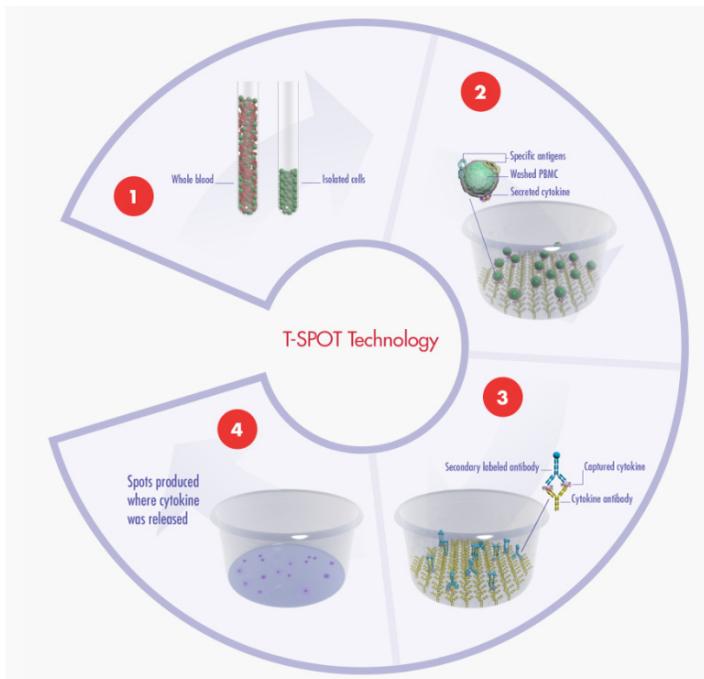


Рис. 3. Схема выполнения T-SPOT.TB. 1. Забирают образец крови, из которой выделяют мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). Клетки промывают, подсчитывают и нормализуют для создания стандартной клеточной суспензии. 2. Стандартное количество клеток добавляют в специально разработанные планшеты и стимулируют специфическими антигенами – ESAT-6 и CFP10; клетки, реагирующие на эти антигены, выделяют интерферон-гамма. 3. Антитела к интерферону-гамма используются для прямого «захвата», когда он высвобождается клетками; добавляют вторичное меченное ферментом антитело, которое связывается с захваченным интерфероном-гамма. 4. Добавляют реагент, который связывается с меченым ферментом антителом; в результате этой реакции образуются «пятна», являющиеся следами места высвобождения интерферона-гамма, затем точки нумеруются (источник: <https://www.tspot.com/why-the-t-spot-tb-test/technology>).

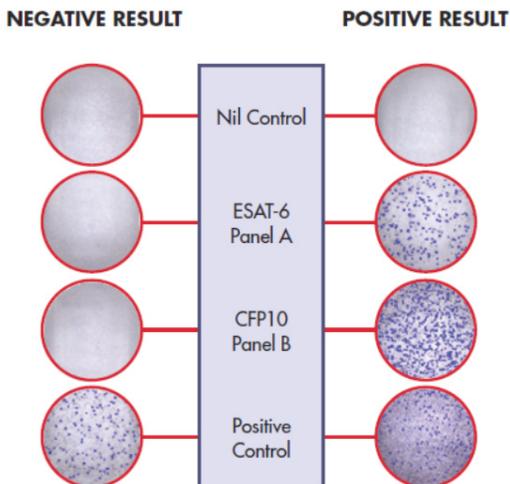


Рис. 4. Интерпретация результатов теста T-SPOT. TB. Результаты теста интерпретируются путем вычитания количества пятен в отрицательном контроле (Nil control) из пятна на панелях А и В. Положительный результат: >8 пятен. Отрицательный результат: ≤ 4 пятен. Пограничный результат: 5, 6, 7 пятен (используется для снижения вероятности ложноположительного/ложноотрицательного результата). Неопределенный результат: невозможно провести оценку. При получении пограничного или неопределенного результатов рекомендовано провести исследование другого образца крови (источник: <https://www.tspot.com/resource/results-interpretation/>)

Как следует из вышеизложенного, интерпретация обоих IGRA-тестов основана или на количестве высвобождаемого IFN- γ , или на количестве клеток, высвобождающих IFN- γ . В ответе должны быть указаны как стандартная качественная интерпретация теста (положительный, отрицательный или неопределенный), так и количественные измерения анализа (нулевые, концентрации, количество «пятен»), что позволяет более точно оценить результаты и будет способствовать лучшему пониманию результатов теста. Отличия в выполнении IGRA-тестов QFT-GIT и T-SPOT TB представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительные характеристики IGRA-тестов QFT-GIT и T-SPOT TB

Наименование IGRA-тестов	QFT-GIT	T-SPOT TB
Начальная подготовка крови для исследования	Подготовка крови должна занимать не более 16 часов	Подготовка крови (лимфоцитов) должна занимать не более 8 часов или, если используется T-Cell Xtend®, не более 30 часов
Антигены МБТ	ESAT-6 и CFP-10	
Измерение	Концентрация IFN- γ	Количество клеток, продуцирующих IFN- γ («пятна»)
Возможные результаты	Положительный Отрицательный Неопределённый	Положительный Отрицательный Пограничный Неопределенный
Интерпретация результата	<p>Положительный результат – повышение концентрации IFN-γ на 25–50 % от «нулевого контроля»</p> <p>Отрицательный результат – повышение концентрации IFN-γ менее чем на 25 % от «нулевого контроля»</p>	<p>Положительный результат – более 8 «пятен»</p> <p>Отрицательный результат – менее 4 «пятен»</p> <p>Пограничный результат – 5, 6 или 7 «пятен»</p> <p>Неопределенный результат – невозможно провести оценку (см. рис. 4)</p>

Таким образом, оба метода – и кожная туберкулиновая проба, и IGRA-тесты – измеряют иммунную сенсibilизацию – гиперчувствительность IV типа, или гиперчувствительность замедленного типа, к белковым антигенам микобактерий, которая возникает после инфицирования МБТ.

Кожная туберкулиновая проба показывает отсроченную реакцию гиперчувствительности на воздействие антигена МБТ (очищенного белка), а IGRA измеряет количество гамма-интерферона, высвобождаемого *in vitro* лимфоцитами при добавлении антигенов МБТ (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) или количество Т-лимфоцитов, продуцирующих гамма-интерферон (T-SPOT TB).

Как показано выше, диагноз латентной туберкулезной инфекции должен быть дополнен отрицательными результатами обследования на активный туберкулез (клиническая оценка, лучевое исследование органов грудной клетки и, при наличии показаний, лабораторное исследование мокроты или иного биологического материала на МБТ).

Для диагностики латентной туберкулезной инфекции можно использовать либо кожный тест, либо IGRA, поскольку не получено убедительных доказательств того, что один тест следует предпочесть другому с точки зрения прогнозирования прогрессирования ЛТИ до заболевания туберкулезом. В различных странах выбор диагностического теста зависит от его стоимости, доступности, человеческих ресурсов и инфраструктуры для проведения исследования. Следует отметить, что ВОЗ не рекомендует использовать ни кожную пробу, ни IGRA у лиц с низким риском инфицирования и заболевания туберкулезом.

В табл. 3 приведены некоторые краткие сравнительные характеристики кожной туберкулиновой пробы Манту и IGRA- тестов.

**Сравнительные характеристики туберкулиновой пробы
Манту и IGRA-тестов**

Тесты для выявления латентной туберкулезной инфекции	Кожная туберкулиновая проба Манту	IGRA- тесты
Требования к проведению иммунологических тестов на латентную туберкулезную инфекцию	<p>Необходимо правильное – строго внутрикожное – введение 0,1 мл туберкулина в переднюю поверхность предплечья</p> <p>Хранение и транспортировка препарата требует соблюдение «холодовой цепи»</p> <p>Необходимо обучение медицинского персонала для правильного введения туберкулина и оценки результатов пробы</p> <p>Необходимо два визита пациента: первый – для постановки пробы, второй – через 72 часа для оценки результата</p>	<p>Исследование крови <i>in vitro</i>, которое определяет гамма-интерферон с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)</p> <p><i>In vitro</i> в кровь пациента добавляют антигены МБТ</p> <p>Требуется специальное лабораторное оборудование и расходные материалы</p> <p>Исследование необходимо выполнить в течение 8–30 часов после забора крови, когда лимфоциты сохраняют жизнеспособность, соответственно нужен эффективный механизм транспортировки проб</p> <p>Необходимо обучение медицинского персонала для проведения исследования и оценки результатов тестов</p>
Возможные причины неточности результатов исследования	<p>Погрешности и предвзятость при оценке кожной пробы: неправильное измерение размера инфильтрата или учет размера только гиперемии без уплотнения кожи как положительной реакции</p> <p>Ложноотрицательные результаты при иммунодефицитных состояниях.</p> <p>Ложноположительные пробы Манту могут быть результатом контакта пациента с нетуберкулезными микобактериями или вследствие вакцинации против туберкулеза (БЦЖ)</p>	<p>Отсрочивание в транспортировке забранной крови</p> <p>Ошибки при обработке образца крови</p> <p>Неправильная интерпретация анализа</p> <p>Ложноотрицательные результаты вероятны при иммунодефицитных состояниях, ослабленной иммунной памяти, технико-операционной изменчивости и у детей в возрасте до двух лет</p>

<p>Преимущества методов</p>	<p>Минимальные требования к проведению исследования</p> <p>Значительно дешевле по сравнению с IGRA</p> <p>Не требует лабораторного оборудования</p> <p>Может проводиться даже в условиях ограниченных ресурсов</p>	<p>Для проведения исследования требуется одно посещение (тем не менее, результаты теста могут быть сообщены пациенту во время второго визита к врачу, когда, как и в случае с кожной туберкулиновой пробой, будет принято решения о дальнейшей тактике ведения)</p> <p>Получение результатов теста возможно в течение 24 часов</p> <p>Отсутствие эффекта бустера</p> <p>Отсутствие ложноположительных результатов у лиц, вакцинированных БЦЖ</p>
<p>Ограничения методов</p>	<p>Необходимость обучения медицинских работников правильной технике внутривенной инъекции и интерпретации результатов кожной пробы</p> <p>Всегда требуется второй визит пациента в медицинскую организацию для оценки пробы</p> <p>Возможно периодическое отсутствие препарата</p> <p>Требование к соблюдению «холодовой цепи»</p> <p>В ряде случаев необходимо повторное тестирование (например, после недавнего инфицирования МБТ кожная проба может быть отрицательной, а через три месяца происходит конверсия в положительную)</p>	<p>Высокая стоимость исследования</p> <p>Всегда необходим забор венозной крови</p> <p>Требуется специальное дорогостоящее лабораторное оборудование</p> <p>Необходима подготовка высококвалифицированного персонала для выполнения и интерпретации результатов</p> <p>Возможность отсрочки при транспортировке образцов крови из-за больших расстояний до лабораторий, выполняющих IGRA-тесты</p> <p>Получение результата может быть задержано, если обычной практикой в лаборатории является «накопление» образцов диагностического материала для снижения затрат на исследование</p>

В целом на решение о том, следует ли проводить тестирование на латентную туберкулезную инфекцию перед профилактическим лечением, влияют и распространенность туберкулеза, и риск прогрессирования латентной формы заболевания до активной, и риски вреда в связи с превентивной химиотерапией.

Так, для отдельных лиц или групп населения с высоким риском негативного влияния препаратов для профилактического лечения или относительно низким риском развития активного туберкулеза предпочтительно подтвердить наличие латентной туберкулезной инфекции при помощи доступных тестов. С другой стороны, для лиц или групп населения с высокой вероятностью инфицирования МБТ и высоким риском заболевания туберкулезом превентивное лечение без предварительного тестирования оправдано.

Например, доказана польза профилактической терапии у ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРВП, вне зависимости от результата теста на латентную туберкулезную инфекцию. Однако среди лиц с ВИЧ-инфекцией, не получающих АРВП, эффект от превентивного лечения выше у тех, кто имеет положительный результат тестирования [40].

Обследование для подтверждения латентной туберкулезной инфекции не является обязательным требованием для проведения превентивного лечения туберкулеза среди лиц, контактировавших с больными туберкулезом, представляющих эпидемическую опасность для окружающих, особенно среди детей в возрасте до пяти лет, поскольку в этих группах эффект от превентивной химиотерапии явно превышает возможные риски [55].

Следует учитывать, что тесты на латентный туберкулез могут давать ложноотрицательные результаты, особенно среди людей с ослабленным иммунитетом, которые подвержены большему риску развития тяжелых форм заболевания туберкулезом и летального исхода.

Кроме того, иммунный ответ на антигены МБТ является неодинаковым, и у многих пациентов кожная туберкулиновая проба и IGRA могут оставаться положительными даже после успешного завершения профилактического лечения и лечения активного туберкулеза. Именно поэтому результаты указанных тестов не рекомендовано ис-

пользовать для оценки эффективности превентивной химиотерапии.

Эксперты ВОЗ советуют тем странам и территориям, которые принимают решение о проведении тестирования на латентную туберкулезную инфекцию перед профилактической терапией туберкулеза, выполнять его только в отдельных группах (например, в группах клинического риска; лицам старше пяти лет, контактировавшим с инфекционно опасными больными туберкулезом; лицам, находящимся в пенитенциарных учреждениях; медицинским работникам и др.).

Целевое тестирование помогает выявлять, оценивать и назначать превентивное лечение среди лиц с высоким риском заражения МТБ или с высоким риском развития заболевания туберкулезом после инфицирования.

Наличие положительного теста у ВИЧ-отрицательных лиц, находившихся в контакте с больными туберкулезом, а также у других лиц из групп клинического риска (лечение ингибиторами ФНО, гемодиализ, подготовка к трансплантации органов и др.) может стать весомым аргументом для назначения профилактической химиотерапии туберкулеза.

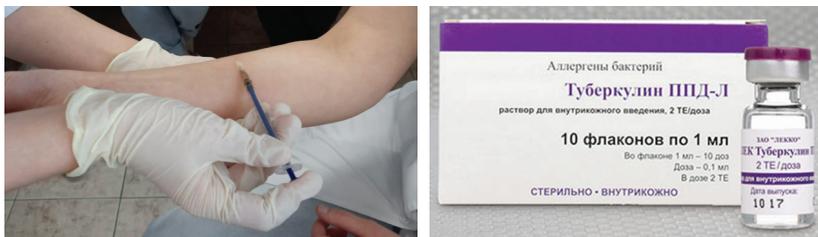
2.2.3. Организация выявления латентной туберкулезной инфекции в Российской Федерации

В Российской Федерации рекомендовано проведение массовой иммунологической диагностики (скрининга) для выявления латентной туберкулезной инфекции детского и подросткового населения. В соответствии с нормативными правовыми документами иммунологическое исследование на туберкулез выполняется методом кожных туберкулиновых проб не реже одного раза в год всем детям, начиная с 12-месячного возраста до 17 лет включительно [2–5].

После оценки результатов исследования, которое осуществляется педиатрической сетью медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, проводится отбор детей **с вероятностью** наличия латентной туберкулезной инфекции [2, 3].

Детям в возрасте от 1 года до 7 лет включительно скрининговое обследование проводят при помощи внутрикожной пробы Манту с аллергеном туберкулезным, очищенным в стандартном разведении – туберкулином, биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (ТЕ), в нашей стране **кожная проба выполняется с 2 ТЕ PPD-L**.

Напомним, что при внутрикожном введении туберкулин вызывает специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа.



Следует отметить, что в условиях обязательной вакцинации БЦЖ туберкулиновые пробы Манту для определения показателя инфицированности имеют весьма относительное значение. В связи со сложностью, а иногда и невозможностью дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии при помощи пробы Манту инфицированность МБТ у детей устанавливают лишь ретроспективно [3].

Уметь ориентироваться в результатах кожных проб, применяемых для массовой иммунологической диагностики туберкулезной инфекции, должны прежде всего врачи-педиатры, чтобы своевременно направить ребенка на консультацию и необходимое обследование к специалисту фтизиатрической службы.

Проба Манту с 2 ТЕ PPD-L безвредна как для здоровых детей и подростков, так и для лиц с различными соматическими заболеваниями, однако перенесенные заболевания и предшествующие прививки могут влиять на чувствительность к туберкулину, усиливая или ослабляя ее. Это затрудняет последующую интерпретацию динамики результатов тестов и является основой при определении перечня противопоказаний.

Туберкулиновую пробу с 2 ТЕ в рамках скрининга не выполняют, если имеют место:

- кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания (в том числе эпилепсия) в период обострения;
- аллергические состояния, ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразии с выраженными кожными проявлениями в период обострения.

С целью выявления медицинских противопоказаний врач (медицинская сестра) перед постановкой туберкулиновых проб проводит изучение медицинской документации, а также сбор жалоб и осмотр ребенка.

Не допускается проведение пробы Манту в тех коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям. Исследование выполняют через 1 месяц после исчезновения клинических симптомов или сразу после снятия карантина.

Прививки также могут влиять на чувствительность к туберкулину, исходя из этого пробу Манту необходимо планировать до проведения профилактических прививок против различных инфекций (АКДС, кори и т. д.) или не ранее чем через 1 месяц после иммунизации.

В табл. 4 представлен ряд критериев, на основании которых **возможно предположить (но не подтвердить!)** причину положительной пробы Манту с 2 ТЕ (провести дифференциальную диагностику поствакцинальной и инфекционной аллергии).

Таблица 4

Интерпретация положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ

Критерий	Вследствие иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М	Возможно инфицирование вирулентным штаммом МБТ (латентный туберкулез)
Связь с вакцинацией БЦЖ/БЦЖ-М	Имеется Появление положительных проб через 1–2 года после иммунизации	Отсутствует

<p>Динамика ежегодных туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ</p>	<p>Постепенное угасание</p>	<p>Впервые положительная проба</p> <p>Увеличение размеров инфильтрата на месте введения туберкулина на 6 мм и более по сравнению с прошлым годом</p> <p>Постепенное ежегодное увеличение размеров инфильтрата до 12 мм и более</p> <p>Стойко сохраняющиеся на одном уровне (монотонные) размеры инфильтратов 12 мм и более</p> <p>Гиперергическая проба</p>
--	-----------------------------	---

В случае, если выявлены признаки (критерии) возможного инфицирования МБТ, ребенка необходимо направить к врачу-фтизиатру.

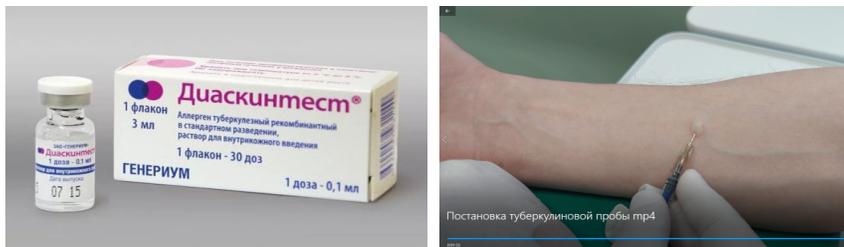
Среди детей с 8 до 17 лет включительно ежегодный скрининг с целью выявления лиц с риском заболевания туберкулезом рекомендовано проводить при помощи пробы **с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®)**.

Диаскинтест® – это препарат для диагностики латентной туберкулезной инфекции, который был разработан российскими учеными и предложен для использования в 2008 году [7].

Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) **содержит рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6** (об этих антигенах МБТ было сказано выше при обсуждении IGRA-тестов), состоящий из двух компонентов, **присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ.**

Действие АТР, как и пробы Манту, основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для МБТ антигены.

При внутрикожном введении у лиц с туберкулезной инфекцией препарат вызывает специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа.



Однако следует отметить, что при очень высокой (около 95 %) специфичности диаскинтеста отмечается его недостаточная чувствительность и в связи с этим вопрос о преимуществах использования препарата для выявления латентного туберкулеза продолжает обсуждаться.

Техника постановки внутрикожной пробы с АТР идентична постановке пробы Манту (см. выше).

Принята следующая интерпретация реакций на пробу с АТР:

- **отрицательный результат** – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции» до 2–3 мм (возможно в виде «синячка»);
- **сомнительный результат** – гиперемия любого размера без образования инфильтрата (папулы);
- **положительный результат** – образование инфильтрата (папулы) любого размера.

Также в Российской Федерации рекомендовано применение диагностических тестов на туберкулезную инфекцию *in vitro* (T-SPOT.TB и QFT-GIT), основанных на высвобождении Т-лимфоцитами интерферона-гамма (ИФН- γ) под влиянием специфических антигенов. В настоящее время данные тесты выполняются на платной основе и могут быть использованы при наличии медицинских показаний либо по желанию родителей [3, 4].

После оценки кожных проб (Манту с 2 ТЕ, Диаскинтест) и/или IGRA-тестов проводят отбор детей, нуждающихся в дополнительном обследовании у врача-фтизиатра.

Показаниями для консультации являются:

- впервые положительная реакция на пробу Манту, не связанная с предшествующей вакцинацией против туберкулеза («вираж»);
- усиливающаяся чувствительность к туберкулину (см. табл. 4);
- гиперергическая чувствительность к туберкулину (см. табл. 4);
- сомнительные и положительные реакции на АТР (Диаскинтест);
- положительные реакции на тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН- γ в ответ на специфические антигены МБТ.

Рекомендовано при направлении детей к врачу-фтизиатру предоставлять следующие сведения:

- о вакцинации (ревакцинации) против туберкулеза (БЦЖ, БЦЖ-М);
- результаты всех предыдущих иммунологических тестов;
- о контакте с больными туберкулезом;
- результаты флюорографического обследования окружения ребенка;
- наличие хронических и аллергических заболеваний;
- предыдущие обследования у фтизиатра;
- наличие сопутствующей патологии (по заключению врачей-специалистов).

Детям для исключения/выявления активного туберкулеза врач-фтизиатр проводит дальнейшее обследование, включающее:

- сбор жалоб и анамнеза,
- физикальное обследование,
- лабораторную и инструментальную диагностику,
- иммунологическую диагностику (по показаниям).

Полнота **сбора анамнеза** позволяет, во-первых, более точно оценить риск заболевания туберкулезом, во-вторых, принять решение о необходимости проведения профилактического лечения, при этом обязательными являются:

- оценка динамики иммунологических тестов на туберкулез;
- получение сведений о вакцинации против туберкулеза;
- уточнение контакта с больными туберкулезом (длительность, периодичность);
- уточнение наличия сопутствующей патологии и длительное лечение какими-либо препаратами.

Выполняется **обследование взрослого окружения** ребенка на туберкулез – всем членам семьи проводится флюорография органов грудной клетки.

При объективном осмотре пациента выявляют/исключают:

- симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, синева под глазами, уменьшение подкожно-жирового слоя);
- параспецифические реакции (незначительное безболезненное увеличение нескольких групп периферических лимфатических узлов (микрополиаденопатия), незначительное увеличение печени, реже селезенки, функциональный систолический шум в области сердца, рецидивирующие конъюнктивиты и т. д.);
- симптомы локального поражения органов и систем.

Рекомендовано проведение следующих **лабораторных методов**:

- общий анализ крови,
- общий анализ мочи.

Инструментальная диагностика для исключения локального туберкулезного поражения органов и систем, прежде всего органов дыхания.

- обзорная рентгенография органов грудной клетки;
- МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография);
- линейная томография грудной клетки проводится по показаниям при отсутствии возможности проведения компьютерной томографии (КТ).

Рекомендованы следующие показания для КТ-исследования органов грудной клетки:

- положительные тесты, основанные на высвобождении

Т-лимфоцитами ИФН- γ в ответ на специфические антигены МБТ и/или с АТР;

- клинические симптомы, характерные для туберкулеза;
- любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания.

Рекомендуется проведение следующих иммунологических тестов:

- внутрикожная проба с АТР (если не была проведена в условиях общей лечебной педиатрической сети), возможна одновременная постановка пробы Манту и с АТР на разных руках;
- анализы крови, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН- γ (по показаниям).

При отсутствии признаков функциональных нарушений, связанных с туберкулезной инфекцией, со стороны каких-либо органов и систем, локальных изменений специфического характера по данным КТ-исследования органов грудной клетки на фоне положительных тестов на высвобождение ИФН- γ и/или пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ), **можно констатировать наличие латентной туберкулезной инфекции [3].**

ГЛАВА 3. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

3.1. Режимы профилактического лечения латентного туберкулеза

Режимы превентивной химиотерапии латентного туберкулеза, вызванного микобактериями, чувствительными к изониазиду и/или рифампицину, делятся на две группы: монотерапия изониазидом в течение 6–12 месяцев и более короткие – на основе рифамицина.

Профилактическое лечение изониазидом в течение шести месяцев (6 Н) было широко используемой схемой в странах с высокой и низкой заболеваемостью туберкулезом и стало стандартом как для взрослых, так и для детей, как ВИЧ-позитивных, так и ВИЧ-негативных лиц.

В нескольких систематических обзорах последовательно продемонстрирована эффективность 6 Н в профилактике заболевания туберкулезом среди лиц, инфицированных МБТ.

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием ВИЧ-инфицированных лиц в 2009 году показал, что применение 6 Н снижает общий риск заболевания туберкулезом на 33 % (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,51; 0,87), а у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой эффективность достигает 64 % (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,22; 0,61) [9]. Данный обзор также продемонстрировал, что эффективность 6-месячного режима существенно не отличалась от эффективности 12-месячной ежедневной монотерапии изониазидом (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,3; 1,12).

Недавний систематический обзор РКИ также показал значительно большее снижение заболеваемости туберкулезом среди участников, получавших 6 Н, чем среди участников, получавших плацебо (отношение шансов 0,65; 95 % ДИ 0,50; 0,83) [106].

Данные клинических исследований, полученные за последние два десятилетия, показывают аналогичную профилактическую эффективность более коротких схем профилактической химиотерапии на основе рифампицина/рифапентина/рифабутина у ВИЧ-позитивных и у ВИЧ-негативных пациентов в виде монотерапии или в комбина-

ции с изониазидом [43, 69, 83, 106]. Явными преимуществами таких схем являются лучшая приверженность к соблюдению режима из-за более короткой продолжительности и меньшего количества неблагоприятных побочных эффектов. Использование более коротких схем на основе рифампицина коррелирует с большей частотой завершения превентивного лечения (82 % против 61) [11].

Учитывая полученные результаты, в руководстве ВОЗ от 2020 года содержатся рекомендации по применению более коротких схем профилактического лечения туберкулеза на основе рифампицина в качестве альтернативы шестимесячному курсу приема изониазида [102].

Эксперты ВОЗ оценили имеющиеся фактические данные в отношении различных вариантов превентивной химиотерапии и, приняв во внимание такие ключевые вопросы, как потенциальные преимущества и угрозы для лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом, а также ресурсы и возможности системы здравоохранения, рекомендовали для профилактического лечения **следующие варианты, которые могут применяться вне зависимости от уровня распространенности туберкулеза в конкретной стране/территории и ВИЧ-статуса пациентов:**

- 6 месяцев ежедневного приема изониазида
- 9 месяцев ежедневного приема изониазида
- 4 месяца ежедневного приема рифампицина
- 3 месяца ежедневного приема рифампицина + изониазида
- 3 месяца еженедельного приема рифапентина + изониазида
- 1 месяц ежедневного приема рифапентина+ изониазида.

Выбор будет зависеть от наличия противотуберкулезных препаратов и их взаимодействия с другими лекарственными средствами, возраста пациента и его приверженности к соблюдению режима терапии.

В табл. 5 представлены доступные в настоящее время варианты профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции.

Таблица 5

Режимы профилактического лечения туберкулеза, рекомендованные в настоящее время (ВОЗ, 2020)

Режимы превентивной химиотерапии	6 Н	3 Н Р	3 Н R	4 R	1 Н Р	Н В6 СРГ (Q-ТВ)
Наименование препарата (-ов)	Изониазид	Изониазид+ рифапентин	Изониазид+ рифампицин	Рифампицин	Изониазид+ рифапентин	Изониазид+ пиридоксин+ ко-тримоксазол (только для ВИЧ-инфицированных лиц)
Длительность приема (месяцы)	6	3	3	4	1	6
Кратность приема	Один раз в день	Один раз в неделю	Один раз в день	Один раз в день	Один раз в день	Один раз в день
Количество доз приема	180	12	90	120	30	180
Общее количество таблеток одной дозы для взрослого	1 (при дозировании Н 0,3)	9 (при дозировании Н 0,3 + Р 0,15)	3 (при дозировании Н 0,3 + R 0,3)	2 (при дозировании R 0,3)	5 (при дозировании Н 0,3 + Р 0,15)	1 (при дозировании Н 0,3)

Режимы превентивной химиотерапии	6 Н	3 НР	3 НR	4 R	1 НР	НВ6 СРТ (Q-TIV)
Использование у детей	Возможен прием в любом возрасте Предпочтительно для детей с ВИЧ- инфекцией, получа- ющих LPV-RTV, NVP или DTG	Рекомендова- но для приема детьми стар- ше 2 лет	Возможен прием в лю- бом возрасте	Возможен прием в лю- бом возрасте	Рекомендова- но для приема детьми стар- ше 12 лет	Возможен прием в любом воз- расте
Использование во время беремен- ности	Безопасно для при- менения	Безопасность не изучена	Безопасно для примене- ния	Может быть безопасно, хотя нет данных о безопасности или эффек- тивности конкретно в этой популя- ции ¹	Безопасность не изучена	Безопасно для примене- ния, предпо- читательный вариант ВИЧ- инфицирован- ных лиц ²

Продолжение таблицы 5

Режимы превентивной химиотерапии	6 Н	3 НР	3 НR	4 R	1 НР	НВ6 СРТ (Q-ТВ)
Взаимодействие с АРВП	Нет ограничений	<p>Рекомендо- вано приме- нение с TDF, EFV (600 мг), DTG, RAL</p> <p>Противопо- казано при- менение: ИП, NVP/большин- ство ННИОТ TAF</p>	<p>Рекомендова- но приме- ние с TDF, EFV (600 мг)</p> <p>Применение с осторожно- стью: TAF</p> <p>Рекомендова- но провести коррекцию дозы DTG, RAL</p> <p>Противопо- казано при- менение: ИП, NVP/ большинство ННИОТ</p>	<p>Рекомен- довано применение с TDF, EFV (600 мг)</p> <p>Рекомен- довано провести коррекцию дозы DTG, RAL</p> <p>Противопо- казано при- менение: ИП, NVP/ большинство ННИОТ TAF</p>	<p>Рекомендо- вано приме- нение с TDF, EFV (600 мг), DTG, RAL</p> <p>Противопо- казано при- менение: ИП, NVP/ большинство ННИОТ TAF</p>	Нет ограничений

Продолжение таблицы 5

Режимы превентивной химиотерапии	6 Н	3 НР	3 НR	4 R	1 НР	НВ6 СРТ (Q-TIV)
Возможные неблагоприятные побочные реакции	Гепатотоксичность Периферическая нейропатия Кожная сыпь Диспепсические расстройства	Гриппоподобный синдром Реакции гиперчувствительности Диспепсические расстройства Окрашивание жидкостей организма в оранжевый цвет Кожная сыпь Гепатотоксичность	Реакции гиперчувствительности Гепатотоксичность Кожная сыпь Диспепсические расстройства Гипопротромбинемия Окрашивание жидкостей в оранжевый цвет	Кожная сыпь Диспепсические расстройства Гепатотоксичность Гипопротромбинемия Оранжевое окрашивание биологических жидкостей	Гепатотоксичность Реакция гиперчувствительности Кожная сыпь Диспепсические расстройства Окрашивание биологических жидкостей в оранжевый цвет	Гепатотоксичность Кожная сыпь Диспепсические расстройства

Продолжение таблицы 5

Режимы превентивной химиотерапии	6 Н	3 НР	3 НR	4 R	1 НР	Н В6 СРТ (Q-ТТВ)
Абсорбция	Оптимальное всасывание препарата происходит натощак При приеме жирной пищи отмечается снижение пиковой концентрации до 50 %	Пероральная биодоступность рифапентина составляет 70 % (но не Н+Р) Пиковая концентрация увеличивается при приеме препарата во время еды	Абсорбция рифампицина происходит быстро, но может замедляться или снижаться при приеме пищи с высоким содержанием жиров		Пероральная биодоступность рифапентина составляет 70 % (но не Н+Р) Пиковая концентрация увеличивается при приеме препарата во время еды	Оптимальное всасывание препарата происходит натощак При приеме жирной пищи отмечается снижение пиковой концентрации до 50 %

Примечания: TDF – тенофовир дизопроксил фуемарат, TAF – тенофовир алафенамид фуемарат, EFV – эфавиренз, DTG – долутегравир, RAL – ралтегравир, NVP – неврирапин, ИП – ингибиторы протеаз, ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

¹ Сообщалось о кровотечениях, связанных с гипопротромбинемией, у младенцев и матерей после применения рифампицина на поздних сроках беременности. В случае, если рифампицин используется в последние несколько недель беременности, рекомендован прием витамина К как матери, так и ребенку после родов (FDA).

² В одном рандомизированном исследовании был показан повышенный риск неблагоприятных исходов родов у матерей, принимающих изониазид во время беременности; однако несколько других исследований продемонстрировали, напротив, преимущественно профилактики туберкулеза изониазидом

НЕБОЛЬШИЕ КОММЕНТАРИИ К РАЗЛИЧНЫМ РЕЖИМАМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Изониазид в течение шести или девяти месяцев ежедневно для профилактического лечения туберкулеза наиболее часто использовался во всем мире, однако в настоящее время монотерапия изониазидом все чаще заменяется короткими схемами с включением рифампицина, которые становятся все более доступными.

Вполне вероятно, что режимы 6 Н или 9 Н по-прежнему будут выбором для превентивной терапии туберкулеза, в ситуациях, когда нельзя использовать схемы на основе рифампицина. Например, изониазид является предпочтительной схемой профилактического лечения ВИЧ-инфицированных лиц, получающих лечение на основе ингибиторов протеазы (лопинавир-ритонавир) или ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (невирапин) из-за потенциальных рисков лекарственного взаимодействия.

Рифампицин в течение четырех месяцев ежедневно

Рифампицин уже длительное время используется для лечения активного и латентного туберкулеза и имеет меньшую по сравнению с изониазидом частоту и тяжесть неблагоприятных побочных реакций (лучший профиль лекарственной безопасности). Режим 4 R для профилактического лечения показан лицам, контактировавшим с больными изониазид устойчивым туберкулезом, но в качестве альтернативы может применяться и в других ситуациях.

Одна из основных проблем применения режима 4 R заключается в опасениях, что его использование может повысить уровень устойчивости к рифампицину в популяции, однако на сегодняшний день не получено данных, доказавших увеличение показателей распространенности рифампицин резистентного туберкулеза в связи с расширением его применения для превентивной химиотерапии.

Другая существенная проблема, которую необходимо учитывать при выборе режима профилактического лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, это взаимодействие рифампицина с АРВП.

Изониазид в комбинации с рифампицином ежедневно в течение трех месяцев/изониазид в комбинации с рифапентином еженедельно в течение трех месяцев/изониазид в комбинации с рифапентином ежедневно в течение одного месяца

Схемы, содержащие изониазид и рифампицин (3 Н+Р) могут применяться у лиц любого возраста, включая и детей младше двух лет.

Режимы 1 Н+Р и 3 Н+Р имеют такую же эффективность, как и изониазид для профилактики туберкулеза [10, 90, 93, 94], и могут стать предпочтительными схемами профилактического лечения во всех возрастных категориях. Исследования безопасности режима 3 Н+Р среди детского населения были проведены и в Российской Федерации, и также продемонстрировали низкую частоту нежелательных явлений [8]. Однако в настоящее время отсутствуют или очень ограничены фармакокинетические данные о безопасности применения рифапентина у детей младше 2 лет, поэтому в настоящее время режим 3 Н+Р рекомендуется применять только начиная с 2-летнего возраста. Возможность назначения режима 1 Н+Р для детей в возрасте младше 13 лет также будет рассмотрена после того, как станут доступны данные исследований безопасности в данной возрастной категории. В целом короткая продолжительность превентивной химиотерапии режимами 3 Н+Р / 1 Н+Р и более высокие показатели завершения лечения делают их режимами выбора и на индивидуальном, и на популяционном уровне.

Профилактическое лечение лиц, контактировавших с больными МЛУ-туберкулезом

В ряде исследований сообщается о снижении заболеваемости МЛУ-туберкулезом примерно на 90 % при проведении профилактического лечения [59].

В 2020 году была опубликована новая рекомендация ВОЗ о проведении превентивной химиотерапии левофлоксацином в течение шести месяцев лицам, находившимся в тесном контакте с больными рифампицин устойчивым туберкулезом с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам, аналогичные федеральные рекомендации в отношении взрослых лиц утверждены в Российской Федерации в 2022 году [1, 102].

В ближайшие несколько лет станут доступны результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований профилактического лечения лиц, контактировавших с больными МЛЮ-туберкулезом, которые проводятся в разных странах:

- ТВ CHAMP: применение левофлоксацина в течение шести месяцев по сравнению с плацебо у детей младше пяти лет (ЮАР, более подробная информация – <http://www.isrctn.com/ISRCTN92634082>).

- V-QUIN: применение левофлоксацина в течение 24 недель по сравнению с плацебо для всех возрастов с признаками инфекции (Вьетнам; более подробная информация – <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817>).

- PNOENix: применение деламанида в течение 26 недель по сравнению с изониазидом для всех возрастов (11 стран; более подробная информация – <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383>).

Научное исследование эффективности и безопасности профилактического лечения фторхинолонами детей, находившихся в контакте с больными МЛЮ-туберкулезом, было выполнено и в Архангельской области, где уровень множественной лекарственной устойчивости МБТ среди новых случаев превышает 30 %, среди случаев повторного лечения туберкулеза составляет более 60 %

В период с 2011 по 2014 год 58 детей, имевших контакт с больными туберкулезом, вызванным МБТ, устойчивыми к рифампицину и/или рифампицину и изониазиду, но чувствительными к фторхинолонам, получили профилактическую терапию моксифлоксацином (10 мг/кг/один раз в день).

Исследование показало, что фторхинолоны хорошо переносятся детьми, ни у одного ребенка из получивших превентивное лечение, не развился активный туберкулез. В шести случаях отмечались нежелательные явления, все они были легкими (1 или 2 степени), и только у одного ребенка неблагоприятная побочная реакция привела к прекращению лечения (возникла аллергическая реакция с уртикарной сыпью и сухим кашлем) [42].

3.2. Дозирование противотуберкулезных препаратов для превентивной химиотерапии туберкулеза

В табл. 6 представлены рекомендуемые дозы препаратов для профилактического лечения туберкулеза.

Таблица 6

Дозирование противотуберкулезных препаратов для превентивной химиотерапии туберкулеза

Режим	Доза препаратов с учетом возраста и массы тела					
6 Н или 9 Н ежедневный прием изониазида в течение шести месяцев или девяти месяцев	<10 лет: 7–15 мг/кг/день (в среднем 10 мг/кг/день)					
	10 лет и старше: 5 мг/кг/день					
4 R ежедневный прием рифампицина в течение четырех месяцев	<10 лет: 10–20 мг/кг/день (в среднем 15 мг/кг/день)					
	10 лет и старше: 10 мг/кг/день					
3 H+R ежедневный прием изониазида и рифампицина в течение трех месяцев	изониазид <10 лет: 7–15 мг/кг/день (в среднем 10 мг/кг/день) 10 лет и старше: 5 мг/кг/день					
	рифампицин <10 лет: 10–20 мг/кг/день (в среднем 15 мг/кг/день) 10 лет и старше: 10 мг/кг/день					
3 H+P еженедельный прием изониазида и рифапентина (12 доз)	>2 года – < 14 лет					
		10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 г	> 34 кг
	изониазид 0,1	3 таб.	5 таб.	6 таб.	7 таб.	7 таб.
	рифапентин 0,15	2 таб.	3 таб.	4 таб.	5 таб.	5 таб.
	>14 лет					
		30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг
	изониазид 0,3	3 таб.				
рифапентин 0,15	6 таб.	6 таб.	6 таб.	6 таб.	6 таб.	

1 Н+Р ежедневный прием изониазида и рифапентина (28 доз)	>13 лет изониазид 0,3/день рифапентин 0,6/день				
	<14 лет в среднем 15–20 мг/кг/день				
6 Lfx ежедневный прием левофлоксацина в течение шести месяцев	9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–34 кг	
	0,15 /кг	0,2–0,3 /кг	0,3–0,4 /кг	0,5–0,75 /кг	
	>14 лет				
	<45 кг	>45 кг			
	0,75 мг/ кг	1,0 мг/кг			

Применение пиридоксина (В6) в период профилактического лечения туберкулеза

Одним из неблагоприятных побочных эффектов длительного приема высоких доз изониазида является периферическая нейропатия, которая развивается вследствие дефицита витамина В6 (пиридоксина). Клинически проявляется симметричным онемением и покалыванием в конечностях, могут возникать колющие боли и жжение в стопах, а затем и в кистях, при отсутствии лечения симптомы ухудшаются и вызывают сильный дискомфорт.

In vivo пиридоксин превращается в коферменты, играющие существенную роль в метаболизме белков, углеводов, жирных кислот и ряда других веществ, включая амины головного мозга; изониазид конкурентно ингибирует действие пиридоксина в этих метаболических функциях [86]. Установлено, что частота и тяжесть периферической нейропатии коррелирует с дозой изониазида. Исследования, проведенные еще в 1950-х годах, показали, что признаки и симптомы периферической нейропатии имели местов у значительной части пациентов (более 40 %), получавших высокие дозы изониазида (16–24 мг/кг/день), и только у 2 % среди тех, кто получал 4–6 мг/кг/день [17, 31, 66, 86].

В настоящее время для профилактического лечения туберкулеза используется стандартная суточная доза изониазида 0,3, и признаки периферической нейротоксичности препарата регистрируются гораздо реже. Неблагоприятная побочная реакция обычно легко обратима при отмене изониазида и назначении терапии пиридоксином.

Пациентам с высоким риском развития периферической нейропатии (злоупотребление алкоголем, ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, беременность, кормление грудью) при применении схемы, содержащей изониазид, рекомендовано дополнительно получать витамин В6 в стандартной профилактической дозе 10–25 мг/день.

При появлении клинических признаков полинейропатии рассматривают вопрос об уменьшении дозы изониазида и назначают пиридоксин по 50–75 мг в день, в некоторых случаях увеличивают до 100–200 мг/день (более высокие дозы снижают антибактериальную активность изониазида).

Рутинное введение пиридоксина другим лицам, получающим стандартную дозу изониазида, не требуется [31]. Адекватная диета, содержащая 1–2 мг соединений витамина В6 в день, может защитить от токсичного действия изониазида. Пищевыми источниками пиридоксина являются морковь, шпинат, горох, картофель, молоко, сыр, яйца, рыба, мясо и обогащенная мука.

3.3. Профилактическое лечение туберкулеза в отдельных группах

Беременные женщины, живущие с ВИЧ-инфекцией, подвергаются более высокому риску заболевания туберкулезом во время беременности и после родов, что может иметь серьезные последствия как для матери, так и для ребенка [41, 79]. В целом беременность как у ВИЧ-положительных, так и у ВИЧ-отрицательных женщин не является противопоказанием для профилактического лечения, поскольку изониазид и рифампицин считаются безопасными для использования [50, 75].

Систематический обзор публикаций, проведенный экспертами ВОЗ, не выявил связи превентивной химиотерапии туберкулеза изониазидом и/или рифампицином с неблагоприятными исходами

беременности, такими как фетальная/неонатальная гибель, недоношенность, низкая масса тела при рождении, врожденные аномалии, также не сообщалось о статистически значимых рисках гепатотоксичности у беременных, иных неблагоприятных побочных реакций 3 или 4 степени токсичности или смерти.

Таким образом, при наличии показаний профилактическое лечение можно начинать в антенатальный или постнатальный периоды.

Всем беременным и кормящим женщинам, получающим превентивную химиотерапию изониазидом, рекомендовано дополнительно назначать терапевтические дозы витамина B6.

Рифампицин, как правило, считается безопасным для применения во время беременности, и коррекция дозы не требуется.

В настоящее время имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности рифапентина при беременности, поэтому режимы 1 Н+Р и 3 Н+Р не следует использовать при беременности до тех пор, пока не будут получены дополнительные результаты.

Профилактическое лечение с использованием изониазида и/или рифампицина можно безопасно назначать кормящим женщинам [68].

Младенцам, получающим изониазид, или кормящей матери, принимающей изониазид, следует дополнительно назначать пиридоксин.

Женщины, принимающие оральные или гормональные контрацептивы

Рифампицин и рифапентин взаимодействуют с пероральными и гормональными противозачаточными препаратами с потенциальным риском снижения эффективности контрацепции. Женщинам, принимающим оральные контрацептивы во время лечения рифампицином или рифапентином, рекомендовано:

- использовать альтернативные препараты (например, депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) каждую восьмую неделю [62] или более высокие дозы эстрогена (50 мкг)) после консультации с врачом;
- использовать другой вид контрацепции (барьерный контрацептив или внутриматочную спираль).

Заболевания печени

Изониазид и рифампицин/рифапентин могут вызывать токсическое поражение печени, поэтому профилактическое лечение данными препаратами следует начинать с осторожностью лицам, у которых исходные значения АЛТ и АСТ более чем в три раза превышают верхнюю границу нормы.

Исследования показали, что профилактическое лечение туберкулеза хорошо переносят пациенты с хроническим гепатитом В или гепатитом С [46, 78]. Вместе с тем следует учитывать, что все рифамицины, включая рифапентин, не рекомендуется использовать вместе со многими противовирусными препаратами прямого действия для лечения вирусного гепатита С, поскольку их концентрация может снижаться до субтерапевтического уровня [13, 51].

Профилактическое лечение не следует назначать лицам с терминальной стадией заболевания печени и до разрешения острого гепатита.

Почечная недостаточность

Изониазид и рифампицин/рифапентин выводятся с желчью, таким образом, эти препараты можно назначать в стандартных дозах пациентам с почечной недостаточностью. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью должны получать изониазид с пиридоксином (витамин В6) для предотвращения периферической нейропатии.

ВИЧ-инфекция

В данной ситуации ключевой проблемой при профилактическом лечении туберкулеза с применением рифампицина является лекарственное взаимодействие с АРВП.

Рифампицин и рифапентин можно назначать одновременно с эфавиренцем или долутегравиром без коррекции дозы, ралтегравир следует использовать в более высокой дозе (800 мг два раза в день).

Рифампицин или рифапентин не следует назначать одновременно с ингибиторами протеазы или невирапином.

3.4. Ведение пациентов с неблагоприятными побочными реакциями противотуберкулезных препаратов, применяемых для превентивной химиотерапии

Как и в случае любых профилактических мероприятий, медицинские работники должны оценить риски и преимущества превентивного лечения туберкулеза для конкретного пациента.

Сбор подробного и точного анамнеза, включая информацию о хронических заболеваниях, постоянный или длительный прием других лекарственных препаратов, известные в прошлом неблагоприятные побочные реакции, а также уточнение сведений при каждом визите пациента, получающего профилактическую терапию, может помочь выявить тех, кто нуждается в более тщательном наблюдении.

В табл. 7 обобщены известные нежелательные явления/неблагоприятные побочные реакции, связанные с препаратами, которые в настоящее время применяются для превентивного лечения лекарственно чувствительного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания.

Таблица 7

Возможные неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных препаратов, применяемых для профилактического лечения туберкулеза

Наименование лекарственных препаратов	Частые неблагоприятные побочные реакции	Редкие неблагоприятные побочные реакции
Изониазид	Гепатит (чаще бессимптомное повышение концентрации ферментов печени в сыворотке крови) Периферическая нейропатия (парестезия, онемение и боль в конечностях) Кожная сыпь Сонливость и вялость	Судороги Пеллагра Артралгия Анемия Медикаментозная красная волчанка

Рифампицин	<p>Желудочно-кишечные реакции (абдоминальная боль, тошнота, рвота)</p> <p>Гепатит (чаще бессимптомное повышение концентрации ферментов печени в сыворотке крови)</p> <p>Генерализованные кожные реакции</p> <p>Тромбоцитопеническая пурпура</p> <p>Изменение цвета биологических жидкостей (окрашивание в оранжевый цвет)</p>	<p>Остеомаляция</p> <p>Псевдомембранозный колит</p> <p>Псевдоадреналовый криз</p> <p>Острая почечная недостаточность</p> <p>Шок</p> <p>Гемолитическая анемия</p> <p>Гриппоподобный синдром</p>
Рифапентин/рифабутин	<p>Желудочно-кишечные реакции (абдоминальная боль, тошнота, рвота)</p> <p>Реакции гиперчувствительности (гриппоподобные симптомы)</p> <p>Гепатит (чаще бессимптомное повышение концентрации ферментов печени в сыворотке крови)</p> <p>Изменение цвета биологических жидкостей (окрашивание в оранжевый цвет)</p>	<p>Гипотензия/обморок</p> <p>Снижение количества лейкоцитов и эритроцитов</p> <p>Снижение аппетита</p> <p>Гипербилирубинемия</p>
Левифлоксацин/моксифлоксацин	<p>Желудочно-кишечные реакции (абдоминальная боль, тошнота, рвота)</p> <p>Гепатит (чаще бессимптомное повышение концентрации ферментов печени в сыворотке крови)</p>	<p>Нарушение ритма сердца</p> <p>Артралгия, миалгия</p> <p>Периферическая нейропатия</p> <p>Депрессия</p>

		Психоз Судороги Кожная сыпь, зуд Тендинит, разрыв сухожилия
--	--	--

Медицинским работникам до начала профилактического лечения необходимо не только объяснить пациенту важность терапии, завершения назначенного курса и подчеркнуть риск, связанный с заболеванием туберкулезом, но и проинформировать о возможных побочных эффектах и настоятельно рекомендовать обратиться за помощью, если в период между посещениями появятся признаки токсичности препаратов (например такие, как потеря аппетита, постоянная усталость или слабость, дискомфорт в животе, тошнота, рвота, темная моча, сыпь или зуд, пожелтение кожи или глаз, покалывание или онемение в руках или ногах).

ИЗОНИАЗИД

Лекарственный гепатит

Бессимптомное повышение печеночных ферментов в сыворотке крови наблюдается у 10–20 % лиц, принимающих изониазид, и, как правило, данная неблагоприятная побочная реакция обычно купируется без дополнительного медицинского вмешательства.

Рекомендуется воздержаться от дальнейшего приема изониазида, если уровни АЛТ и АСТ превышают в три раза верхнюю границу нормы и развиваются клинические симптомы гепатита или при превышении верхней границы нормы в пять раз даже при субклиническом течении поражения печени.

Клиника лекарственного гепатита появляется примерно у 0,1 % людей, получающих изониазид, и чаще встречается при сочетании приема препарата с другими гепатотоксическими агентами. К факторам, которые увеличивают вероятность развития и тяжесть гепатита, относятся ежедневное употребление алкоголя, заболевания печени, возраст старше 65 лет и одновременный прием других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени.

Периферическая нейропатия (парестезия, онемение и боль в конечностях) возникает менее чем у 0,2 % людей, принимающих изониазид в обычных дозах. Риск развития такой неблагоприятной побочной реакции повышается при наличии других состояний, связанных с нейропатией (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, почечная недостаточность, алкоголизм). Таким пациентам рекомендован прием пиридоксина (витамина В6) для уменьшения риска токсичности изониазида.

Изониазид может также явиться причиной **пеллагры**, так как он блокирует синтез ниацина (витамина В3), который играет жизненно важную роль во многих метаболических процессах. Пеллагра клинически диагностируется по характерной кожной сыпи, кроме того, могут возникать диарея и нейropsychические расстройства. Повышенный риск развития пеллагры на фоне приема изониазида возникает у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Другими известными побочными эффектами изониазида являются кожная сыпь, сонливость и вялость.

РИФАМПИЦИН

Рифампицин может явиться причиной таких **желудочно-кишечных симптомов**, как тошнота, анорексия и боль в животе, однако они очень редко бывают достаточно серьезными для того, чтобы прекратить профилактическое лечение.

Гепатотоксичность, проявляющаяся транзиторной бессимптомной гипербилирубинемией, может наблюдаться у 0,6 % лиц, принимающих рифампицин. Лекарственный гепатит более вероятен при сочетании рифампицина с изониазидом.

Кожные реакции – зуд с сыпью или без нее – отмечается примерно у 6 % пациентов, принимающих рифампицин. Как правило, они проходят без дополнительного медицинского вмешательства и не являются истинной гиперчувствительностью, следовательно, в таком случае возможно продолжение профилактического лечения.

Сообщалось о случаях **синдрома гиперчувствительности** к рифампицину при интермиттирующем применении препарата в высоких дозах, характеризующемся гриппоподобными симптомами. Обычно такое состояние развивается после трех–шести месяцев

лечения. В редких случаях рифампицин может вызывать реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться гипотензией, нефритом, тромбоцитопенией, лихорадкой, головной болью, головокружением, скелетно-мышечными болями, петехиями, кожным зудом.

Оранжевое окрашивание жидкостей организма ожидаемо и безвредно, но пациентов, которым назначен рифампицин, необходимо предупреждать об этом заранее.

РИФАПЕНТИН

В целом рифапентин ассоциируется с меньшим количеством нежелательных явлений и хорошо переносится даже лицами с различной степенью нарушения функции печени [101].

Клинически значимые системные реакции на лекарства, в основном гриппоподобные, отмечаются у 3,5 % пациентов, получающих 3 НР, большинство из них являются легкими и проходят в течение 24 часов [91]. Сообщения о гипотонии или обмороках после приема 3 НР, эпизоды гиперчувствительности встречаются редко и обычно быстро купируются после прекращения приема лекарственных препаратов без какого-либо долгосрочного эффекта. Тем не менее необходим клинический мониторинг в отношении системных лекарственных реакций.

Довольно часто встречается безвредное окрашивание биологических жидкостей организма в оранжево-красный цвет, а также неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, потеря аппетита), снижение числа лейкоцитов и эритроцитов, кожная сыпь или зуд, боль в суставах и инъекция склер.

Мета-анализ, проведенный в 2014 году и обновленный в 2017-м, сравнил **нежелательные явления, связанные с использованием стандартной схемы 6 Н/9 Н, 3–4 R и 3–4 Н+R** [81, 82]. Сообщалось, что схема лечения только рифампицином и рифампицином + изониазидом имеет более низкий риск гепатотоксичности по сравнению с монотерапией изониазидом.

В другом систематическом обзоре, включавшем данные 23 рандомизированных и 55 нерандомизированных исследований 2017 года [15], сообщалось о высоких показателях гепатотоксичности при использовании 6Н/9Н (2–6 %) и самых низких показателях при исполь-

зовании 3 HR (1 %) и 3–4 R (0,01–2 %) (табл. 8). Несмотря на то, что в этом обзоре было подчеркнута общее неудовлетворительное документирование нежелательных явлений, неоднородность представленных данных (разные определения гепатотоксичности и высокий риск систематической ошибки в исследованиях), была получена информация о частоте любых нежелательных явлений и событий, которые в конечном итоге приводят к прекращению профилактического лечения. Самые высокие медианные показатели отказов от превентивной химиотерапии туберкулеза из-за нежелательных явлений были связаны с режимом 6 H, за ними следовал режим 9 H, и самые низкие показатели были при приеме режима 3 HR. О реакциях гиперчувствительности сообщалось у 4 % пациентов, получавших 3 HR, и у 2 % пациентов, принимавших 3 HR.

В табл. 8 представлена обобщенная информация о частоте возникновения и тяжести нежелательных явлений препаратов, применяемых для профилактического лечения лекарственно чувствительного туберкулеза.

Таблица 8

**Сводная информация о нежелательных явлениях
и отмене профилактического лечения туберкулеза
в связи с нежелательными явлениями**

Режим профилактического лечения туберкулеза	Количество участников исследований, включенных в систематический обзор	Средний процент участников исследования, у которых наблюдались нежелательные явления (минимум–максимум)
Любые нежелательные явления		
6 H	1098	36,1 (6–63,4)
9 H	4482	17,6 (0,18–71,8)
3-4 R	838	20,0 (0,2–57,4)
3 HR	745	29,7 (12,2–41,3)
3 HP	4991	11,5 (1,9–41,5)
Нежелательные явления 3–4 степени тяжести (токсичности)¹		
6 H	880	8,2 (0,0–12,0)
9 H	4714	3,3 (0,0–6,5)
3-4 R	788	1,7 (1,7–2,1)

3 НR	1023	2,3 (NA)
3 НP	5787	6,0 (1,3–8,9)
Отмена препаратов в связи с нежелательными явлениями		
6 Н	1738	3,8 (0,0–12,0)
9 Н	5304	6,4 (0,0–16,8)
3-4 R	846	2,8 (1,7–10,1)
3 НR	1797	2,2 (0,0–7,3)
3 НP	5993	1,7 (0,5–4,9)

Примечание. ¹ Нежелательное явление 3 степени тяжести (токсичности): значимое с медицинской точки зрения, но не угрожающее жизни событие; нежелательное явление 4 степени тяжести (токсичности): опасное для жизни событие.

Исследование, в котором сравнивалась переносимость режимов 3 НP и 9 Н среди ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов, выявило более высокие показатели токсичности 3 и 4 степени гепатотоксичности и других серьезных побочных эффектов среди ВИЧ-инфицированных лиц, получающих 9 Н. При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдалась меньшая частота гриппоподобных или системных реакций (1,0 % vs 4,6 %; P = 0,01) по сравнению с ВИЧ-отрицательными [92].

ЛЕВОФЛОКСАЦИН/МОКСИФЛОКСАЦИН

Препараты группы фторхинолонов могут вызывать неблагоприятные побочные реакции со стороны различных органов и систем.

Так, со стороны органов желудочно-кишечного тракта могут возникать диспепсия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, боль в животе, сухость во рту, транзиторное повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в плазме крови, дисбактериоз, псевдомембранозный колит.

Нарушения со стороны нервной системы клинически проявляются головокружением, головной болью, нарушением сна, беспокойством, снижением скорости реакций, возбуждением, редко – судорогами, галлюцинациями, психозами, парестезиями, фобиями, нарушением координации движений, вкуса, обоняния, зрения, диплопией, расстройством цветового восприятия, потерей сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы опасной неблагоприятной побочной реакцией является нарушение ритма сердца, редко возникает панцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы редко развивается острый интерстициальный нефрит, нарушение выделительной функции почек с повышением уровня мочевины и креатинина.

Могут появляться явления фотосенсибилизации, кожная сыпь, зуд. Крайне редко возникают аллергические реакции, такие как ангионевротический отек, в т. ч. ларингеальный, фарингеальный, лица, голосовых связок, бронхоспазм, крапивница, многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилактический шок.

Применение фторхинолонов ассоциируется с потенциально необратимыми серьезными неблагоприятными реакциями в разных системах, такими как тендинит, разрыв сухожилия, артралгия, миалгия, периферическая нейропатия и поражение центральной нервной системы (см. выше). Указанные реакции могут проявиться в период времени от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препаратов фторхинолонов.

МОНИТОРИНГ И КУПИРОВАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ/НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Прежде чем рассмотреть этот вопрос, следует напомнить, что по предложению ВОЗ для описания неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств была разработана унифицированная терминология:

- **«побочный эффект»** – это любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, развивающийся при использовании в обычных дозах и обусловленный его фармакологическим действием;

- **«неблагоприятные побочные реакции»** – это вредные и непредвиденные реакции вследствие применения лекарственного препарата в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека;

- **«неблагоприятное явление»** – это любое неблагоприятное событие, возникающее на фоне применения лекарственного средства

и не обязательно имеющее причинно-следственную связь с его применением.

Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных препаратов являются одной из основных причин, снижающих приверженность пациента к соблюдению режима химиотерапии, и в ряде случаев обуславливают необходимость коррекции схемы лечения. При этом возникновение большинства неблагоприятных реакций препаратов возможно предупредить, своевременно диагностировать, устранить или достигнуть их минимальных проявлений.

К серьезным нежелательным явлениям относятся все неблагоприятные медицинские явления, которые возникают при назначении любой дозы препарата (-ов) и приводят:

- к смертельному исходу;
- опасности для жизни пациента;
- госпитализации или продлению сроков стационарного лечения;
- длительной нетрудоспособности или инвалидности;
- клинически значимому состоянию.

Все неблагоприятные явления на момент регистрации рекомендуются распределять по степени тяжести (токсичности):

- **первая** степень тяжести (незначительная) характеризуется транзиторным (временным) и незначительным дискомфортом (<48 часов) и не требует медицинского вмешательства;
- **вторая** степень тяжести (умеренная), при которой наступает ограничение деятельности пациента от незначительного до умеренного, может потребовать определенной помощи, однако медицинское вмешательство/терапия не требуется или требуется минимальное;
- **третья** степень тяжести (тяжелая) регистрируется при выраженном ограничении деятельности пациента, когда требуется медицинское вмешательство/терапия и возможна госпитализация;
- **четвертая** степень тяжести (опасная для жизни) требует серьезного медицинского вмешательства и всегда госпитализации.

При возникновении нежелательных явлений в период профилактического лечения латентного туберкулеза медицинскому работнику необходимо соблюдать следующий **алгоритм действий**:

1. Оценить степень тяжести нежелательного явления.
2. Принять решение о вмешательстве: требуется только наблюдение/симптоматическое лечение/прекращение приема противотуберкулезных препаратов/требуется госпитализация и дополнительное лечение для предотвращения тяжелых исходов).
3. Определить (или предположить), что явилось причиной нежелательного явления: противотуберкулезные препараты или другие факторы.
4. Оценить, каким образом нежелательное явление повлияет на соблюдение режима профилактического лечения в дальнейшем.
5. Решить, возможно ли продолжить превентивную химиотерапию, стоит ли в дальнейшем использовать эти препараты или необходимо назначать другие

Рекомендуется использовать цифровые коммуникационные технологии, в том числе SMS и видеозвонки, для раннего сообщения о нежелательных явлениях и незамедлительных действиях медицинских работников.

Лекарственный гепатит

Транзиторное бессимптомное повышение АЛТ и АСТ в сыворотке крови отмечается, как правило, в первые недели лечения. Нет необходимости прерывать или изменять лечение, за исключением случаев общего недомогания, рвоты или клинически выраженной желтухи. Следует помнить, что многократная рвота, психические изменения, кровотечения могут быть проявлениями острой печеночной недостаточности и требуют немедленной отмены препаратов. В целом прием всех лекарственных препаратов должен быть прекращен до тех пор, пока желтуха и другие клинические симптомы не будут купированы, а ферменты печени не вернуться к исходному, до начала лечения, уровню (более подробно см. табл. 10).

В том случае, если не будет установлена связь острой печеночной недостаточности с другими причинами (алкоголь, вирусы), безопаснее перейти на альтернативный режим превентивной химиотерапии.

Кожные реакции

При появлении зуда без сыпи или с легкой сыпью рекомендовано продолжить профилактическое лечение и дополнительно назначить антигистаминные препараты.

Значительные кожные высыпания, сопровождающиеся зудом или поражениями слизистой оболочки, гипотонией, тяжелым общим состоянием, требуют немедленной отмены противотуберкулезных препаратов и назначения системных глюкокортикостероидов (преднизолон перорально 40–60 мг в день до купирования вышеуказанных симптомов с постепенным снижением дозы препарата в последующие дни).

В дальнейшем предпочтительно рассмотреть альтернативный режим профилактического лечения.

Пациентам с **изониазид-ассоциированной пеллагрой** необходимо отменить прием изониазида и назначить высокие дозы никотинамида (форма витамина В3). Рекомендуемое лечение пеллагры – 300 мг никотинамида в день в течение трех-четырёх недель. Кроме того, хорошими пищевыми источниками витамина В3 являются те же продукты, которые содержат витамина В6 (см. выше). Следует помнить, что пеллагра в отсутствии лечения может привести к тяжелому заболеванию и летальному исходу [71].

Периферическая нейропатия

Для профилактики периферической нейропатии в период приема изониазида лицам из групп риска (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и др.) рекомендовано ежедневно принимать 10–25 мг витамина В6 (пиридоксина) или комплекс витаминов группы В. При развитии периферической нейропатии пиридоксин следует назначать в большей дозе – 100–200 мг в день.

Желудочно-кишечные реакции (абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея)

В том случае, если симптомы выражены незначительно и являются эпизодическими, они проходят без дополнительного вмешательства. В редко встречающихся более серьезных ситуациях (многократная

рвота, выраженная абдоминальная боль) прием рифампицина прекращают на несколько дней, назначают симптоматическое лечение (например, метоклопрамид). В дальнейшем можно возобновить прием рифампицина с небольшим количеством пищи, чтобы обеспечить продолжение лечения (хотя одновременный прием пищи несколько снижает всасывание рифампицина, это предпочтительнее полного прекращения приема препарата).

В табл. 9 обобщена информация о ведении пациентов, у которых при проведении превентивной химиотерапии появляются нежелательные явления/неблагоприятные побочные реакции

Таблица 9

Рекомендуемая тактика ведения пациентов при возникновении нежелательных явлений/неблагоприятных побочных реакций в период профилактического лечения туберкулеза

Неблагоприятное явление	Временная отмена препаратов. После купирования возможно рассмотреть вопрос о повторном введении и продолжении лечения	Отмена противотуберкулезных препаратов/ использование альтернативных режимов
Гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, общее недомогание, иногда – головная боль, головокружение, миалгия, артралгия)	Только в том случае, если симптомы были кратковременными и незначительно выраженными Профилактическое лечение продолжают при тщательном наблюдении за состоянием пациента	Во всех случаях умеренной или тяжелой выраженности симптомов Необходимо рассмотреть альтернативные варианты профилактической химиотерапии без рифампицина (например, 6 H)
Повышение температуры тела, связанное с лекарственными препаратами	Однократное повышение температуры тела до фебрильных цифр Профилактическое лечение продолжают при тщательном наблюдении за состоянием пациента	Лихорадка выше 39 С° Повторное повышение температуры тела в период приема препаратов

<p>Постоянная тошнота, частая рвота и/или эпизоды неоформленного водянистого стула</p>	<p>Купирование симптомов после назначения противорвотных или противодиарейных препаратов</p> <p>Профилактическое лечение продолжают при тщательном наблюдении за состоянием пациента</p>	<p>Рвота или диарея, приводящие к дегидратации</p>
<p>Кожные реакции</p>	<p>Диффузная сыпь без везикул/с небольшим количеством везикул</p> <p>Профилактическое лечение продолжают при тщательном наблюдении за состоянием пациента</p>	<p>Обширные буллезные поражения/изъязвление слизистых оболочек/синдром Стивенса-Джонсона (токсический эпидермальный некролиз)</p>
<p>Другие реакции гиперчувствительности (гипотензия, острый бронхоспазм, конъюнктивит, тромбоцитопения)</p>	<p>При тяжелых клинических проявлениях необходимо рассмотреть альтернативные варианты без рифампицина (например, 6 Н)</p>	
<p>Лабораторные и/или клинические симптомы гепатита (общая слабость, повышенная утомляемость, потеря аппетита, постоянная тошнота)</p>	<p>АЛТ/АСТ <5 раз превышает верхнюю границу нормы и отсутствие симптомов</p> <p>Профилактическое лечение продолжают при тщательном наблюдении за состоянием пациента</p>	<p>АЛТ/АСТ в ≥ 5 раз превышает верхнюю границу нормы при отсутствии симптомов</p> <p>АЛТ/АСТ в ≥ 3 раз превышает верхнюю границу нормы при наличии симптомов</p>
<p>Психоз (в период приема изониазида или фторхинолонов)</p>	<p>Решение о возможности продолжения лечения принимают только после консультации врача-психиатра</p>	
<p>Судороги (в период приема изониазида или фторхинолонов)</p>	<p>Только в том случае, если судорожный приступ не был генерализованным</p>	<p>Генерализованные судороги</p>

Обратите внимание, что все рифампицины являются мощными индукторами ферментов, и любые неблагоприятные явления/побоч-

ные эффекты следует оценивать и контролировать вместе с потенциальными лекарственными взаимодействиями (см. ниже).

3.5. Лекарственные взаимодействия

При одновременном назначении **рифампицинов (рифампицин/рифабутин/рифапентин) и антиретровирусных препаратов** могут наблюдаться изменения их действия на организм вследствие повышения концентрации в крови лекарственных средств из указанных групп и тем самым увеличивать их токсичность или, напротив, снижать их биодоступность и увеличивать риск неэффективного лечения ВИЧ-инфекции или амплификации лекарственной устойчивости ВИЧ.

Все рифампицины являются сильными индукторами метаболических ферментов, в том числе ферментов цитохрома P450, и поэтому могут взаимодействовать с препаратами, которые зависят от этого метаболического пути, ускоряя их элиминацию. Рифампицин и рифапентин обладают аналогичной активностью, рифабутин является менее сильным индуктором.

К антиретровирусным препаратам (АРВП), наиболее подверженным индукции ферментов цитохрома P450 под действием рифампицинов, относятся все ингибиторы протеазы (ИП), часть нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), некоторые ингибиторы интегразы (ИИ), антагонист хемокиновых рецепторов CCR5 (например, маравирик).

Рифампицины также взаимодействуют со многими другими лекарственными препаратами, представленными в табл. 10. При принятии решения о профилактической терапии туберкулеза с включением рифампицинов и одновременном приеме указанных препаратов требуется взвешенная клиническая оценка и либо отказ от ранее выбранной схемы превентивного лечения, либо корректировка дозы [44].

В целом, назначая режимы профилактического лечения туберкулеза, содержащие рифампицин и рифапентин, придерживаются следующих рекомендаций:

- не следует назначать ВИЧ-инфицированным лицам, принимающим любые ИП или схемы, включающие ННИОТ, невирапин;
- при одновременном применении рифампицина/рифапентина [72] с эфавиренцем коррекция дозы не требуется;
- при совместном применении с рифампицином дозу долутегравира необходимо увеличить до 50 мг два раза в день для взрослых [33];
- применение рифапентина с ралтегравиром является безопасным и хорошо переносится [101];
- прием рифапентина один раз в неделю снижает экспозицию долутегравира, однако уровни долутегравира в крови остаются выше целевых концентраций, связанных с подавлением вирусной нагрузки у взрослых, принимающих оба препарата [58], долутегравир можно назначать еженедельно с рифапентином без изменения дозы [32];
- в настоящее время исследования по оценке уровней долутегравира и необходимости коррекции его дозирования при назначении режима 1 Н+Р для взрослых и детей продолжаются (ACTG 5372).

Изменение антиретровирусной терапии (АРВТ) для адаптации к определенному режиму профилактического лечения туберкулеза следует проводить с особой осторожностью. Врачи-инфекционисты взвешивают риск и пользу такой коррекции, поскольку изменение АРВТ может привести к неэффективности лечения ВИЧ-инфекции. Все же, если рассматривать вариант изменения схемы АРВТ для обеспечения совместимости с профилактическим лечением туберкулеза с включением рифампицина, следует учитывать, что

- большинство НИОТ и ИИ не имеют значительных неблагоприятных лекарственных взаимодействий с рифампицинами;
- фармакокинетические данные не выявили значительных неблагоприятных лекарственных взаимодействиях рифапентина с ННИОТ эфавиренцем [35, 56, 57], ИИ ралтегравиром [100], НИОТ абакавиром (АВС), эмтрицитабином (FTC), тенофовиром дизопроксил фумаратом (ТДФ), ламивудином (ЗТС) или зидовудином (АЗТ);
- схемы АРВТ на основе эфавиренза или ралтегравира, используемые в комбинации с АВС/ЗТС или ТДФ/FTC, могут применяться одновременно с 3 Н+Р;
- заметным исключением является одновременный прием тенофовира алафенамида (ТАФ) и рифапентина, когда происходит ин-

гибирование Р-гликопротеина, что может привести к неприемлемо низкому воздействию ТАФ на ВИЧ [60].

Изониазид ингибирует некоторые ферменты цитохрома Р-450, поэтому совместное введение изониазида с препаратами, которые подвергаются биотрансформации посредством этих метаболических путей, может снижать элиминацию, тем самым увеличивая концентрацию/экспозицию препарата. Следовательно, дозы препаратов, которые метаболизируются ферментами цитохрома Р-450, могут потребовать корректировки для поддержания их оптимальных терапевтических концентраций в крови.

Например, изониазид ингибирует метаболизм следующих препаратов: эфавиренц, противосудорожные препараты, бензодиазепины, галоперидол, кетоконазол, теофиллин и варфарин.

Одновременное влияние конкурирующих эффектов рифампицина и изониазида на метаболизм указанных препаратов неизвестно, но индуцирующие эффекты рифампицина, как правило, более выражены, чем ингибирующее действие изониазида.

Примеры лекарственного взаимодействия противотуберкулезных препаратов, применяемых для профилактического лечения туберкулеза, с наиболее часто применяемыми лекарственными средствами представлены в табл. 10.

Таблица 10

Взаимодействие некоторых групп лекарственных препаратов с изониазидом и рифампицинами

Клинико-фармакологические группы лекарственных препаратов	Изониазид ингибирует метаболизм и обмен веществ и повышает уровень концентрации в крови	Рифампицин ускоряет метаболизм и обмен веществ и снижает уровень концентрации в крови
Антиаритмические препараты (например, дизопирамид/мексилетин/хинидин/токаинид)		Снижает

Бета-блокаторы (например, пропранолол)		Снижает
Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем/ нифедипин/верапамил)		Снижает
Антикоагулянт непрямого действия (варфарин)	Повышает	Снижает
Сердечные гликозиды (например, дигоксин)		Снижает
Фибраты – гиполипидемические средства (например, клофибрат)		Снижает
Пероральные гипогликемические средства группы сульфонилмочевины (глибенкламид)		Снижает
Противосудорожные препараты (например, фенитоин, карбамазепин, примидон, вальпроевая кислота)	Повышает	Снижает
Барбитураты (фенобарбитал)	Повышает	Снижает
Антидепрессанты (например, амитриптилин/ нортриптилин/ адепресс, пароксетин)	Повышает концентрацию ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина	Снижает
Транквилизаторы бензодиазепиновой группы (например, диазепам, триазолам)	Повышает	
Нейролептики (например, галоперидол)	Повышает	Снижает
Антибактериальные препараты (хлорамфеникол/klarитромицин/дапсон/доксциклин/ фторхинолоны)		Снижает

Противомаларийные препараты	Повышает концентрацию гидроксихлорохина	Снижает концентрацию хинин
Антиретровирусные препараты	Повышает концентрацию ритонавира и эфавиренза (ННИОТ)	Снижает все ИП и невирапин (ННИОТ)
Противогрибковые препараты (например, флуконазол/итраконазол/кетоназол)	Повышает	Снижает
Глюкокортикостероиды (например, преднизолон)		Снижает
Бронхолитические препараты – ингибиторы фосфодиэстераз (например, метилксантин теofilлин)	Повышает	Снижает
Гормональные контрацептивы/гестагены (этинилэстрадиол/левоноргестрел)		Снижает рифапентин
Препарат для лечения эректильной дисфункции (например, ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил)		Снижает рифапентин
Препараты гормонов щитовидной железы (левотироксин)		Снижает
Иммунодепрессанты (например, циклоспорин/такролимус)		Снижает

3.6. Соблюдение режима профилактического лечения туберкулеза

Приверженность к соблюдению режима профилактической терапии туберкулеза и завершение лечения являются важными факторами, определяющими клиническую пользу как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

Нерегулярный или неадекватный прием препаратов снижает за-

щитную эффективность режима превентивной химиотерапии. Установлено, что максимальный эффект достигается при приеме не менее 80 % доз режима; общее количество принятых доз также является ключевым фактором, определяющим степень профилактики туберкулеза [26, 49]. В ряде исследований показано, что более короткие режимы связаны с лучшей приверженностью пациентов.

После того как заболевание активным туберкулезом было исключено и принято решение о проведении профилактического лечения, необходимо провести базовую оценку и уточнить у пациента:

- дополнительную информацию о возможных контактах с больными туберкулезом;
- наличие аллергии или известной гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин, рифабутин или рифапентин, левофлоксацин или моксифлоксацин);
- ВИЧ-статус и режим АРВП;
- для женщин детородного возраста статус беременности или используемый метод контрацепции;
- сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные препараты;
- потенциальные противопоказания к профилактическому лечению, такие как активный гепатит (острый или хронический) или известное повышение уровня трансаминаз (более чем в 3 раза верхней границы нормы), регулярное и чрезмерное употребление алкоголя и симптомы периферической нейропатии (в таких случаях необходимо провести более детальное исследование и клиническую оценку для сопоставления вреда и пользы превентивной химиотерапии);
- необходимость социальной поддержки для соблюдения режима лечения и его завершения.

При консультировании объяснить пациенту, зачем нужно профилактическое лечение туберкулеза и важность прохождения полного курса, а также предоставить информацию

- о бесплатном обеспечении противотуберкулезными препаратами;
- о том, какие лекарственные препараты будут назначены;

- о продолжительности их приема и кратности (ежедневно или еженедельно);
- о сроках обследования в период в период профилактического лечения;
- о потенциальных побочных эффектах и нежелательных явлениях;
- о действиях в случае возникновения различных побочных эффектов;
- о графике регулярного клинико-лабораторного наблюдения для контроля лечения;
- согласовать оптимальный подход к соблюдению режима лечения, включая наиболее подходящее место для приема препаратов (дом, медицинская организация, видеосопровождение).

Используются разные **определения завершения курса профилактического лечения туберкулеза**: 80 % рекомендуемых доз, принятых в течение 120 % запланированной продолжительности курса [61], или 90 % рекомендуемых доз, принятых в течение 133% запланированной продолжительности курса [80].

В табл. 11 приведены предложенные критерии для оценки завершения профилактического курса лечения.

Таблица 11

Критерии результата «завершенный курс профилактического лечения туберкулеза»

Режим профилактического лечения	Длительность приема препаратов (месяцы)	Рекомендованное количество принятых доз	80 % рекомендованных доз	Количество дней приема препаратов для регистрации завершения курса превентивного лечения туберкулеза (рекомендованная длительность лечения + 33 % дополнительно)
6 H	6	182	146	239
3 HR	3	84	68	120
4 R	4	120	96	150
3 HP	3	12	11*	120
1 HP	1	28	23	40

Примечание. * – 90 % рекомендованных доз.

Другие результаты профилактического лечения туберкулеза (ряд их них можно использовать для коррекции ведения случая или изменения режима)

Неэффективный курс превентивной химиотерапии регистрируется, если в период проведения профилактического лечения диагностируют заболевание активным туберкулезом.

Умер – смерть по любой причине в период проведения профилактического лечения.

Потерян для последующего наблюдения – профилактическое лечение прервано в течение:

- восьми или более недель для режима 6 Н;
- четырёх и более недель для режимов 3 НР, 3 НR, 4 R;
- 10 дней и более для режима 1 НР.

Прекращение профилактического лечения в связи с токсичностью препаратов регистрируют, если его невозможно (опасно) продолжать в связи с нежелательными явлениями/неблагоприятными побочными реакциями/лекарственными взаимодействиями.

Результат не оценен – утрата записей и др.

Очевидно, что на приверженность к лечению, в том числе профилактическому лечению туберкулеза, влияют многие факторы, например, личная мотивация, представление человека о здоровье и его понимание риска и преимущества превентивной терапии, сопутствующие заболевания, режим приема препаратов, токсичность лекарственных средств, доверие к медицинскому работнику и иные [96].

Эффективные лично-ориентированные подходы по обеспечению приверженности к профилактической терапии включают следующие компоненты:

- предоставить пациенту информацию на понятном языке, соответствующем его уровню грамотности;
- задавать уточняющие вопросы пациенту и давать ему четкие и простые ответы;
- убедиться, что пациент понимает, зачем нужно профилактическое лечение туберкулеза, и знает о различных вариантах схем превентивной терапии;

- предоставить дополнительные информационные материалы;
- поддерживать образовательные сообщения при каждом контакте во время лечения;
- предоставить четкую информацию о возможных неблагоприятных реакциях на лекарственные препараты («побочные эффекты»);
- сообщить номер телефона, чтобы пациент мог позвонить в случае необходимости для получения консультации;
- вовлекать членов семьи и/или законных представителей пациента, когда это возможно.

Все мероприятия, направленные на обеспечение приверженности и завершение профилактического лечения, следует адаптировать к конкретным потребностям лиц из различных групп риска и конкретным условиям.

Принятие лицом из группы риска решения о начале профилактического лечения часто зависит от информации, предоставляемой медицинскими работниками. **Для того чтобы помочь пациенту полностью понять смысл превентивной химиотерапии, надо объяснить, что**

- профилактика может сдерживать заболевание туберкулезом, которое протекает тяжело и длительно;
- профилактическое лечение очень важно для тех, кто недавно контактировал с больными туберкулезом, особенно для детей в возрасте до пяти лет, лицам с ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями, снижающими иммунитет, и лицам, принимающим лекарственные препараты, которые также снижают иммунитет;
- в настоящее время профилактика туберкулеза может проводиться новыми препаратами, сокращающими продолжительность лечения до трех месяцев или менее, в то время как для терапии активной формы заболевания требуется прием как минимум четырех препаратов в течение шести месяцев или даже дольше.

Медицинские работники обязательно должны **предупреждать, что во время проведения профилактического лечения могут появляться некоторые необычные и даже (редко) неблагоприятные реакции.**

Например,

- окрашивание мочи и других жидкостей организма в красный/оранжевый цвет при приеме 3 HR/3 HP/1 HP/4 R является действием рифампицинов и безвредно;
- желудочно-кишечные расстройства, гриппоподобные симптомы или сыпь могут являться неблагоприятным действием противотуберкулезных препаратов.

При возникновении каких-либо из перечисленных симптомов или изменения в состоянии здоровья пациенту обязательно следует обратиться к медицинскому работнику и продолжать профилактическое лечение только после его консультации.

Как уже упоминалось выше, многие факторы влияют на приверженность пациента к рекомендованному режиму лечения. **Потенциальными барьерами могут стать:**

- неудобные часы работы медицинской организации (совпадают с рабочим временем пациента);
- длительное время ожидания приема в поликлинике;
- расходы на визиты (на транспорт, потеря время);
- иные приоритеты (работа, обучение, уход за детьми или пожилыми людьми);
- неверная или недостаточная информация о туберкулезной инфекции, о возможных режимах профилактического лечения, об опасности заболевания активным туберкулезом;
- реальная или предполагаемая стигматизация, связанная с туберкулезной инфекцией, заболеванием и лечением туберкулеза;
- убежденность пациента в том, что профилактическое лечение скорее доставит неудобства, чем принесет пользу;
- сопутствующие заболевания;
- одновременный прием других лекарственных средств и пищевых добавок, которые могут повлиять на эффективность противотуберкулезных препаратов;
- неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств;
- употребление алкоголя во время профилактического лечения.

Для увеличения шансов на соблюдение режима профилактического лечения и его завершения при предоставлении рекомендаций пациентам медицинским работникам необходимо:

- уточнить уровень понимания важности профилактического лечения;
- выяснить, кто из членов семьи и/или ближайшего окружения может оказать поддержку;
- установить определенное время приема препаратов в течение дня или день недели (3 НР) (хотя точное время и не имеет значения, его легче запомнить);
- подчеркнуть важность информирования и обращения за помощью в случае неблагоприятных побочных реакций на лекарства, даже легких;
- рекомендовать использовать напоминания о регулярном приеме препаратов в ежедневных/еженедельных мероприятиях (электронные напоминания на мобильных телефонах и другие).

Для обеспечения приверженности к соблюдению режима превентивной химиотерапии в конкретных ситуациях можно использовать различные подходы.

Например,

- согласовать проведение профилактического лечения туберкулеза и последующее наблюдение с обследованием и лечением по поводу ВИЧ-инфекции или других заболеваний, которые возможно получать одновременно;
- найти подходящего помощника для проведения лечения (член семьи, сосед, коллега) и обязательно получить дополнительную информацию (контактные телефоны, адрес электронной почты, а также имена и контактные данные других близких друзей или родственников с условием соблюдения конфиденциальности);
- использовать цифровые технологии соблюдения режима лечения (видеосопровождение приема препаратов или имеющиеся в ряде стран электронные медицинские мониторы – таблетки, оснащенные SIM-картами);
- предоставлять стимулы для поощрения или мотивации отдельных лиц в зависимости от приемлемости и наличия средств (продовольственные наборы, возмещение транспортных расходов и телефонных звонков).

Таким образом, **медицинскому работнику в беседе с пациентом необходимо:**

- уточнить, что он знает о туберкулезной инфекции, заболевании активным туберкулезом и превентивном лечении, и, если эти знания неверные, предоставить достоверную информацию;
- понять мотивацию пациента начать профилактическое лечение;
- объяснить преимущества превентивного лечения туберкулеза;
- объяснить, как предполагается проводить лечение (ежедневно/еженедельно, сколько это занимает времени);
- как выбрать время суток или день недели (3 НР) для приема лекарств;
- когда принимать препараты – перед сном, во время еды или каждое воскресенье (недельные режимы);
- как помочь вспомнить о дате и времени приема препаратов;
- рассказать, что делать при возникновении возможных побочных реакций на лекарственные препараты;
- если одновременно пациент применяет другие лекарственные препараты, пояснить безопасность их сочетания с противотуберкулезными;
- рекомендовать отказаться от потребления алкоголя.

Кроме того, **согласовать совместно с пациентом следующие вопросы организации лечения:**

- какой способ является предпочтительным для поддержания связи с медицинским работником: телефонный звонок, визит на дом, визит в медицинскую организацию, цифровые технологии (видеосопровождение в режиме реального времени или отсроченно);
- какой способ контакта является предпочтительным в случае пропуска дозы препаратов – звонок по мобильному телефону, визит на дом, контакт с членом семьи или иные варианты;
- к какому медицинскому работнику и каким образом можно обратиться, если во время превентивного лечения появятся нежелательные явления;
- имеется ли потребность в поддержке для оплаты проезда для получения лекарственных препаратов, нужна ли продовольственная поддержка.

Все лица, получающие профилактическое лечение туберкулеза, обязательно приглашаются на прием к медицинскому работнику в заранее определенные сроки (раз в неделю, раз в две недели, ежемесячно, ежеквартально) в зависимости от выбранной схемы превентивной химиотерапии и с учетом иных факторов.

Каждый такой визит – это возможность:

- побеседовать с пациентом и дать понять, что медицинский работник также заинтересован в том, чтобы помочь придерживаться режима лечения;
- если были пропущены ежедневные/недельные дозы, то провести консультирование по вопросам соблюдения режима;
- обсудить все выявленные препятствия и найти совместное решение;
- использовать методы мотивационного опроса для повышения приверженности (Что вы чувствуете, когда пропустили дозу? Как вы хотите это изменить?) [67];
- конкретно расспросить о нежелательных явлениях, появившихся в период превентивного лечения;
- при необходимости сверить контактную информацию, включая место проживания и подтвержденный номер мобильного телефона, а также номер близкого контактного лица.

Обобщенные рекомендации по ведению пациентов, допускающих пропуски в профилактическом лечении туберкулеза, представлены в табл. 12.

Тактика ведения пациентов, допускающих пропуски в профилактическом лечении туберкулеза

Режим профилактического лечения	Длительность перерыва в приеме препаратов	Тактика ведения пациента	Дальнейшие действия
6 Н 4 R 3 HR 6 Lfx	Пропуск в приеме препаратов 14 и менее дней	Профилактическое лечение продолжают для приема всех рекомендованных доз	В беседе с пациентом уточнить и, если это возможно, устранить причину пропусков в приеме препаратов Совместно с пациентом и/или лицом, осуществляющим за ним уход, обсудить возможность улучшения соблюдения режима лечения
	Пропуск в приеме препаратов 15 и более дней	При принятии более 80 % рекомендуемых доз пациент профилактическую терапию продолжает, чтобы завершить полный курс В том случае, если было принято менее 80 % рекомендуемых доз, пациент лечение продолжает и принимает оставшиеся дозы так, чтобы завершить курс в течение + 33 % дополнительных дней При принятии менее 80% рекомендуемых доз и возможности завершения лечения в течение + 33 % дополнительных дней рекомендовано решить вопрос о назначении нового полного курса профилактического лечения	
3 HR	Пропуск 1 еженедельной дозы	Пропущенную дозу можно принять в течение 2 следующих дней и продолжать придерживаться запланированного графика В том случае, если прошло более 2 дней, пропущенную дозу принимают, при этом меняют график еженедельного приема для того, чтобы избежать приема двух еженедельных доз с интервалом менее 4 дней	

Продолжение таблицы 12

	<p>Пропуск 2 и более еженедельных доз</p>	<p>При пропуске 2 или 3 еженедельных доз, лечение продолжают, пока не будут приняты все рекомендуемые 12 доз, что продлевает продолжительность лечения максимально до 16 недель</p> <p>При пропуске 4 или более еженедельных доз необходимо начать новый полный курс профилактического лечения</p> <p>В том случае, если соблюдение еженедельного режима лечения невозможно, решают вопрос о назначении альтернативного ежедневного приема препаратов</p>	
<p>1 НР</p>	<p>Пропуск в приеме препаратов 7 и менее дней</p>	<p>При принятии более 80 % рекомендуемых доз пациент профилактическую терапию продолжает, чтобы завершить полный курс</p> <p>В том случае, если было принято менее 80 % рекомендуемых доз, пациент лечение продолжает и принимает оставшиеся дозы так, чтобы завершить курс в течение максимум 6 недель</p>	
	<p>Пропуск в приеме препаратов 7 и более дней</p>	<p>При пропуске в приеме препаратов в течение 7 и более последовательных дней необходимо начать новый полный курс 1 НР</p> <p>При пропуске приема препаратов в течение 7 и более последовательных дней профилактическое лечение продолжают, пропущенные дозы пациент принимает так, чтобы завершить полный курс в течение 8 недель</p> <p>При невозможности соблюдения режима 1 НР рассматривают вопрос о назначении альтернативного ежедневного режима или еженедельного 3 НР</p>	

3.7. Частые вопросы, касающиеся профилактического лечения латентного туберкулеза

КАКОВА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА КУРСА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА?

Длительность защиты от туберкулеза зависит как от стерилизующего действия противотуберкулезных препаратов, входящих в схему превентивной химиотерапии, так и от риска повторного заражения после профилактического лечения. Неэффективные режимы превентивной терапии или низкая приверженность к приему препаратов могут привести к реактивации туберкулезной инфекции, ведущей к заболеванию туберкулезом.

Например, известно, что ВИЧ-инфицированные лица имеют высокий риск реактивации эндогенной туберкулезной инфекции и прогрессирования заболевания до активного туберкулеза при повторном экзогенном инфицировании МБТ. До начала применения АРВТ несколько исследований выявили эскалацию риска туберкулеза после курса профилактического лечения в странах с высоким бременем заболевания, и наоборот, более длительная защита отмечалась в странах с низким/средним бременем туберкулеза. Однако недавние исследования, проведенные в условиях широкого доступа к АРВП, показали, что защита, обеспечиваемая превентивной химиотерапией, даже в условиях высокого бремени туберкулеза может сохраняться в течение длительного времени.

В Кот-д'Ивуаре – защитный эффект профилактического лечения туберкулеза режимом 6 Н сохранялся до шести лет [14], в Мьянме прохождение курса 6 Н значительно снизило риск заболевания туберкулезом и смерти на восемь лет [54], в Индонезии защитное действие 6 Н длилось более пяти лет [104], в Бразилии 6 Н значительно снизил риск туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных пациентов с положительной ТКП более чем на семь лет, в исследовании BRIEF-ТВ (97 % участников из стран с высоким бременем туберкулеза) заболеваемость после полного курса профилактического лечения с использованием режима 1 Н+Р или 9 Н оставалась стабильной в течение трех лет наблюдения (до окончания исследования).

В США еще в 1960-х годах было проведено несколько исследований по оценке эффективности профилактической терапии туберкулеза. Была изучена большая группа лиц, подверженных риску заболевания в связи с недавним или отдаленным контактом с большим легочным туберкулезом на Аляске [25]. В 1958 году сообщалось, что 2 % населения этой территории больны туберкулезом, а данные кожных туберкулиновых проб показали, что среднегодовой уровень заражения туберкулезом составляет 8 %. Такие показатели были одними из самых высоких из когда-либо зарегистрированных до настоящего времени (даже выше, чем в шахтах в Южной Африке, где в 2005 году, по оценкам инфицирование составила 4,2 %) [82]. Участники исследования получали изониазид 300 мг в день или 5 мг/кг для детей или соответствующее плацебо в течение одного года. Активное наблюдение проводилось в течение двух лет, а пассивная отчетность – в течение десяти лет. Последующие данные исследования 28 деревень и двух школ-интернатов на Аляске, которое началось в 1958 году, показали, что защитный эффект изониазида сохранялся до 19 лет [28].

Систематический обзор, опубликованный в 1999 году [85] подтвердил эффективность изониазида в предотвращении развития туберкулеза примерно у 60% лиц из различных групп риска, включая членов семей, т. е. прием препарата в течение шести месяцев предупредил развитие активного туберкулеза в течение следующих пяти лет.

МОЖЕТ ЛИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЯВЛЯТЬСЯ ПРИЧИНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА?

Одним из вопросов, которые появляются в связи с расширением масштабов профилактического лечения туберкулеза, является потенциальный риск распространения лекарственной устойчивости микобактерий, однако эти опасения не были подтверждены доказательствами до настоящего времени [96].

Многочисленные исследования не выявили доказательств статистически значимой связи между лекарственной устойчивостью МБТ у пациентов с активным туберкулезом и использованием изониазида или рифампицина для превентивной химиотерапии [15, 18]. В боль-

шинстве случаев лекарственная устойчивость МБТ развивается из-за неадекватного лечения активного туберкулеза. Амплификация лекарственной устойчивости возбудителя заболевания маловероятна, если превентивная химиотерапия проводится лицам, не имеющим активной формы заболевания. У лиц с латентной туберкулезной инфекцией в организме имеется небольшое количество медленно размножающихся бактерий и, следовательно, существует низкий риск выделения лекарственно-устойчивых штаммов [15].

Перед началом профилактической терапии следует исключить заболевание туберкулезом с помощью доступных инструментов и проводить регулярное последующее наблюдение для обеспечения приверженности к профилактическому лечению. Можно также усилить эпидемический надзор за лекарственной устойчивостью среди лиц, у которых во время или после превентивной химиотерапии развился туберкулез с выделением ДНК МБТ и/или культуры МБТ.

Резистентность МБТ к изониазиду после профилактического лечения

В систематическом обзоре, опубликованном в 2006 году, приведены результаты 13 научных исследований, начиная с 1951 года, включавших 18 095 человек, которые получили профилактическое лечение изониазидом, и 17 985 человек, составивших контрольную группу. Суммарные данные не выявили повышенного риска развития туберкулеза, устойчивого к изониазиду после превентивной химиотерапии, в том числе при стратификации по ВИЧ-инфекции [17].

Резистентность МБТ к рифампицину после профилактического лечения

Анализ шести рандомизированных контролируемых исследований схем профилактической терапии, содержащих рифампицин, по сравнению с активным контролем или плацебо показал, что частота случаев резистентности к рифампицину составила 0,09 % у 6 808 человек, получавших схемы, содержащие рифампицин, по сравнению с 0,01 % у 7 415 человек, получавших альтернативные схемы (ОР = 3,45, 95 % ДИ 0,72–16,56, P = 0,12) [18].

В трех из этих исследований в группе, получавшей интермиттирующий режим с включением рифампицина, впоследствии было зарегистрировано два случая рифампицин резистентного туберкулеза среди 4 673 человек и один случай среди 4 427 человек, получавших контрольные схемы (ОР = 3,89; 95 % ДИ 0,44–34,56; P = 0,22).

В плацебо-контролируемых исследованиях не было выявлено случаев устойчивости МБТ к рифампицину среди лиц, получавших схемы, содержащие данный препарат, тогда как несколько случаев рифампицин устойчивого туберкулеза были зарегистрированы у лиц, получавших плацебо (ОР 0,20, 95 % ДИ 0,02–1,66) [18].

ГЛАВА 4. СИСТЕМА МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Система мониторинга и оценки играет важную роль в управлении системой здравоохранения на всех уровнях. Точная регистрация и отчетность информируют руководителей и специалистов администрации о непосредственных результатах и достижении целевых индикаторов различных мероприятий, об эффективности использования вложенных ресурсов и т. д.

В отношении профилактического лечения латентного туберкулеза система мониторинга и оценки должна предоставлять непосредственным исполнителям и руководителям информацию о том, какое количество контактных лиц находилось в окружении инфекционно опасного больного туберкулезом, включая данные о тесных бытовых (семейных) контактах, сколько из них прошли обследование для выявления/исключения активного и латентного туберкулеза, скольким был назначен курс превентивной химиотерапии и сколько человек его закончили. Безусловно, важной является информация и о том, сколько лиц из других групп риска по заболеванию туберкулезом имели показания для профилактического лечения, сколько из них отказались и по каким причинам, сколько завершили лечение [103].

При принятии решения о создании и функционировании рутинной системы регистрации и отчетности рекомендуется рассмотреть следующие вопросы:

- Какие данные следует регулярно собирать для последующего обобщения и анализа на популяционном уровне?
- Каким должен быть минимальный набор данных, необходимый для мониторинга ведения отдельных случаев на индивидуальном уровне?
- Какие инструменты и методы следует использовать для облегчения рутинного сбора данных и отчетности?

Наиболее важные данные для мониторинга и оценки проведения профилактического лечения на популяционном уровне включают:

- количество лиц, составляющих группы высокого риска заболевания туберкулезом;
- количество лиц, имеющих показания для профилактического лечения;
- количество лиц, которые начали профилактическое лечение
- количество лиц, завершивших полный курс профилактического лечения.

В целом определение индикаторов является ключевой конечной точкой всей системы регистрации и отчетности, анализ полученной информации выполняют, как правило, ежеквартально или ежегодно, в зависимости от количества лиц, находящихся под наблюдением. Аналогично и данные о профилактическом лечении латентного туберкулеза рекомендовано собирать через регулярные промежутки времени и передавать на более высокие уровни для оценки прогресса реализации данного мероприятия. Наилучшим вариантом является создание единой электронной системы сбора необходимой информации, объединяющей муниципальные, региональные и федеральный уровни, что позволило бы получать информацию с любой необходимой периодичностью.

Например, как можно рассчитать количество людей, которым показано профилактическое лечение туберкулеза? Это распространенный вопрос, который позволяет получить важную стратегическую информацию для оптимального распределения человеческих ресурсов, приобретения достаточного количества лекарственных препаратов и оценивания других элементов логистики.

Известно, что большинство лиц, которым рекомендуют проводить превентивное лечение туберкулеза, относятся к двум группам: ВИЧ-инфицированные и контактировавшие с инфекционно опасными больными туберкулезом, и их количество можно рассчитать следующим образом.

ВИЧ-инфицированные лица:

- общее количество на конец отчетного периода;
- **[минус]** количество ВИЧ-инфицированных лиц, которые в настоящее время проходят лечение активного туберкулеза или проходят обследование на туберкулез;
- **[минус, где возможно]** количество ВИЧ-инфицированных лиц, ранее прошедших превентивное лечение или проходящих в настоящее время, на основе фактических данных;
- **[минус, где возможно]** количество (или расчетное количество) ВИЧ-инфицированных лиц, которым не показана превентивная химиотерапия туберкулеза из-за сопутствующих заболеваний или противопоказаний (активный гепатит, хронический алкоголизм, использование других потенциально гепатотоксичных препаратов, таких как невирапин, нейропатия), или информированный отказ.

Лица, находившиеся в контакте с больными туберкулезом: их общее число будет основано на оценочном количестве бытовых контактов больных легочным туберкулезом с бактериовыделением.

К вышеуказанным числам следует добавить **количество лиц, относящихся к группам клинического риска**, которые нуждаются в превентивном лечении туберкулеза.

Прежде чем приобретать или размещать заказ на лекарственные препараты, важно учитывать реальные возможности. Например, если нет системы отслеживания контактов, то необходима реалистичная цель охвата, которая может быть достигнута в краткосрочной перспективе. Также важно знать, какая часть ВИЧ-инфицированных лиц может получать профилактическое лечение туберкулеза. В том случае, если доступно более одного варианта схемы превентивной химиотерапии, необходимо определить количество людей, которым будут назначены различные режимы лечения.

Минимальный набор данных индивидуального уровня мониторинга и оценки включает информацию о лицах, контактировавших с больными туберкулезом, о лицах, живущих с ВИЧ-инфекцией и составляющих другие группы риска, о начале и завершении превентивной химиотерапии.

Лица, контактировавшие с больными туберкулезом

- уникальный личный идентификатор индексного больного туберкулезом (обычно используют ФИО и/или регистрационный номер);
- уникальный личный идентификатор контактного лица;
- демографические данные (возраст, пол);
- результат и даты обследования на активный и латентный туберкулез (если обследование было проведено);
- решение и дата о назначении превентивной химиотерапии туберкулеза (если нет, то почему – отказ, медицинские противопоказания, другие причины).

ВИЧ-инфицированные лица и лица из других групп риска

- уникальный личный идентификатор лица, подверженного риску;
- категория группы риска (ВИЧ-инфекция, другие заболевания);
- демографические данные (возраст, пол);
- результат и даты обследования на активный и латентный туберкулез (если обследование было проведено);
- решение и дата о назначении превентивной химиотерапии туберкулеза (если нет, то почему – отказ, медицинские противопоказания, другие причины).

Информация о начале и завершении профилактического лечения туберкулеза

- уникальный личный идентификатор лица, получающего превентивную химиотерапию;
- назначенный режим профилактического лечения (3 HP, 3 HR, 6 H и т. д.);
- дата начала курса лечения;
- дата завершения курса лечения.

В табл. 13 представлена информация о формировании основных индикаторов системы мониторинга и оценки эффективности организации превентивной химиотерапии латентной туберкулезной инфекции.

Основные индикаторы (показатели) мониторинга организации превентивной химиотерапии туберкулеза

Индикатор	Определение	Числитель	Знаменатель	Примечание
Обследование лиц, находившихся в контакте с инфекционно опасными больными туберкулезом	Процент лиц, находившихся в контакте с инфекционно опасными туберкулезом, обследованных на активный и латентный туберкулез	Общее количество лиц, находившихся в контакте с инфекционно опасными больными туберкулезом, прошедших обследование на активный и латентный туберкулез	Общее количество лиц, находившихся в контакте с инфекционно опасными больными туберкулезом	Лица, находившиеся в контакте с больными туберкулезом, составляют основную группу высокого риска заболеть туберкулезом
Охват профилактическим лечением туберкулеза	Процент лиц, которые начали получать профилактическое лечение туберкулеза из числа имевших показания	Общее количество лиц, которые начали получать профилактическое лечение туберкулеза	Общее количество лиц, имеющих показания для профилактического лечения туберкулеза	Данный индикатор должен включать всех лиц, составляющих группы риска по заболению туберкулезом и имеющих показания для превентивной химиотерапии. Динамические изменения числителя показывают расширение масштабов превентивной химиотерапии туберкулеза

Продолжение таблицы 13

<p>Завершение профилактического лечения туберкулеза</p>	<p>Процент лиц, завершивших курс профилактического лечения туберкулеза из числа начавших курс преевентивной химиотерапии</p>			<p>Рекомендован дополнительный анализ в отдельных группах риска (ВИЧ-инфекция, контакты, дети до 5 лет и др.).</p> <p>Рекомендован дополнительный анализ назначения различных режимов профилактического лечения (6 Н, 4 R, 3 HR, 3 HP)</p>
		<p>Общее количество лиц, которые получили полный курс профилактического лечения туберкулеза</p>		<p>Данный показатель помогает оценить качество организации профилактического лечения.</p> <p>Рекомендован дополнительный анализ завершения различных режимов профилактического лечения (6 Н, 4 R, 3 HR, 3 HP)</p>

Также в систему мониторинга и оценки могут быть включены дополнительные данные для последующего анализа определенных проблем и ограничений, таких как приверженность к лечению, информация о нежелательных явлениях и неблагоприятных побочных реакциях на противотуберкулезные препараты (частота, тяжесть/серьезность, реакция на отмену/повторное введение и др.).

Мониторинг завершения превентивной химиотерапии

Контроль завершения профилактического лечения туберкулеза важен как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях, для принятия дальнейших управленческих решений.

Электронные инструменты сбора данных должны фиксировать подробные сведения об исходах превентивного лечения туберкулеза для каждого отдельного пациента. Профилактическую терапию можно считать завершенной, когда человек принимает 80 % или более назначенного количества доз лечения в течение 133 % запланированной продолжительности соответствующего режима (другие результаты превентивного лечения туберкулеза были рассмотрены выше).

Инструменты записи данных

Во всех странах используют карты пациентов, истории болезни или электронные медицинские карты в качестве источников данных для получения информации о профилактическом лечении. При расширении охвата превентивной химиотерапией одной из ключевых проблем является необходимость сбора разнообразных данных с частым обращением к записям на бумажных носителях и привлечением большого количества медицинского персонала.

На бумажных носителях обычно собирают списки контактных лиц, результаты их обследования. В журналах регистрации вводятся дополнительные графы о приеме АРВП, датах начала и окончания превентивного лечения туберкулеза. Распечатывание и обновление бумажных записей значительно увеличивает нагрузку на медицинских работников.

В настоящее время для больных активным туберкулезом все чаще записи ведут в электронном виде. Такие базы данных используются

для автоматического формирования индикаторов, а также для наблюдения за конкретным пациентом в период диагностики и лечения. Что касается профилактической терапии туберкулеза, то во многих территориях пока еще не созданы механизмы систематического электронного сбора основных элементов данных, необходимых для мониторинга и автоматического расчета показателей.

Следует отметить, что глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом разработала **мобильное приложение для мониторинга и оценки проведения профилактического лечения туберкулеза** [73]. Приложение было встроено в программное обеспечение District Health Information Software 2 (DHIS2; <https://www.dhis2.org/>) и совместимо с рядом используемых электронных систем данных. Оно разработано для того, чтобы помочь работникам здравоохранения собирать необходимые данные о конкретных людях и визуализировать их на онлайн-панели в режиме реального времени.

«Полевые» испытания этого приложения были проведены в двух странах с высоким бременем туберкулеза, а в настоящее время уже разработано второе поколение первоначального инструмента, выпущенного в 2017 году, с более удобными функциями и утилитами для упрощения подключения к другим информационным системам, доступным для программ. Для полного внедрения этой платформы потребуются минимальная работа по разработке программного обеспечения в стране для адаптации к местным условиям, включая решение о размещении данных и поддержке наращивания потенциала персонала.

С увеличением количества лиц, получающих профилактическую химиотерапию туберкулеза, применением различных по составу препаратов и продолжительности приема схем лечения, необходимостью проводить анализ работы в различных группах риска становится очевидной необходимость инвестирования в электронные системы регистрации, чтобы обеспечить точную количественную и качественную оценку выполнения мероприятий.

Поддерживающий надзор

Надлежащий поддерживающий надзор – это неотъемлемый элемент системы мониторинга и оценки медицинских организаций на

всех уровнях, который включает в себя проверку качества ведения записи данных (достоверность и полнота) и отчетности.

Как правило, составляется стандартный контрольный список для оценки качества данных по всему каскаду помощи, начиная с определения целевых групп населения, нуждающихся в превентивной химиотерапии туберкулеза, до начала и завершения профилактического лечения.

Частота поддерживающих кураторских визитов зависит от ресурсов и потребностей конкретной территории, но для обеспечения качества данных может потребоваться более тщательный мониторинг, учитывая, что организация профилактической терапии туберкулеза является относительной новизной. В рутинной практике не реже одного раза в год группа кураторов проводит аудит качества данных системы мониторинга и оценки.

ПРИМЕРЫ ТИПОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ

После изучения теоретических материалов по диагностике и профилактическому лечению латентного туберкулеза предлагаем решить несколько кейсов (типовых клинических ситуаций).

Задача 1

Основная часть

На амбулаторно-поликлиническом приеме пациент, которому в течение длительного времени предстоит принимать этанерцепт по поводу ревматоидного артрита. Жалоб со стороны органов дыхания не предъявляет. Контакт с больными туберкулезом не установлен.

Задание: выберите верные действия в отношении тактики ведения пациента.

1. Поставить диаскинтест

а) да, потому что пациенты, принимающие ингибиторы фактора некроза опухоли, составляют группу высокого риска по заболеваемости туберкулезом и им показано тестирование на латентную туберкулезную инфекцию;

б) нет, потому что в соответствии с нормативными правовыми документами Российской Федерации диаскинтест проводится только детям в возрасте от 7 до 17 лет включительно.

2. При положительном результате диаскинтеста отменить лечение, назначенное ревматологом

а) да, потому что лица, принимающие ингибиторы фактора некроза опухоли, составляют группу высокого риска по развитию активного туберкулеза;

б) нет, лечение продолжают, но пациенту показано регулярное обследование на туберкулез.

3. При положительном результате диаскинтеста провести превентивное лечение латентного туберкулеза

а) да, потому что лица, принимающие ингибиторы фактора некроза опухоли, составляют группу высокого риска по развитию активного туберкулеза;

б) нет, потому что лечение назначают только при выявлении активного туберкулеза.

4. При положительном результате диаскинтеста и принятии решения о превентивном лечении латентного туберкулеза необходимо выполнить лучевое исследование органов грудной клетки

а) да, потому что лучевое исследование позволяет визуализировать патологические изменения в легких, вызванные, в том числе активным туберкулезным процессом, а исключение активного туберкулеза является обязательным этапом перед назначением профилактического лечения;

б) нет, это необязательно, потому что нет респираторных жалоб, а значит, можно сразу назначить профилактическую терапию туберкулеза.

5. Можно ли в этой ситуации проводить профилактическое лечение изониазидом?

а) да, потому что изониазид – это бактерицидный препарат, который наиболее широко применяют для профилактического лечения, и он может быть назначен, если не будет выявлен контакт с инфекционно опасным больным изониазид-устойчивым туберкулезом;

б) нет, предпочтительно назначить препарат моксифлоксацин (или левофлоксацин).

Задача 2

Основная часть

На амбулаторно-поликлиническом приеме ребенок 6 лет, который проходит обследование в связи с тесным контактом с больным туберкулезом дедом (диагностирован изониазид-устойчивый туберкулез легких, МБТ обнаружены молекулярно-генетическим и фенотипическим методами).

При расспросе и объективном осмотре ребенка симптомов общей интоксикации, поражения органов дыхания и других систем не выявлено.

При дополнительном обследовании получен положительный результат диаскинтеста.

Задание: выберите верные действия в отношении тактики ведения ребенка.

1. Поставить туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ

а) да, потому что препарат туберкулин, который вводят при выполнении кожной пробы Манту, содержит антигены штамма *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis*, именно это и позволят дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергию;

б) нет, потому что у ребенка уже диагностирована латентная туберкулезная инфекция (положительный результат диаскинтеста), а препарат туберкулин, который вводят при выполнении кожной пробы Манту содержит антигены штамма *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis*, что не позволят дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергию.

2. Провести IGRA-тест

а) да, потому что по сравнению с кожными туберкулиновыми пробами IGRA-тесты отличаются высокой чувствительностью и специфичностью и только по их результатам можно диагностировать латентный туберкулез;

б) нет, потому что у ребенка уже диагностирована латентная туберкулезная инфекция (положительный результат диаскинтеста), а IGRA не имеет существенного преимущества и также является опосредованным иммунологическим методом выявления латентного туберкулеза.

3. Провести компьютерную томограмму органов грудной клетки

а) нет, потому что детям, у которых нет респираторных симптомов, нельзя проводить методы обследования с высокой лучевой нагрузкой;

б) да, потому что у ребенка может быть «малая» форма туберкулеза, при которой изменения возможно визуализировать только при КТ-исследовании.

4. Провести исследование мокроты на МБТ молекулярно-генетическим методом

а) да, обязательно, потому что только обнаружение МБТ в мокроте позволит диагностировать латентный туберкулез;

б) нет, потому что у ребенка нет жалоб на продуктивный кашель, однако если по данным КТ-исследования органов грудной клетки будут выявлены изменения, позволяющие заподозрить туберкулез, необходимо исследовать мокроту или промывные воды желудка на МБТ.

5. При отсутствии данных за активный туберкулез провести курс лечения латентной туберкулезной инфекции

а) нет, потому что лечение назначается только при выявлении активного туберкулеза;

б) да, потому что превентивное лечение – наиболее эффективное мероприятие, которое позволяет предупредить развитие активного туберкулеза у лиц с латентной туберкулезной инфекцией.

6. Можно ли в этой ситуации проводить профилактическое лечение изониазидом?

а) да, потому что изониазид – это бактерицидный препарат, который наиболее широко применяют для профилактического лечения туберкулеза во всех странах мира;

б) нет, потому что наиболее вероятным источником инфицирования ребенка является близкий родственник, у которого заболевание туберкулезом вызвано микобактериями, устойчивыми к изониазиду, в такой ситуации для превентивной химиотерапии у контактных лиц применяется препарат рифампицин, который принимают ежедневно в течение 4 месяцев.

Задача 3

Основная часть

На амбулаторно-поликлиническом приеме пациентка 28 лет, которая проходит обследование в связи с контактом с больным туберкулезом мужем (диагностирован туберкулез легких, МБТ обнаружены при микроскопии мазка мокроты, МГМ определена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину). При расспросе и объективном осмотре симптомов общей интоксикации, поражения органов дыхания и других систем не выявлено.

Задание: выберите верные действия в отношении тактики ведения контактного лица.

1. Поставить туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ

а) да, потому что у взрослых только проба Манту позволяет выявить латентную туберкулезную инфекцию;

б) нет, потому что ни у взрослых, ни у детей проба Манту не позволяет диагностировать латентный туберкулез.

2. Провести диаскинтест/IGRA-тест

- а) да, потому что эти исследования могут подтвердить наличие латентного туберкулеза;
- б) нет, потому что взрослым лицам иммунологические исследования на латентный туберкулез не проводятся.

3. Провести лучевое исследование органов грудной клетки

- а) да, обязательно, потому что лучевое исследование позволяет визуализировать патологические изменения в легких, вызванные в том числе активным туберкулезным процессом;
- б) нет, потому что при туберкулезе очень редко поражаются легкие.

4. Провести исследование мокроты на МБТ молекулярно-генетическим методом

- а) да, обязательно, потому что для выявления латентного туберкулеза всем взрослым назначают исследование мокроты на МБТ молекулярно-генетическими методами;
- б) нет, потому что отсутствуют жалобы на продуктивный кашель, однако, если по данным лучевого исследования органов грудной клетки будут выявлены изменения, позволяющие заподозрить туберкулез, необходимо провести лабораторное исследование индуцированной мокроты на МБТ.

5. При отсутствии данных за активный туберкулез провести курс лечения латентной туберкулезной инфекции

- а) нет, потому что профилактическое лечение туберкулеза назначается только детям;
- б) да, потому что превентивное лечение – наиболее эффективное мероприятие, которое позволяет предупредить развитие активного туберкулеза у лиц, контактировавших с инфекционно опасными больными туберкулезом.

6. Можно ли в этой ситуации проводить профилактическое лечение изониазидом?

- а) да, потому что изониазид – это бактерицидный препарат, который наиболее широко применяют для профилактического лечения туберкулеза во всех странах мира;
- б) нет, потому что источником инфицирования является близкий родственник, у которого заболевание туберкулезом вызвано микобактериями, устойчивыми к изониазиду и рифампицину, в такой

ситуации препаратом для превентивной химиотерапии контактных лиц является препарат моксифлоксацин (или левофлоксацин), который принимают ежедневно в течение 6 месяцев.

Верные ответы

Задача 1

- 1) a
- 2) b
- 3) a
- 4) a
- 5) a

Задача 2

- 1) b
- 2) b
- 3) b
- 4) b
- 5) b
- 6) b

Задача 3

- 1) b
- 2) a
- 3) a
- 4) b
- 5) b
- 6) b

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» / Российское общество фтизиатров. 2022 г. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_411386/
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» – Российское общество фтизиатров. 2020. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_346147/
3. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей» / Российское общество фтизиатров. 2016. – Режим доступа: <http://roftb.ru/structure/>
4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377388/
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». – Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/35526>
6. Леви Д.Т. Туберкулинодиагностика: История и перспективы / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Е.В. Лебединская // Иммунология. 2018. № 39(5–6). С. 312–325.
7. Киселев В.И. Научное обоснование и создание аллержена туберкулезного рекомбинантного (белок CFP10-ESAT6) – препарат «ДИАСКИНТЕСТ». В кн.: Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / В. И. Киселев, М.А. Пальцев, М.И. Перельман, П.М. Барановский; ред. М.А. Пальцев. – М.: Медицина, 2010. № 40. С. 54.
8. Баронова О.Д. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией / О.Д. Баронова, В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, В.С. Одинец, О.В. Пилипенко // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 9. С. 25–30
9. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst

Rev. 2010;(1) – Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/>

10. Alfarisi O., Alghamdi W. A., Al-Shaer M. H., Dooley K. E., Peloquin C. A. Rifampin vs. rifapentine: what is the preferred rifamycin for tuberculosis? *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2017; 10: 1027–1036. doi: 10.1080/17512433.2017.1366311

11. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(11): 1269–78.

12. Andvord KF, Wijsmuller G, Blomberg B. What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another? 1930. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 562–568.

13. Ahmed A, Lutchman GA, Kwo PY. Drug–drug interactions in hepatitis C virus treatment: Do they really matter? *Clin Liver Dis.* 2017; 10(5): 111–5.

14. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé J-B, 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): e1080–9.

15. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(5): 744–51.

16. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. *BMJ.* 2018; 362: k2738.

17. Biehl JP, Nimitz HJ. Studies on the use of a high dose of isoniazid. I. Toxicity studies. *Am Rev Tuberc.* 1954; 70(3): 430–41.

18. den Boon S, Matteelli A, Getahun H. Rifampicin resistance after treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20(8): 1065–1071.

19. Bruins WS, Leth F van. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis.* 2017; 49(3): 161–9.

20. Canetti G. Les re'infections tuberculeuses latentes du poumon. Etude anatomo-pathologique, bactériologique et pathogénique des

le'sions tuberculeuses abortives autres que de primo-infection [Latent pulmonary tuberculosis reinfection of the lungs. Anatomic-pathological, bacteriological and pathogenetic description of abortive tuberculosis lesions different from those of primary infection]. Paris, Vigot Frères, 1939–15

21. Cardona PJ. New insights on the nature of latent tuberculosis infection and its treatment. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2007; 6: 27–3928.

22. 38. Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis – relapse, re-infection and HIV. *J Infect Dis.* 2010; 201(5): 653–5.

23. Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clin Immunol* 2004; 110: 2–12.

24. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 1900655.

25. Comstock GW. Isoniazid prophylaxis in an undeveloped area. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 86: 810–22.

26. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis.* 1970; 101(5): 780–2.

27. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol.* 1974; 99(2): 131–8.

28. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119(5): 827–30.

29. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlahov D, Graham NMH. Comparison of a tuberculin interferon-g assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997; 176(1): 144–50.

30. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, Mwafulirwa DT, Munthali K, Floyd S, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS.* 2010; 24(3): 417–26.

31. Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP, Penington JS, Chen C, Street AC. Adverse effects of isoniazid preventative therapy for latent tuberculosis infection: a prospective cohort study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014; 6: 145–9.

32. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupte A, Marzinke M, Zhang N, et al. Safety & PK of weekly rifapentine/ isoniazid (3HP) in adults with HIV on dolutegravir. Abstract 80. TB: From contact to cure and beyond. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4–7, 2019. Seattle, Washington. – Режим доступа: <http://www.croiconference.org/sessions/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir>

33. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). HIV/AIDS. World Health Organization [website]; 2018 <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/dtg-tld-briefing-web/en/>

34. Ehlers S, Hölischer C. DTH-associated pathology. In: Kaufmann SH, Steward M, eds. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 10th Edn (Immunology volume). London, Arnold Publishers, 2004; pp. 705–730.

35. Faren C, Dourumian S, Cantalloube C, Perrin L, Esposito V, Cierien-Puiseux I, et al. Rifapentine once-weekly dosing effect on efavirenz, emtricitabine and tenofovir PKs. Abstract 493. Clinical Pharmacology of TB and HCV Coinfection. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 4–7, 2019. Seattle, Washington. – Режим доступа: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/abstracts/493.pdf>

36. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19(1): 20714.

37. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(22): 2127–35.

38. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. – Режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en

39. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis (Edinb)* 2004; 84: 29–44.

40. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventative therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011. – Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241500708_eng

41. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-Infected women and their infants in Pune, India, 2002–2005. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 241–9.
42. Gureva T, Turkova A, Yablokova E, Smirnova P, Sveshnikova O, Zolotaya O, Nikishova E, Heldal E, Hinderaker S, Seddon J A, Marian-dyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022; 26(2): 171-73. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
43. Hamada Y, Ford N, Schenkel K, Getahun H. Three-month weekly rifapentine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22(12): 1422–28.
44. HIV drug interaction checker. University of Liverpool [website] – Режим доступа: (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>, accessed 18 March 2020
45. Hernandez-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, et al. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet* 2000; 356: 2133–2138.
46. Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B: AIDS. 2007; 21(10): 1301–8.
47. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLOS Med*. 2016; 13(10): e1002152.
48. Implementing the End TB strategy: the essentials. World Health Organization - Geneva, Switzerland - ISBN: 9789241509930/ WHO/HTM/TB/2015.31. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/implementing-the-end-tb-strategy>
49. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982; 60(4): 555–64.
50. Isoniazid tablet, USP. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2016/008678s0281bl
51. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA.

A pharmacology perspective of simultaneous tuberculosis and hepatitis C treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Oct 7; AAC.01215–19. doi: 10.1128/AAC.01215–19.

52. Khader SA, Cooper AM. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine* 2008; 41: 79–83.

53. Kursar M, Koch M, Mittrucker HW, et al. Cutting Edge: Regulatory T cells prevent efficient clearance of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 2007; 178: 2661–26

54. Kyaw NTT, Kumar AM, Kyaw KWY, Satyanarayana S, Magee MJ, Min AC, et al. IPT in people living with HIV in Myanmar: a five-fold decrease in incidence of TB disease and all-cause mortality. *Int Union Tuberc Lung Dis.* 2019; 23(3): 322–30.

55. Latent TB infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. – Режим доступа: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>

56. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(9): 681–90.

57. Luetkemeyer AF, Rosenkranz SL, Lu D, Marzan F, Ive P, Hogg E, et al. Relationship between weight, efavirenz exposure, and virologic suppression in HIV-infected patients on rifampin-based tuberculosis treatment in the AIDS Clinical Trials Group A5221 STRIDE Study. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(4): 586–93.

58. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/ GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48-week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(2): 111–8.

59. 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): 1670–7.

60. Medication Guide. Descovy® (emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets). Foster City: Gilead Sciences. – Режим доступа: <https://>

www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_patient_pi.pdf

61. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 440–53.

62. Mngqibisa R, Kendall MA, Dooley K, Wu X, Firnhaber C, McIlleron H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) in African women receiving treatment for HIV and TB: Potential concern for standard dosing frequency. *Clin Infect Dis* 2019; ciz863. doi: 10.1093/ cid/ciz863

63. Naidoo K, Dookie N. Insights into recurrent tuberculosis: relapse versus reinfection and related risk factors. London: Intech Open; 2018.– Режим доступа: <https://www.intechopen.com/books/tuberculosis/insights-into-recurrent-tuberculosis-relapse-versus-reinfection-and-related-risk-factors>

64. Narayanan S, Swaminathan S, Supply P, Shanmugam S, Narendran G, Hari L, et al. Impact of HIV infection on the recurrence of tuberculosis in South India. *J Infect Dis*. 2010; 201(5): 691–703.

65. Neyrolles O, Hernandez-Pando R, Pietri-Rouxel F, et al. Is adipose tissue a place for Mycobacterium tuberculosis persistence? *PLoS One* 2006; 1: e43.

66. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. *Am Rev Tuberc*. 1954; 70(3): 504–8.

67. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing improves medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2016; 31(8): 929–40.

68. Partosch F, Mielke H, Stahlmann R, Gundert-Remy U. Exposure of nursed infants to maternal treatment with ethambutol and rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018; 123(2): 213–20.

69. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Quach P, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 265.

70. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, et al. A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid

compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27(6): 557–66.

71. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organization; 2000. – Режим доступа: https://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_00.10/en/

72. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz pharmacokinetics and pharmacodynamics in hiv-infected persons receiving rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(8): 1322–7.

73. Prevent TB: a mobile app to support programmatic management of LTBI. Geneva: World Health Organization; 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/tb/about/en/>, accessed 15 March 2020

74. Rieder HL. Reconciling historical epidemiological, bacteriological and immunological observations in tuberculosis. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 932–934.

75. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073,050_627s012lbl

76. Rook GA, Zumla A. Advances in the immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 116–123.

77. Rothel JS, Jones SL, Corner LA, Cox JC, Wood PR. A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon-g and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust Vet J.* 1990; 67(4): 134–7.

78. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NMH, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(10): 1687–91.

79. Salazar-Austin N, Hoffmann J, Cohn S, Mashabela F, Waja Z, Lala S, et al. Poor obstetric and infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with tuberculosis in South Africa: The Tshepiso Study. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(6): 921–9.

80. Sandul AL, Nwana N, Holcombe JM, Lobato MN, Marks S, Webb R, et al. High rate of treatment completion in program settings with 12-dose weekly isoniazid and rifapentine for latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(7): 1085–93.

81. Seibert, F. B. Tuberculin purified protein derivative: Preparation and analysis of a large quantity for standard / FB. Seibert, JT. *Glen. Amer. Rev. Tuberc.* 1941; 44: 9–25.
82. Shanaube K, Sismanidis C, Ayles H, Beyers N, Schaap A, Lawrence K-A, et al. Annual risk of tuberculous infection using different methods in communities with a high prevalence of TB and HIV in Zambia and South Africa. *PLoS ONE.* 2009; 4(11): e7749.
83. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7. doi: 10.1002/14651858.CD007545.pub2
84. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med.* 1993; 328(16): 1137–44.
85. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 1999. – Режим доступа: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001363>
86. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980; 61(4): 191–6.
87. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 161(6): 419–28.
88. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2(6): 443–50.
89. Sterling TR, Alwood K, Gachuhi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR, et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. *AIDS.* 1999; 13(14): 1899–904.
90. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011; 365(23): 2155–66.
91. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for

treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(4): 527–35.

92. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016; 30(10): 1607–15.

93. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016; 30(10): 1607–15.

94. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent hiv-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019; 380(11): 1001–11. (52–54)

95. TB Elimination. Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) – Blood tests for TB infection. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA>

96. TPT implementation tools. IMPAACT4TB [website] 2019. – Режим доступа: <https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/>

97. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 578–590.

98. Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection: WHO policy statement, 2022 ISBN 978-92-4-004234-6 (electronic version) ISBN 978-92-4-004235-3 (print version). – Режим доступа: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>

99. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Tuberculosis Trials Consortium. Lancet*. 1999; 353(9167): 1843–7.

100. Weiner M, Egelund EF, Engle M, Kiser M, Prihoda TJ, Gelfond JAL, et al. Pharmacokinetic interaction of rifapentine and raltegravir in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(4): 1079–85.

101. Weiner M, Savic RM, Kenzie WRM, Wing D, Peloquin CA, Engle M, et al. Rifapentine Pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2014; 3(2): 132–45.

102. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment/ Geneva: World Health Organization; 2020. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng>.

103. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment ISBN 978-92-4-000290-6 (electronic version) ISBN 978-92-4-000291-3 (print version); World Health Organization; 2020. – Режим доступа: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>.

104. Wisaksana R, Hartantri Y, Lestari M, Azzahra D, Karjadi T, Yuniastuti E, et al. Benefit of isoniazid preventive therapy to reduce incident TB, mortality and loss to follow-up in Indonesian five-years cohort. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018); Amsterdam, Netherlands, 23–27 July 2018. – Режим доступа: <http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/8205>.

105. Zahrani KA, Jahdali HA, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(4): 1419–22.

106. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017; 167(4): 248–55.

Учебное издание

Никишова Елена Ильинична
Елисеев Платон Иванович
Марьяндышев Андрей Олегович

**ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Учебное пособие

Редактор *Н.С. Дурасова*
Компьютерная верстка *О.Е. Чернецовой*

Подписано в печать 16.09.2022.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 7,2. Уч.-изд. л. 4,5.
Тираж 100 экз. Заказ № 2481

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
Телефон (8182) 20-61-90. E-mail: izdatelnsmu@yandex.ru