Практический справочник ВОЗ по туберкулезу

Модуль 1. Профилактика

Профилактическое лечение туберкулеза

Всемирная организация здравоохранения

Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment]

ISBN 978-92-4-003274-3 (онлайн-версия)

ISBN 978-92-4-003275-0 (версия для печати)

© Всемирная организация здравоохранения, 2021

Некоторые права защищены. Настоящая публикация распространяется на условиях лицензии CreativeCommons 3.0 IGO «С указанием авторства – Некоммерческая – Распространение на тех же условиях» (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.ru).

Лицензией допускается копирование, распространение и адаптация публикации в некоммерческих целях с указанием библиографической ссылки согласно нижеприведенному образцу. Никакое использование публикации не означает одобрения ВОЗ какой-либо организации, товара или услуги. Использование логотипа ВОЗ не допускается. Распространение адаптированных вариантов публикации допускается на условиях указанной или эквивалентной лицензии CreativeCommons. При переводе публикации на другие языки приводятся библиографическая ссылка согласно нижеприведенному образцу и следующая оговорка: «Настоящий перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность перевода. Аутентичным подлинным текстом является оригинальное издание на английском языке».

Урегулирование споров, связанных с условиями лицензии, производится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности (http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/).

Образец библиографической ссылки: Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза [WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

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

Приобретение, авторские права и лицензирование. По вопросам приобретения публикаций ВОЗ см. http://apps.who.int/bookorders. По вопросам оформления заявок на коммерческое использование и направления запросов, касающихся права пользования и лицензирования, см. http://www.who.int/about/licensing.

Материалы третьих сторон. Пользователь, желающий использовать в своих целях содержащиеся в настоящей публикации материалы, принадлежащие третьим сторонам, например таблицы, рисунки или изображения, должен установить, требуется ли для этого разрешение обладателя авторского права, и при необходимости получить такое разрешение. Ответственность за нарушение прав на содержащиеся в публикации материалы третьих сторон несет пользователь.

Оговорки общего характера. Используемые в настоящей публикации обозначения и приводимые в ней материалы не означают выражения мнения ВОЗ относительно правового статуса любой страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации границ. Штрихпунктирные линии на картах обозначают приблизительные границы, которые могут быть не полностью согласованы.

Упоминания определенных компаний или продукции определенных производителей не означают, что они одобрены или рекомендованы ВОЗ в отличие от других аналогичных компаний или продукции, не названных в тексте. Названия патентованных изделий, исключая ошибки и пропуски в тексте, выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ приняты все разумные меры для проверки точности информации, содержащейся в настоящей публикации. Однако данные материалы публикуются без каких-либо прямых или косвенных гарантий. Ответственность за интерпретацию и использование материалов несет пользователь. ВОЗ не несет никакой ответственности за ущерб, связанный с использованием материалов.

Перевод на русский язык выполнен ООО «Русская переводческая компания». ВОЗ не несет ответственности за его содержание и точность. В случае любого несоответствия между английской и русской версией, оригинальная версия на английском языке должна приниматься в качестве обязательной и подлинной.

Практический справочник ВОЗ по туберкулезу

Модуль 1. Профилактика

Профилактическое лечение туберкулеза

Всемирная организация здравоохранения

Содержание

Выражение признательности iv

Аббревиатуры и акронимы vi

Определения viii

Глава 1. Введение и описание подхода 2

Глава 2. Выявление групп аселения, нуждающихся в профилактическом лечении ТБ 10

Глава 3. Меры по исключению заболевания ТБ как предварительное условие для назначения профилактического лечения ТБ 26

Глава 4. Тестирование на туберкулезную инфекцию 36

Глава 5. Профилактическое лечение ТБ 46

Глава 6. Безопасность, купирование побочных реакций и решение других вопросов, связанных с приемом препаратов в рамках профилактического лечения ТБ 72

Глава 7. Соблюдение режима профилактического лечения ТБ 92

Глава 8. Мониторинг и оценка 104

Глава 9. Этика и профилактическое лечение ТБ 116

Приложения

- Приложение 1. Перечень ключевых тезисов 120
- Приложение 2. Координационные механизмы поддержки ПВ ПЛТ 131
- Приложение 3. Финансовые аспекты программного ведения профилактического лечения ТБ 133
- Приложение 4. Контрольный перечень вопросов при планировании ПВ ПЛТ 135
- Приложение 5. Ответы на часто задаваемые вопросы о ТКП 137
- Приложение 6. Ответы на часто задаваемые вопросы об IGRA 143

Библиография 147

Выражение признательности

Практический справочник подготовил Avinash Kanchar при содействии Dennis Falzon и Matteo Zignol под общим руководством Tereza Kasaeva, директора Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом с признательностью отмечает вклад всех экспертов и рецензентов, участвовавших в разработке последней обновленной версии руководства ВОЗ по профилактическому лечению туберкулеза (ТБ), на основе которого был подготовленэтот справочник, а также других авторов.

Группа по разработке обновленной версии руководства 2020 г.

В состав Группы по разработке руководства (ГРР) вошли Mohammed Al Lawati (врач-консультант, Оман); Helen Ayles (специалист по инфекционным заболеваниям и международному здравоохранению, Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Замбия); Rolando Cedillos (Служба по борьбе с инфекционными заболеваниями, Комплексная программа по вопросам ИППП/ВИЧ/СПИДа, Сальвадор); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (Национальный институт туберкулеза, Индия); Diana Gibb (Совет по медицинским исследованиям, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии); Yohhei Hamada (Научно-исследовательский институт туберкулеза, Ассоциация борьбы с ТБ, Япония); Anthony D Harries (Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких, Франция; Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство); Alexander Kay (Медицинский колледж Бейлора, Глобальная программа по борьбе ТБ, Эсватини); Nasehi Mahshid (Национальная программа по борьбе с ТБ и лепрой, Центр по борьбе с инфекционными заболеваниями, Министерство здравоохранения и медицинского образования, Иран); Alberto Matteelli (Университет Брешии, Сотрудничающий центр ВОЗ по элиминации ТБ и ТБ/ВИЧ, Италия); Lindiwe Mvusi (Национальный департамент здравоохранения, ЮАР); Kuldeep Singh Sachdeva (Национальная программа по борьбе с туберкулезом, Индия); Nandi Siegfried (Совет по медицинским исследованиям/Кейптаунский университет, ЮАР); Ezio Tavora dos Santos Filho (Целевая группа гражданского общества, Бразилия); Marieke van der Werf (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний, Швеция); Wim Vandevelde (Международный общественный консультативный совет по вопросам борьбы с ТБ, ЮАР); и Ирина Васильева (Министерство здравоохранения, Российская Федерация). Сопредседателями ГРР выступили Lindiwe Mvusi и Nandi Siegfried. Nandi Siegfried также оказала помощь в качестве специалиста по методологии GRADE.

Наблюдатели при подготовке обновленной версии руководства 2020 г.

Sevim Ahmedov (Агентство США по международному развитию (USAID), США); Draurio Barreira Cravo Neto (ЮНИТЭЙД, Швейцария); Anand Date (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США); Suvanand Sahu (Партнерство «Остановить туберкулез», Швейцария); Surbhi Modi (Центры по контролю и профилактике заболеваний, США); Harry Hausler (организация TB/HIV Care, ЮАР); Lucia Gonzalez Fernandez (Международное общество по борьбе со СПИДом, Швейцария); Anna Scardigli (Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария).

Группа внешних рецензентов

В состав Группы внешних рецензентов (ГВР), ответственных за рецензирование руководства 2020 г., вошли Connie Erkens (Фонд по борьбе с туберкулезом Королевской ассоциации Нидерландов по борьбе с туберкулезом, Нидерланды); Steve Graham (Международный центр охраны здоровья детей, Мельбурнский университет, Австралия); Giovanni B Migliori (Научно-исследовательский клинический институт Мауджери (IRCCS) и Сотрудничающий центр ВОЗ по туберкулезу и болезням легких, Италия); Rohit Sarin (Национальный институт туберкулеза и респираторных заболеваний, Индия); James Seddon (Имперский колледж, Соединенное Королевство); Елена Скрягина (Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь) и Carrie Tudor (Международный совет медицинских сестер, ЮАР).

Также благодарность выражается специалистам, которые приняли участие в процессе публичного рецензирования проекта справочника, состоявшегося в феврале 2020 г.: Grania Brigden; Judith Bruchfeld; Michael Campbell; Martina Casenghi; Joseph Cavanaugh; Rebekah Chang; Gavin Churchyard; Bill Coggin; Jennifer Cohn; Vivian Cox; Jacob Creswell; Tran Cuc Hong; Kelly Dooley; Rena Fukunaga; Jennifer Furin; Laura Gillini; Martina Hajduk; Agnes Hamzaoui; Jeremy Hill; David Holtzman; Brian Kaiser; Ian Kracalik; Susan Maloney; Carole Mitnick; Lucy Mupfumi; Sreenivas Nair; Nhung Nguyen Viet; Enos Okumu Masini; Regina Osih; Ishani Pathmanathan; Morten Ruhwald; Nabity Scott; Sarita Shah; Alka Singh; Al Story; Marina Tadolini; Oleksandr Telnov; Kassim T Sidibe; Karin Turner и Ed Zuroweste.

Эксперты-рецензенты

В процессе обзора и обобщения фактических данных для руководства 2020 г. также приняли участие Mayara Bastos, Jonathon Campbell и Richard (Dick) Menzies (Университет Макгилла, Канада); Richard Chaisson, Amita Gupta, Ritesh Ramchandani и Nicole Salazar-Austin (Университет Джона Хопкинса, США); Susan Swindells (Университет Небраски, США); Yohhei Hamada (Научно-исследовательский институт туберкулеза, Ассоциация борьбы с ТБ, Япония) и Lynne M. Mofenson (консультант, Департамент ВОЗ по ВИЧ).

Другие сотрудники ВОЗ

ВОЗ выражает признательность следующим сотрудникам штаб-квартиры ВОЗ, Региональных бюро и страновых офисов за вклад в подготовку этого документа: Annabel Baddeley; Deepak Balasubramanian; Vineet Bhatia; Annemieke Brands; Carmen Figueroa; Medea Gegia; Christopher Gilpin; Philippe Glaziou; A.b.m. Tauhidul Islam; David Lowrance; Cecily Miller; Lorenzo Moja; Wilfred Nkhoma; Rafael Lopez Olarte; Malik Parmar; Kalpeshsinh Rahevar; Ranjani Ramachandran; Andreas Reis; Frangoise Renaud; Elizaveta Safronova; Kafui Senya; Mukta Sharma; Satvinder Singh; Lana Syed; Hazim Timimi; Martin Van Den Boom; Sabine Verkujl; Wilson Were; Rajendra Prasad Yadav и Askar Yedilbayev.

Кроме того, ВОЗ выражает признательность за поддержку со стороны проектов, финансируемых ЮНИТЭЙД, таких как IMPAACT4TB – Increasing Market and Public health outcomes through scaling up Affordable Access models of short Course preventive therapy for TB [*Улучшение конъюнктуры рынка и результатов в области общественного здравоохранения за счет широкомасштабного распространения общедоступных моделей проведения краткосрочных курсов профилактического лечения ТБ*] (за предоставление доступа к данным о ПЛТ, 3HP и приверженности лечению; более подробная информация размещена на веб-сайте https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/); а также Catalyzing Pediatric Tuberculosis Innovation [*Стимулирование инноваций в области лечения детского туберкулеза*] (CaP-TB).

Разработка и верстка практического справочника стали возможными благодаря финансированию со стороны ЮНИТЭЙД.

Аббревиатуры и акронимы

АВС	активное выявление случаев туберкулеза
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АРВП	антиретровирусные препараты
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БЦЖ	бацилла Кальметта – Герена (вакцина)
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСЛ	видеосопровождение лечения
ГРР	Группа по разработке руководств
ДЖВ	дети, живущие с ВИЧ
ДМПА	депо медроксипрогестерона ацетата
ДОУ	дифференцированное оказание услуг в связи с ВИЧ
ИП	ингибиторы протеазы
ИФА	твердофазный иммуноферментный анализ
КПФД	комбинированный препарат с фиксированной дозой
ЛЖВ	люди, живущие с ВИЧ
ЛТИ	латентная туберкулезная инфекция
ЛУН	люди, употребляющие наркотики
МКПК	мононуклеарные клетки периферической крови
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
МоВ	меморандум о взаимопонимании
НИОТ	нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПО	неправительственная организация
ОЗТ	опиоидная заместительная терапия
ОР	относительный риск
ПВ ПЛТ	программное ведение профилактического лечения туберкулеза
ПЛИ	профилактическое лечение изониазидом
ПЛТ	профилактическое лечение туберкулеза
ППМР	профилактика передачи (ВИЧ) от матери к ребенку
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СИОЗС	селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СОП	стандартная операционная процедура
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита

ТБ	туберкулез
ТКП	туберкулиновая кожная проба
УПИ	уникальный персональный идентификатор
ФДЭ-5	фосфодиэстераза 5-го типа
ФНО	фактор некроза опухоли
ФПП	функциональная печеночная проба
ABC	абакавир
AZT	зидовудин
CAD	средства компьютерной диагностики
CFP-10	белок культурального фильтрата 10
DDI	межлекарственное взаимодействие
DHIS2	программное обеспечение District Health Information Software 2
ESAT-6	ранняя секреторная антигенная мишень 6
FTC	эмтрицитабин
HMIS	Национальная система управления информацией здравоохранения
Hr-TB	подтвержденный рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый туберкулез
ICF	интенсивное выявление случаев ТБ
IFN-g	гамма-интерферон
IGRA	анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона
INSTI	ингибиторы переноса цепи интегразы
LF-LAM	липоарабиноманнановый тест бокового сдвига (анализ мочи)
Lfx	левофлоксацин
PEPFAR	Американская президентская программа по борьбе со СПИДом
P-gp	Р-гликопротеин
PPD	очищенный белковый дериват
STBP/GDF	Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами партнерства «Остановить ТБ»
TDF	тенофовира дизопроксил фумарат
TDF-DP	тенофовира дифосфат
UGT	уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы
UNHLM	заседание высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по борьбе с туберкулезом (2018)
1HP	1 месяц терапии рифапентином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов
3HP	3 месяца терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов
3HR	3 месяца терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов
3TC	ламивудин
4R	4 месяца монотерапии рифампицином с ежедневным приемом препарата
6H	6 месяцев монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата
9H	9 месяцев монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата

Определения

Примечание. Если не оговорено иное, нижеперечисленные определения относятся к терминам, которые используются в данном справочнике. В ином контексте их значение может быть другим.

Активное выявление случаев ТБ (АВС): то же самое, что и систематический скрининг на ТБ, однако под АВС обычно подразумевается скрининг, который проводится вне учреждений здравоохранения.

Близкий контакт: это человек, который не проживал в одном домохозяйстве, но находился с индексным пациентом в общем замкнутом пространстве (например, на общественном мероприятии, на работе или в ином учреждении) продолжительное время в течение дня на протяжении трех месяцев до начала лечения данного эпизода ТБ.

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

Взрослый: человек в возрасте старше 19 лет.

Группы риска: любые группы людей, среди которых распространенность или заболеваемость ТБ значительно выше, чем среди населения в целом.

Дефицит массы тела: у взрослых это обычно соответствует индексу массы тела менее 18,5, а у детей младше 10 лет – показателю «масса тела для возраста», составляющему <–2 по шкале Z-score.

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

Контактное лицо: любое лицо, находившееся в контакте с больным ТБ.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ): состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. «Золотого стандарта» диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*, не существует. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов туберкулеза, но есть риск развития его активной формы. Учитывая, что главное отличие туберкулезной инфекции от активной формы ТБ заключается в отсутствии заболевания и что инфекция не всегда может считаться латентной, ЛТИ иногда называют просто «туберкулезной инфекцией».

Люди, употребляющие наркотики: люди, вовлеченные во вредное или опасное потребление психоактивных веществ, оказывающих негативное влияние на здоровье таких потребителей, их социальную жизнь, ресурсы и правовое положение.

Младенец: ребенок в возрасте до года (12 месяцев).

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

Подросток: человек в возрасте от 10 до 19 лет.

Программное ведение профилактического лечения туберкулеза (ПВ ПЛТ): включает в себя полный комплекс мер, которые принимают государственные и частные медицинские учреждения и сообщества в целях предоставления профилактического лечения ТБ людям, которые в нем нуждаются.

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

Расследование контактов: систематический процесс, направленный на выявление ранее недиагностированных случаев инфицирования и заболевания ТБ среди тех, кто контактировал с индексным пациентом с ТБ и/или находился в других схожих условиях, в которых происходит передача инфекции. Расследование контактов включает выявление, клиническую оценку и/или тестирование и проведение необходимой противотуберкулезной терапии (для лиц с подтвержденным ТБ) или профилактического лечения (для лиц, у которых не было диагностировано заболевание ТБ).

Ребенок: ребенок в возрасте младше 10 лет.

Систематический скрининг на туберкулез: систематическое выявление лиц с предполагаемым заболеванием ТБ в заранее определенной целевой группе путем проведения анализов, медицинских осмотров и иных процедур, которые могут быть выполнены в сжатые сроки. В случае положительных результатов скрининга требуется постановка диагноза с использованием одного или нескольких диагностических тестов и дополнительного клинического обследования, что в совокупности обеспечивает высокий уровень точности выводов.

Туберкулез (ТБ): заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*. Характеризуется признаками и/или симптомами заболевания ТБ и отличается от туберкулезной инфекции, которая не сопровождается признаками или симптомами ТБ. В этом документе чаще всего обозначается как «активная форма ТБ» или «заболевание ТБ», чтобы различать ТБ и ЛТИ.

Туберкулез, подтвержденный бактериологическими методами: диагноз туберкулеза установлен на основании обнаружения микобактерий туберкулеза в биологическом образце методом микроскопии мазка, с помощью культурального исследования (посева) или молекулярно-генетического теста, например Xpert MTB/RIF®, одобренного ВОЗ.

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

В сентябре 2018 г. страны обязались к 2022 г. предоставлять услуги профилактического лечения туберкулеза как минимум 30 миллионам людей, включая 24 миллиона человек, контактировавших с больными ТБ в пределах домохозяйств, и 6 миллионов людей, живущих с ВИЧ

Пришло время действовать и выполнять обязательства, которые были взяты странами на заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по борьбе с туберкулезом



Глава 1. Введение и описание подхода

Введение

По имеющимся оценкам, в настоящее время примерно четверть всего населения планеты инфицирована *M. tuberculosis (1, 2)*. Риск развития активной формы ТБ после инфицирования зависит от нескольких факторов, самым главным из которых является ослабленный иммунитет *(3)*. У подавляющего большинства инфицированных отсутствуют признаки и симптомы ТБ, они не являются заразными. Тем не менее существует повышенный риск того, что туберкулезная инфекция у этих людей перейдет в активную форму заболевания и они станут источником инфекции. В среднем заболевание ТБ развивается примерно у 5–10% инфицированных на протяжении их жизни, и в большинстве случаев это происходит в течение первых пяти лет после первичного инфицирования *(4)*. Результаты исследований показывают, что около 75% людей, у которых заболевание переходит в активную форму после контакта с больным ТБ, этот диагноз устанавливают в течение года после диагностирования ТБ у индексного пациента, а у 97% людей ТБ развивается в течение двух лет *(5)*. При проведении молекулярного типирования в регионах с низким бременем ТБ было выявлено, что для лиц, у которых ТБ перешел в активную форму в течение 15 лет после инфицирования, вероятность заболевания ТБ в течение одного, двух и пяти лет составила 45%, 62% и 83% соответственно *(6)*. Таким образом, люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), люди, контактирующие с больными ТБ или имеющие иммунодефицитные состояния, подвергаются высокому риску заболевания ТБ и потому относятся к группам, которые нуждаются в профилактическом лечении ТБ (ПЛТ) в приоритетном порядке. К сожалению, существующие в настоящее время биологические маркеры и тесты на наличие туберкулезной инфекции не позволяют проводить различия между недавним инфицированием и заражением, которое произошло достаточно давно. Решение о предоставлении ПЛТ отдельным лицам и группам лиц, которые подвергаются повышенному риску заражения ТБ, принимается после исключения у них заболевания ТБ на основании результатов клинического и рентгенологического обследования, при этом тесты, если таковые имеются, выступают исключительно в качестве вспомогательного инструмента при принятии решения.

В стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза одним из главных элементов базового компонента 1 является профилактическое лечение лиц из групп высокого риска. Программное ведение ПЛТ (ПВ ПЛТ) входит в широкий комплекс профилактических мер, предусмотренных в рамках базовых компонентов 1 и 2 Стратегии, и включает в себя скрининг на заболевание ТБ, инфекционный контроль, профилактику и лечение ВИЧ-инфекции и других сопутствующих заболеваний, всеобщий доступ к услугам здравоохранения, социальную защиту и сокращение бедности *(7)*. В Стратегии содержатся показатели, в соответствии с которыми осуществляется мониторинг прогресса и устанавливается глобальная цель охватить профилактическим лечением туберкулеза 90% всех ЛЖВ и лиц, контактирующих с больными ТБ в пределах домашних хозяйств, к 2025 г. *(8)*. ПВ ПЛТ относится к ключевым мероприятиям для стран с низким бременем ТБ, которые стремятся к элиминации ТБ *(9)*. Несмотря на то что объем услуг ПЛТ во всем мире постепенно растет, их доступность для лиц, входящих в группы риска, по-прежнему остается низкой. Согласно предоставленным странами данным, в 2018 г. ПЛТ получили около 1,8 млн ЛЖВ, 350 000 детей в возрасте младше пяти лет и около 80 000 человек в возрасте пяти лет и старше *(10)*.

Таким образом, охват контактных лиц остается очень низким, и абсолютным приоритетом на сегодняшний день является выполнение задач, поставленных в ходе заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по борьбе с туберкулезом.

В сентябре 2018 г. в ходе первого в истории заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по борьбе с туберкулезом государства-члены одобрили политическую декларацию, в которой обязались оказывать лечебно-диагностическую помощь, с тем чтобы до 2022 г. успешно излечить от туберкулеза 40 миллионов человек и предоставить профилактическое лечение по крайней мере 30 миллионам человек для предотвращения заболевания туберкулезом *(11)*. В декларации была поставлена цель, согласно которой профилактическое лечение должны пройти 6 миллионов человек, живущих с ВИЧ, 4 миллиона детей в возрасте младше пяти лет и 20 миллионов людей, контактирующих с больными туберкулезом в пределах домашних хозяйств. Для выполнения этих целей потребуется массовое распространение услуг ПЛТ с помощью укрепления системы здравоохранения и привлечения соразмерного объема трудовых и финансовых ресурсов. В этой связи министерствам здравоохранения необходимо как можно скорее принять меры для пересмотра концепции ПВ ПЛТ и мобилизации ресурсов в целях ускоренного наращивания масштабов ПЛТ в соответствии с последним руководством Всемирной организации здравоохранения (2020 г.) *(12)*. В **таблице 1.1** приводятся наиболее актуальные рекомендации ВОЗ в отношении ПВ ПЛТ, которые будут подробно рассмотрены далее.

В этом практическом справочнике, который призван дополнить руководство, представлены основные аспекты и меры, касающиеся программного масштабного внедрения ПЛТ, организационные инструменты и памятки для адаптации ПЛТ к местным условиям, а также индикаторы мониторинга и оценки ПВ ПЛТ. В нем рассмотрены основные вопросы, которые следует принимать во внимание в процессах оказания медицинской помощи, стратегического планирования на национальном уровне и мобилизации ресурсов. Несмотря на то что в справочнике основное внимание уделяется территориям с высоким бременем ВИЧ и ТБ, аспекты, касающиеся внедрения ПЛТ, являются применимыми и для территорий с низким бременем ТБ. Справочник предназначен для разработчиков политики в министерствах здравоохранения и других учреждениях, а также для заинтересованных сторон, которые оказывают влияние на общественное здравоохранение, включая руководителей программ по ВИЧ и ТБ на национальном, субнациональном и районном уровнях, работников здравоохранения и сотрудников технических агентств и агентств по развитию, неправительственные организации (НПО), а также организации гражданского общества и организации, работающие на уровне местных сообществ, которые участвуют в оказании услуг ПЛТ.

Каскадный принцип оказания медицинской помощи

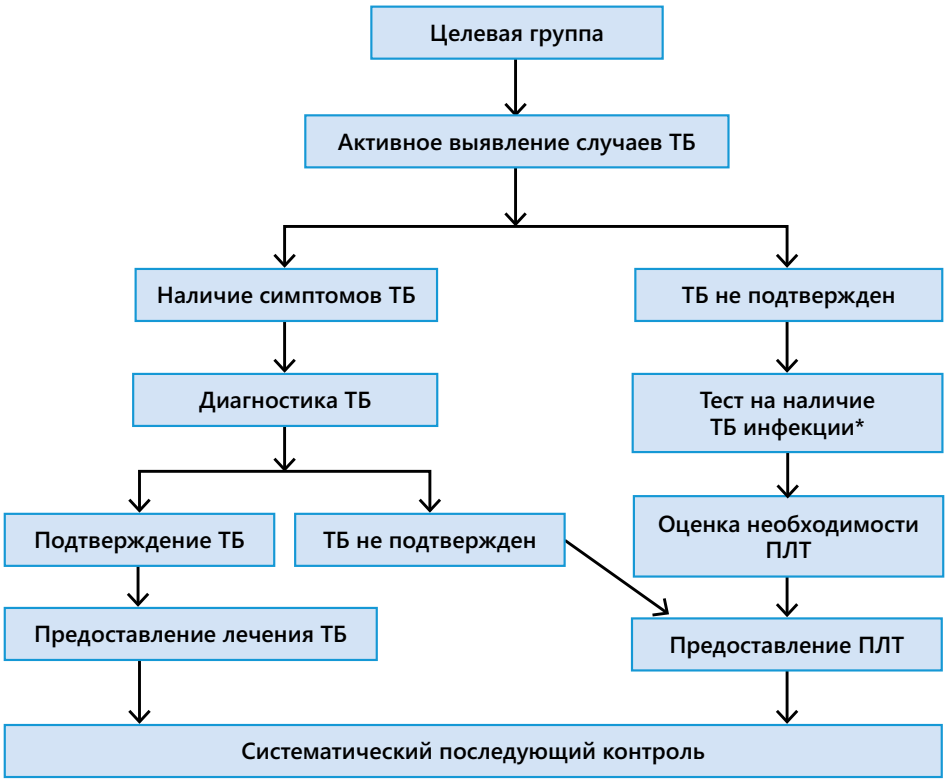
На протяжении долгого времени ПВ ПЛТ не получало должного внимания в рамках национальных программ, так как все усилия были сосредоточены на множестве других приоритетных задач. Тем не менее взятые государствами-членами обязательства по принятию скорейших мер для прекращения эпидемии ТБ *(11)* потребовали привлечения масштабных инвестиций для укрепления систем здравоохранения и разработки комплексного подхода – «каскадного принципа оказания медицинской помощи» в целях широкомасштабного внедрения ПВ ПЛТ *(13)*. Огромное значение для этого процесса имеет информационно-просветительская работа на разных уровнях, и некоторые примеры такой работы вошли в данный справочник (См. **приложение 1**, где в качестве примера представлена информационная листовка, подготовленная Регионом ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии и Глобальной коалицией активистов в борьбе с туберкулезом – эта листовка может быть адаптирована для нужд других регионов, а также совместный Призыв к действиям по широкомасштабному и глобальному внедрению ПЛТ, опубликованный партнерами в мае 2020 г.). Очень важно систематически

выявлять всех людей, подверженных наибольшему риску заболевания ТБ, и обеспечивать им доступ к полному курсу ПЛТ в целях улучшения индивидуальных показателей здоровья и снижения текущего уровня передачи ТБ. Это непростая задача, так как период до начала ПЛТ характеризуется значительным уровнем потерь в рамках каскадного принципа оказания медицинской помощи, который оказывается еще более высоким, чем вследствие несоблюдения пациентом режима лечения после начала терапии. Согласно результатам систематического обзора и метаанализа 2015 г., наиболее существенные потери наблюдаются на таких этапах оказания помощи, как исходное тестирование лиц, подлежащих скринингу на ТБ, прохождение медицинского обследования в случае получения положительного результата теста, рекомендации медработника и завершение лечения, если оно было начато. В целом менее 20% всех лиц, подлежащих ПЛТ, полностью проходят весь каскад медицинской помощи *(14)*. Следует отметить, что эти данные были получены по итогам исследований, проведенных в развитых странах, тогда как при реализации таких программ в регионах с ограниченными ресурсами потери, согласно прогнозам, окажутся еще более высокими. Для расширения охвата целевых групп населения рекомендованными услугами потребуются слаженные усилия национальных программ и других заинтересованных сторон *(14)*.

Для программной реализации и широкомасштабного наращивания ПЛТ требуется усиление каждого элемента в каскаде оказания медицинской помощи – от выявления целевой группы населения до проведения профилактического лечения (**рис. 1.1**). В **приложениях 2**, **3** и **4** содержатся рекомендации для страновых структур по координации деятельности, расчету затрат при составлении бюджета и по техническим консультациям в области ПВ ПЛТ. Услуги ПЛТ должны быть объединены с работой по выявлению случаев ТБ среди целевых групп населения. Предполагаемые больные ТБ из целевых групп должны пройти диагностическое тестирование на ТБ с использованием быстрых молекулярных тестов, а в случае положительного результата – получить соответствующее лечение. При исключении заболевания ТБ человек должен пройти обследование на наличие туберкулезной инфекции и получить ПЛТ (см. также алгоритм на **рис. 4.1**). Более высокие показатели удержания в системе оказания медицинской помощи и перевода в профильные учреждения лиц, проходящих обследование на ТБ, а также выявление тех, кто нуждается в ПЛТ, и разработка более доступных и ориентированных на нужды людей услуг позволят добиться того, что значительное число носителей туберкулезной инфекции будет получать ПЛТ и завершать курс лечения, что в свою очередь приведет к сокращению резервуара туберкулезной инфекции, где происходит развитие заболевания ТБ *(15)*. В основе структуры данного справочника лежит каскадный принцип оказания медицинской помощи, и особое внимание в нем уделяется элементам, которые должны быть отнесены к числу программных приоритетов и подкреплены инвестициями на каждом из этапов.

На каждом этапе каскада оказания медицинской помощи национальные программы и ответственные лица должны в приоритетном порядке обеспечивать принятие соответствующей национальной стратегии для последующего оказания медицинской помощи, выделять средства на укрепление систем здравоохранения и наращивание кадровых ресурсов, расширять возможности поставщиков медико-санитарных услуг, поддерживать оперативное и широкомасштабное внедрение самых современных средств диагностики и укороченных режимов ПЛТ, способствовать росту спроса на услуги профилактики, укреплять инструменты надзора и мониторинга, а также создавать механизмы для пересмотра и адаптации программ с учетом цели по охвату услугами ПЛТ всех групп риска в национальном масштабе (**рис. 1.2**).

Рис. 1.1. Каскад мероприятий по выявлению случаев ТБ и профилактическому лечению



**Не требуется для ЛЖВ и детей младше пяти лет, контактировавших с больными ТБ в пределах домашних хозяйств.*

Рис. 1.2. Практические аспекты программного ведения ПЛТ



В настоящем документе представлены основные аспекты принятия решений в отношении стратегических вопросов, потребностей системы здравоохранения и сфер, требующих дополнительных инвестиций, на каждом из этапов каскада оказания медицинской помощи. В документ также включены наборы стандартных индикаторов для мониторинга и оценки услуг ПЛТ и предлагаемые переменные, которые должны быть отражены в национальных системах управления информацией здравоохранения, желательно с использованием цифрового инструментария в целях снижения нагрузки на работников здравоохранения. Предлагаемые стратегические вопросы приведены в соответствие с последним руководством ВОЗ (**таблица 1.1**). Общая цель заключается в том, чтобы поддержать усилия стран по выполнению глобальных задач в области ПЛТ.

Ключевой тезис. Для выполнения задач, поставленных на заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по борьбе с туберкулезом и предусматривающих предоставление ПЛТ не менее 30 миллионам человек в период с 2018 по 2022 г., потребуются коллективные усилия и инвестиции со стороны правительств, доноров и других заинтересованных сторон, которые будут направлены на укрепление систем здравоохранения на всех этапах каскада оказания медицинской помощи больным ТБ, повышение уровня осведомленности медицинских работников и сообществ о важности ПЛТ и обеспечение оперативного доступа к самым современным инструментам для выявления туберкулезной инфекции и укороченным режимам ПЛТ.

Таблица 1.1. Рекомендации, приведенные в Сводном руководстве ВОЗ по профилактическому лечению туберкулеза[1]

1.1 Выявление групп населения, нуждающихся в тестировании на ЛТИ и профилактическом лечении ТБ
Люди, живущие с ВИЧ
1. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых маловероятно наличие активной формы ТБ, должны пройти профилактическое лечение ТБ в рамках комплексного пакета мер по оказанию помощи в связи с ВИЧ. Лечение следует назначать всем, кто получает АРТ, беременным женщинам, а также тем, кто ранее уже проходил лечение по поводу ТБ, независимо от степени иммуносупрессии и даже при отсутствии возможности тестирования на ЛТИ.
2. Младенцы в возрасте <12 месяцев, живущие с ВИЧ, которые контактируют с больным туберкулезом и у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки и в соответствии с национальными рекомендациями, должны получать профилактическое лечение туберкулеза.
3. Дети в возрасте 12 месяцев и старше, живущие с ВИЧ, у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств, независимо от наличия контакта с больными ТБ в анамнезе должны пройти профилактическое лечение ТБ в рамках комплексного пакета мер по профилактике и оказанию помощи в связи с ВИЧ, если они проживают в условиях с высокой распространенностью ТБ.
4. Все дети, живущие с ВИЧ и успешно завершившие курс лечения ТБ, могут дополнительно пройти профилактическое лечение ТБ.

[1] Условия применения этих рекомендаций и дополнительные сведения об их осуществлении более подробно освещаются в последующих главах.

Контакты с больными ТБ в пределах домохозяйств (независимо от ВИЧ-статуса)

5. Детям в возрасте <5 лет, которые контактировали в пределах домохозяйств с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлена активная форма ТБ, следует назначать профилактическое лечение ТБ, в том числе в отсутствии возможности тестирования на ЛТИ.

6. Детям в возрасте ≥5 лет, подросткам и взрослым, которые контактировали в пределах домохозяйств с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлена активная форма ТБ, может назначаться профилактическое лечение ТБ.

7. Профилактическое лечение ТБ может быть назначено отдельным лицам из групп высокого риска, контактировавшим в домохозяйствах с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, на основании индивидуальной оценки риска и наличия весомого клинического обоснования.

Другие группы риска

8. Систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ следует проводить среди следующих групп населения: люди, начинающие терапию ингибиторами ФНО, находящиеся на диализе, готовящиеся к трансплантации органов или пересадке костного мозга, а также люди с силикозом.

9. Следует рассмотреть возможность проведения систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ среди заключенных, работников здравоохранения, иммигрантов из стран с высоким бременем ТБ, бездомных и лиц, употребляющих наркотики.

10. Не рекомендуется проводить систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ у людей с сахарным диабетом, дефицитом массы тела, среди людей, злоупотребляющих алкоголем, и табакокурильщиков, если только они также не принадлежат к группам населения, указанным в приведенных выше рекомендациях.

1.2 Алгоритмы, позволяющие исключить наличие активной формы ТБ

11. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма. Люди, которые не сообщают о наличии у них таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночные поты, вероятно, не имеют активной формы ТБ, и им следует предложить профилактическое лечение ТБ независимо от того, получают ли они АРТ.

12. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, которые прошли скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма и сообщили о наличии у них таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночные поты, могут иметь активную форму ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой; в случае исключения у них активной формы ТБ им назначается профилактическое лечение.

13. Людям, живущим с ВИЧ, которые получают АРТ, можно предложить пройти рентгенологическое исследование органов грудной клетки и при отсутствии патологии на рентгенограмме назначить им профилактическое лечение ТБ.

14. Младенцы и дети более старшего возраста, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается низкая прибавка массы тела, повышение температуры тела, кашель или был контакт с больным ТБ в анамнезе, должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой. Если заболевание туберкулезом исключено после соответствующей клинической оценки или в соответствии с национальными руководствами, этим детям должно быть предложено профилактическое лечение туберкулеза, независимо от их возраста.

15. Основанием для исключения активной формы ТБ до начала профилактического лечения у ВИЧ-отрицательных детей в возрасте ≥5, которые контактировали в пределах домохозяйств с больными ТБ, а также у представителей других групп риска может служить отсутствие симптомов ТБ и патологических изменений по результатам рентгенографического исследования органов грудной клетки.

1.3 Тестирование на ЛТИ

16. Для тестирования на ЛТИ можно использовать туберкулиновую кожную пробу (ТКП) (также часто называется реакцией Манту) или тест IGRA – анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона.

1.4 Варианты профилактического лечения ТБ

17. Для лечения ЛТИ, независимо от ВИЧ-статуса, рекомендуются следующие варианты лечения: 6 или 9 месяцев лечения изониазидом с ежедневным приемом препарата, или 3-месячный режим лечения по схеме рифапентин + изониазид с еженедельным приемом препаратов, или 3-месячный режим лечения по схеме изониазид + рифампицин с ежедневным приемом препаратов. В качестве альтернативы также могут быть предложены режимы, предусматривающие 1 месяц лечения по схеме рифапентин + изониазид с ежедневным приемом препаратов или 4 месяца монотерапии рифампицином с ежедневным приемом препарата.

18. В условиях с высоким уровнем распространения ТБ взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, с неизвестным или положительным результатом теста на ЛТИ и маловероятным наличием активной формы туберкулеза следует назначать не менее 36 месяцев ежедневного профилактического лечения изониазидом (ПЛИ). Ежедневное ПЛИ следует проводить в течение 36 месяцев независимо от проведения или отсутствия АРТ, степени иммуносупрессии, предшествующего лечения ТБ в анамнезе и беременности в условиях, которые по определению национальных властей имеют высокие показатели распространения ТБ.

Туберкулез – это инфекционное заболевание, которое уносит наибольшее число человеческих жизней по всему миру. ПЛТ позволяет сохранить здоровье людей, снизить уровень смертности и передачи ТБ, уберечь семьи пациентов от колоссальных расходов

Настало время проактивных действий со стороны правительств и доноров, чтобы помочь всем людям, подверженным повышенному риску развития ТБ, получить доступ к ПЛТ



Глава 2. Выявление групп населения, нуждающихся в профилактическом лечении ТБ

Принятие решения относительно целевых групп, нуждающихся в систематическом тестировании и ПЛТ

Какие группы риска в приоритетном порядке должны быть отнесены к числу целевых в контексте программного широкомасштабного распространения ПЛТ и с учетом особенностей конкретной страны?

В руководстве ВОЗ по ПЛТ рекомендуется использовать один или несколько следующих критериев для выявления целевых групп, нуждающихся в ПВ ПЛТ *(12)*:

- высокая **распространенность** туберкулезной инфекции;
- высокий **риск развития заболевания** ТБ;
- высокий **уровень заболеваемости** ТБ по сравнению с населением в целом, свидетельствующий о высоком уровне передачи ТБ в конкретных условиях;
- **преимущества ПЛТ,** перевешивающие потенциальные риски, связанные с развитием ТБ или токсичностью препаратов.

ВОЗ рекомендует разделить группы риска на две обширные категории, которые отвечают вышеописанным критериям систематической оценки соответствия установленным требованиям и предоставления ПЛТ.

1. **Люди с повышенным риском развития заболевания ТБ на фоне туберкулезной инфекции**
   - Люди, живущие с ВИЧ.
   - Люди с силикозом, люди, начинающие терапию ингибиторами ФНО или готовящиеся к ней, люди, находящиеся на диализе, готовящиеся к трансплантации органов или пересадке костного мозга.
2. **Люди с повышенной вероятностью заболевания ТБ**
   - Люди, контактирующие в пределах домашних хозяйств с теми, кто имеет бактериологически подтвержденный ТБ, как правило, делятся на две группы:
     a. дети в возрасте младше пяти лет;
     b. дети в возрасте от пяти лет, подростки и взрослые.
   - Люди, которые живут или работают в специализированных учреждениях или многолюдных местах, в том числе заключенные, работники системы здравоохранения, иммигранты из стран с высоким бременем ТБ, люди, употребляющие наркотики, и бездомные.

Несмотря на то что систематическое тестирование и лечение не рекомендованы людям с диабетом, злоупотребляющим алкоголем, дефицитом массы тела и табакокурильщикам, ПЛТ можно проводить представителям этих групп в индивидуальном порядке в целях снижения риска ТБ, особенно в случае повышенной вероятности неблагоприятного исхода при развитии ТБ или наличия множественных факторов риска, связанных с ТБ.

Ниже приведены обоснования и рекомендации по внедрению ПЛТ, которые могут быть использованы национальными программами при составлении стратегий выбора целевых групп для программного ведения профилактического лечения ТБ.

Люди, живущие с ВИЧ

Поскольку вероятность развития ТБ у людей, живущих с ВИЧ, в 20 раз выше, чем у людей, не имеющих ВИЧ-инфекции, они в приоритетном порядке нуждаются в систематическом обследовании и получении ПЛТ в любых условиях *(10)*. Несмотря на значительный рост доступности и эффективности антиретровирусной терапии (АРТ), именно ТБ является наиболее частой причиной смерти от синдрома приобретенного иммунодефицита во всем мире *(16)*. В 2018 г. ТБ унес жизни 250 000 ЛЖВ, что составило треть от всех случаев смерти, связанных с ВИЧ *(10)*. Согласно имеющимся фактическим данным, ПЛТ повышает показатели выживаемости ЛЖВ даже на фоне АРТ *(17)*. ПЛТ также обеспечивает дополнительную защиту для ЛЖВ в ситуациях, когда его назначают непосредственно после успешного завершения лечения заболевания ТБ *(17–19)* (во вставке ниже приведены соответствующие рекомендации из руководства ВОЗ по ПЛТ 2020 г. *(12)*).

Рекомендации ВОЗ

1. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых маловероятно наличие активной формы ТБ, должны пройти профилактическое лечение ТБ в рамках комплексного пакета мер по оказанию помощи в связи с ВИЧ. Лечение следует назначать всем, кто получает АРТ, беременным женщинам, а также тем, кто ранее уже проходил лечение ТБ, независимо от степени иммуносупрессии и даже при отсутствии возможности тестирования на ЛТИ.
2. Дети в возрасте младше 12 месяцев, живущие с ВИЧ и контактировавшие с больными ТБ, у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств, должны пройти профилактическое лечение ТБ.
3. Дети в возрасте 12 месяцев и старше, живущие с ВИЧ, у которых наличие заболевания ТБ маловероятно по результатам клинической оценки или в соответствии с требованиями национальных руководств, независимо от наличия контакта с больными ТБ в анамнезе должны пройти профилактическое лечение ТБ в рамках комплексного пакета мер по профилактике и оказанию помощи в связи с ВИЧ, если они проживают в условиях с высокой распространенностью ТБ.
4. Все дети, живущие с ВИЧ и успешно завершившие курс лечения ТБ, могут дополнительно пройти профилактическое лечение ТБ.

Если живущим с ВИЧ младенцам младше 12 месяцев ПЛТ может быть показано в случае их контакта с больными ТБ, то живущим с ВИЧ детям в возрасте 12 месяцев и старше ПЛТ рекомендуется независимо от контакта с ТБ. ПЛТ рекомендовано детям, живущим с ВИЧ, независимо от того, получают ли они АРТ. В настоящее время существует еще небольшой

объем данных, которые свидетельствуют о дополнительной пользе ПЛТ для детей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, однако такая мера является оправданной, если учесть эффективность сочетания ПЛТ и АРТ у взрослых людей. Подобным образом, выводы об эффективности ПЛТ у детей, живущих с ВИЧ (ДЖВ), после успешного получения ими противотуберкулезной терапии в значительной степени основаны на опыте успешного применения ПЛТ у взрослых, которые подверглись повторному инфицированию и столкнулись с рецидивом ТБ.

Подобно младенцам младше 12 месяцев, живущим с ВИЧ, младенцы, рожденные у ВИЧ-инфицированных матерей, подвергаются риску раннего инфицирования ТБ в связи с тем, что такие матери чаще заболевают ТБ *(20, 21)*. Учитывая крайне неблагоприятные исходы заболевания ТБ у детей грудного возраста, следует рассмотреть возможность назначения ПЛТ таким детям, даже если у них отсутствуют признаки заболевания. Программы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) обеспечивают широкие возможности для проведения скрининга на заболевание ТБ среди таких детей. Таким образом, необходимо установить четкую взаимосвязь между услугами ППМР и национальными программами по борьбе с ТБ *(22)*.

ВОЗ также рекомендует проводить ПЛТ среди детей, живущих с ВИЧ, успешно завершивших противотуберкулезную терапию. ЛЖВ подвержены повышенному риску рецидива ТБ по сравнению с лицами, не имеющими ВИЧ. Несмотря на то что при проведении полного курса лечения ТБ в рамках режима, включающего четыре препарата, достигается очень высокий показатель эффективности лечения и очень низкий уровень случаев рецидива (2–3%), для людей с ВИЧ риск в несколько раз выше – вероятно, в связи с неэффективностью лечения, возникновением лекарственной устойчивости в ходе терапии или в результате повторного инфицирования новым штаммом *M. tuberculosis (23–26)*. Согласно результатам исследования, среди людей с ВИЧ-инфекцией, у которых первоначально диагностированный ТБ был признан излеченным, 14% столкнулись с рецидивом ТБ, и почти у 90% таких пациентов причиной рецидива стало повторное инфицирование другим штаммом *M. tuberculosis (27)*. К основным мероприятиям, направленным на минимизацию случаев рецидива ТБ, относят обеспечение полного первоначального курса лечения ТБ, эффективные меры инфекционного контроля в клинических учреждениях и общественных местах, регулярно посещаемых ЛЖВ, и вторичное профилактическое лечение ТБ *(28, 29)*.

Контакты в пределах домашних хозяйств (независимо от ВИЧ-статуса)

Дети в возрасте младше пяти лет, контактировавшие с больными ТБ в пределах домашних хозяйств, подвержены значительно более высокому риску заражения и быстрого развития заболевания ТБ. Дети в возрасте младше двух лет также подвержены повышенному риску развития тяжелых и диссеминированных форм ТБ с очень высокой вероятностью осложнений и смертельного исхода. Таким образом, после исключения туберкулеза настоятельно рекомендуется ПЛТ. Точно так же другие люди из домашних очагов ТБ инфекции имеют повышенный риск заражения ТБ по сравнению с населением в целом, и их следует рассматривать в качестве группы для включения в программу ПЛТ.

Рекомендации ВОЗ

5. Детям в возрасте <5 лет, которые контактировали в пределах домохозяйств с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлена активная форма ТБ, следует назначать профилактическое лечение ТБ, в том числе в отсутствии возможности тестирования на ЛТИ.
6. Детям в возрасте ≥5 лет, подросткам и взрослым, которые контактировали в пределах домохозяйств с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых на основании надлежащей клинической оценки или оценки в соответствии с требованиями национальных руководств не выявлена активная форма ТБ, может назначаться профилактическое лечение ТБ.
7. В отдельных группах высокого риска, где в домохозяйствах установлены контакты с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, профилактическое лечение может быть рассмотрено на основе индивидуальной оценки риска и серьезного клинического обоснования.

ВОЗ также рекомендует рассмотреть возможность организации ПЛТ для тех, кто в домохозяйствах контактирует с больными МЛУ-ТБ (это дети, люди, получающие иммуносупрессивную терапию, и ЛЖВ), поскольку согласно фактическим данным, такой подход приносит больше пользы, нежели вреда *(12)*. Решение о лечении лиц, контактировавших с МЛУ-ТБ, следует принимать в индивидуальном порядке как в отношении выбора тех, кто подлежит лечению, так и самого режима ПЛТ. В настоящее время существуют ограниченные доказательства в поддержку единого режима терапии для лиц, контактировавших с МЛУ-ТБ: в исследованиях, которые легли в основу этой рекомендации, левофлоксацин или комбинация левофлоксацина с этамбутолом/этионамидом применялись ежедневно в течение шести месяцев.

Возможность предоставления ПЛТ может быть рассмотрена только после исключения заболевания ТБ на основании результатов соответствующей клинической оценки или в соответствии с национальными рекомендациями и после тщательной оценки рисков, включая интенсивность контакта, надежность сведений об источнике заболевания, достоверность информации о спектре лекарственной устойчивости источника инфекции и возможные нежелательные реакции на лекарственные препараты. Перед началом ПЛТ рекомендуется подтвердить наличие инфекции путем проведения туберкулиновой кожной пробы (ТКП) или анализа секреции гамма-интерферона (IGRA). Это позволит снизить риски необоснованного назначения ПЛТ. Фактических данных о соотношении пользы и вреда от лекарственных средств, используемых для профилактического лечения МЛУ-ТБ, меньше, чем в случае с лекарственно-чувствительным ТБ, и поэтому принимая решение о назначении профилактического лечения необходимо тщательно рассмотреть любой потенциальный риск.

Если для профилактического лечения МЛУ-ТБ используется левофлоксацин, то необходимо однозначно исключить вероятность наличия заболевания ТБ, чтобы снизить риск развития устойчивости к левофлоксацину (который является основным препаратом в режимах лечения препаратами второго ряда) на тот случай, если данному пациенту потребуется лечение в связи с заболеванием МЛУ-ТБ в будущем. Важно проводить строгое клиническое наблюдение для выявления признаков заболевания ТБ в течение как минимум двух лет после контакта с инфекцией вне зависимости от проведения профилактического лечения МЛУ-ТБ.

Клинические и другие группы риска

Рекомендации ВОЗ

8. Систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ следует проводить среди людей, начинающих терапию ингибиторами ФНО, или находящихся на диализе, или готовящихся к трансплантации органов/пересадке костного мозга, а также людей с силикозом.
9. Возможность проведения систематического тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ следует рассмотреть у лиц, находящихся в местах лишения свободы, работников здравоохранения, иммигрантов из стран с высоким бременем ТБ, бездомных и лиц, употребляющих наркотики.
10. Систематическое тестирование на ЛТИ и лечение ЛТИ не рекомендуется проводить у людей с сахарным диабетом, с дефицитом массы тела, злоупотребляющих алкоголем, табакокурильщиков, если только они не были отнесены к категориям, которых касаются приведенные выше рекомендации.

Для остальных групп риска с ВИЧ-отрицательным статусом, определенных на основании клинических критериев, преимущества ПЛТ перевешивают потенциальный риск, учитывая повышенную вероятность инфицирования и/или развития заболевания ТБ. В то же время, несмотря на наличие фактических данных о высокой распространенности туберкулезной инфекции и заболевания ТБ среди людей с диабетом, дефицитом массы тела, злоупотребляющих алкоголем и табакокурильщиков, на сегодняшний день существует ограниченный объем данных, полученных по итогам клинических исследований, в ходе которых изучались относительные преимущества и отрицательные эффекты систематического тестирования и ПЛТ. Решение о тестировании и лечении в отношении людей, принадлежащих к перечисленным группам риска, следует принимать в индивидуальном порядке. Для разработки будущих рекомендаций ВОЗ требуются дополнительные фактические данные о систематическом оказании услуг ПЛТ этим группам населения.

Включение мероприятий по активному выявлению случаев ТБ в ПВ ПЛТ

В дополнение к вышеперечисленным рекомендациям относительно целевых групп, нуждающихся в систематическом тестировании и ПЛТ в связи с туберкулезной инфекцией, ВОЗ также рекомендует проводить систематический скрининг на заболевание ТБ среди групп риска. Национальные программы могут рассмотреть возможность объединения услуг ПЛТ и мероприятий по активному выявлению случаев ТБ (АВС) среди этих групп *(30, 31)*. ВОЗ в настоящее время изучает самые свежие фактические данные, чтобы затем актуализировать свои рекомендации в отношении групп риска, среди которых следует проводить активное выявление случаев ТБ (АВС), и предложить оптимальные стратегии скрининга на ТБ. Национальные программы могут включить в свои мероприятия систематическую оценку на предмет соответствия критериям предоставления ПЛТ для подобных групп населения в зависимости от степени индивидуального риска, обусловленного такими факторами, как недавний контакт с больным ТБ, иммунный статус и сопутствующие заболевания, и предоставить этим группам населения доступ к ПЛТ после исключения туберкулеза. При объединении АВС и ПЛТ для этих групп риска национальные программы могут адаптировать данный алгоритм с учетом потребностей **других групп риска** (**рис. 4.1**).

Ключевой тезис. При проведении АВС среди групп риска национальные программы должны рассматривать возможность включения услуг ПЛТ в пакет медицинской помощи в целях расширения охвата населения при минимуме дополнительных инвестиций и наоборот – в программах по оказанию ПЛТ следует предусмотреть возможности для предоставления лицам, которые соответствуют установленным критериям, услуг по диагностике и лечению заболевания ТБ.

Возможно также расширение спектра мероприятий, которые проводятся при обследовании тех, кто контактировал с больными ТБ, для подключения других видов медицинской помощи помимо услуг, связанных с ТБ, согласно специфике конкретной страны. Так, например, в ситуации, когда индексный пациент с ТБ является ВИЧ-положительным, членам его домохозяйства должны быть предложены услуги по систематическому тестированию и консультированию в связи с ВИЧ, а скрининг и оценка статуса питания требуются, когда во время расследования контактов отмечают недостаточность питания.

Практические меры по определению целевых групп населения, нуждающихся в ПЛТ

1. **Создание национальной технической рабочей группы**, расширение полномочий действующей технической рабочей группы или иного эквивалентного механизма для консультирования министерства здравоохранения и национальных программ по ТБ и ВИЧ. В состав такой технической рабочей группы могут входить национальные эксперты и заинтересованные представители национальных программ по ТБ и ВИЧ, специалисты по вопросам материнского и детского здоровья и других профильных программ, а также представители групп пациентов, гражданского общества, медико-санитарного персонала, работающего непосредственно с пациентами, представители национальных исследовательских институтов, технических партнеров и ВОЗ. Им может быть поручено возглавить определение целевых групп населения и стратегий охвата этих групп мероприятиями ПВ ПЛТ (**приложение 2**).
2. **Обзор национальных программ и руководств.** Техническая рабочая группа может проводить обзор существующих национальных программ и руководств по ПВ ПЛТ и руководить процессом их актуализации и приведения в соответствие с самыми последними международными рекомендациями.
3. **Проведение ситуативной оценки.** В процессе принятия решений относительно определения целевых групп, нуждающихся в ПВ ПЛТ, техническая рабочая группа и/или национальная программа могут проанализировать следующие аспекты:
   - бремя заболевания ТБ (и туберкулезной инфекции) среди разных групп риска;
   - способность действующей системы здравоохранения (наличие кадров, навыков и оснащения) оценивать интенсивность контактов и риск передачи ТБ, исключать заболевание ТБ;
   - наличие финансовых ресурсов и выявление пробелов для поддержки усилий по распространению услуг ПЛТ в национальном масштабе;
   - возможности для привлечения дополнительных ресурсов.
4. Стремиться к тому, чтобы обеспечить **всеобщий охват услугами ПЛТ** для ЛЖВ и детей в возрасте младше пяти лет из очагов ТБ инфекции в домохозяйствах.
5. **Выявление прочих целевых групп населения.** В этом могут помочь небольшие демонстрационные проекты или поэтапное ПВ ПЛТ среди разных групп населения для выявления оперативных вопросов. Опыт демонстрационных проектов затем может быть использован для выявления целевых групп и составления стратегий по охвату этих групп услугами ПЛТ.

Проведение масштабных исследований для оценки эффективности режима ПЛТ не требуется, поскольку процесс, описанный в руководстве ВОЗ, включает в себя исчерпывающий анализ данных самых последних клинических исследований. Более того, проведение подобных исследований по конкретным странам или группам может замедлить процесс широкомасштабного внедрения услуг ПЛТ, что лишит уязвимые группы населения доступа к ПЛТ.

6. **Приоритетное внимание лицам, которые имеют большую вероятность недавнего инфицирования ТБ** (например, дети, недавние и молодые иммигранты, прибывшие из стран с высоким бременем ТБ в страны с низким бременем ТБ, люди, недавно контактировавшие с больными ТБ, люди с документально подтвержденным «виражом» теста на туберкулезную инфекцию).

Очень важно учитывать степень эффективности таких мер, как эпиднадзор, лечение туберкулеза и инфекционный контроль, особенно когда речь идет о группах, проживающих или работающих в местах высокого скопления людей *(32)*. Это ключевые факторы, которыми следует руководствоваться при принятии решения относительно предоставления услуг ПЛТ таким группам. Отсутствие эффективных мер по инфекционному контролю воздушно-капельных инфекций может поставить под угрозу долгосрочную пользу от ПЛТ по причине высокого риска повторного инфицирования. Таким образом, после выявления целевых групп, нуждающихся в ПЛТ, министерства здравоохранения, доноры и другие заинтересованные стороны должны содействовать развитию потенциала программ в области укрепления мер инфекционного контроля и обеспечения доступа к средствам быстрой диагностики и лечения ТБ.

Ключевой тезис. Меры по ABC в сочетании с лечением ТБ и мерами по инфекционному контролю и профилактике ТБ являются ключевыми элементами программного широкомасштабного распространения ПЛТ среди групп риска, в первую очередь в местах большого скопления людей.

Практические аспекты охвата целевых групп, нуждающихся в ПЛТ

Охват ЛЖВ и других целевых групп

- Все учреждения, оказывающие услуги по тестированию и лечению ВИЧ, включая пункты помощи и поддержки ЛЖВ на уровне местных сообществ, должны систематически принимать усиленные меры по выявлению лиц с ТБ, предоставлению ПЛТ и противотуберкулезному инфекционному контролю. Для этого необходимо обеспечить тесное сотрудничество между национальными программами по ТБ и ВИЧ *(33)*.
- Все ЛЖВ должны проходить скрининг на наличие симптомов ТБ при каждой возможности или во время общения с работником здравоохранения. Людей с симптомами туберкулеза следует направлять на диагностическое обследование, а тех, у кого такие симптомы отсутствуют, в случае соответствия установленным критериям направлять на ПЛТ.
- Национальные программы по ТБ и ВИЧ должны обеспечивать ресурсы и проводить мониторинг на местах в целях внедрения скрининга и повышения качества таких мер при выявлении недочетов (например, отсутствие скрининга, слишком беглый скрининг, отсутствие связи с ПЛТ).

- Для других целевых групп национальные программы должны адаптировать услуги по скринингу на ТБ и ПЛТ к потребностям и возможностям существующей инфраструктуры здравоохранения. Этот подход должен предусматривать обеспечение оптимальных и комплексных услуг ПЛТ наряду с другими услугами здравоохранения и социального обеспечения. В целях повышения качества оказываемых услуг следует регулярно проводить мониторинг целевых групп и методов скрининга.

Работа в очагах ТБ инфекции в домохозяйствах

Люди, контактирующие с ТБ в пределах домохозяйств, являются признанными группами риска инфицирования и заболевания ТБ, включая все случаи ТБ, выявленные в рамках исходного расследования контактов, а также новые случаи и рецидивы ТБ, которые возникают в последующие 2–5 лет. Организация ПЛТ для этих групп населения может принести значительную пользу, если учесть, что распространенность туберкулезной инфекции во многих странах с низким и средним уровнем дохода превышает 50% *(34, 35)*. Согласно результатам систематических обзоров, в странах с низким и средним уровнем дохода распространенность заболевания ТБ в очагах ТБ инфекции в домохозяйствах составляет от 3 до 5% *(34, 35)*. Результаты (поперечного) исследования возможности осуществления PHOENIx, которое проводилось в восьми странах с высоким бременем ТБ, показали, что среди 1007 человек без ТБ на момент диагностики, которые контактировали с 284 больными МЛУ-ТБ в пределах домохозяйств, по итогам систематического расследования контактов новые случаи заболевания ТБ были выявлены у 12%, а распространенность туберкулезной инфекции в этой группе (определяется на основании положительных результатов IGRA или ТКП) составила 72% *(36)*. Таким образом, скрининг на туберкулез в очагах ТБ инфекции в домохозяйствах считается задачей высокого приоритета практически для всех программ борьбы с туберкулезом, поскольку такая стратегия ABC является весьма результативной и экономически эффективной *(37)*. Она создает оптимальные условия для успешного лечения ТБ и организации ПЛТ, обеспечивает бóльшую отдачу от усилий системы здравоохранения по минимизации распространения инфекции, а также повышает вероятность благоприятного исхода при ТБ для контактных лиц. Эта стратегия также является одним из ключевых средств инфекционного контроля в любых условиях.

Обследование и лечение всех лиц, контактировавших с больными ТБ в пределах домашних хозяйств, имеют множество преимуществ и могут благотворно отразиться на состоянии здоровья и финансовом положении всей семьи. Выявление случая ТБ в семье влечет за собой серьезные социально-экономические последствия, включая колоссальные издержки, обусловленные потерей дохода или расходами на лечение. Расследование контактов, выявление и лечение как заболевания, так и туберкулезной инфекции внутри семьи могут остановить процесс передачи ТБ среди членов домохозяйства, предотвратить резкое ухудшение состояния их здоровья и минимизировать затраты, которые в противном случае могут оказаться непосильными. Это целостный подход к защите здоровья семьи, благодаря которому все члены домохозяйства могут получить более качественную медицинскую помощь в связи с ТБ. Организация ПЛТ для всех членов семьи в то время, когда индексный пациент с ТБ продолжает получать противотуберкулезную терапию, позволит лучше понять суть ПЛТ и добиться его максимальной эффективности, а также оптимизировать затраты, связанные с такими мероприятиями, как выезды медработников на дом. Помимо этого, эффективная программа по расследованию контактов создает необходимые предпосылки для выполнения обязательств государств-членов по предоставлению ПЛТ 24 миллионам людей, контактировавших с больными ТБ в пределах домохозяйств, к 2022 г.

Ключевой тезис. Инвестиции, направленные на расширение возможностей национальных программ в работе по расследованию контактов, позволяют предупредить рост случаев заболевания ТБ в будущем за счет расширения доступности ПЛТ для взрослых и детей, контактировавших с больными ТБ, и выявления пропущенных случаев ТБ для последующего лечения и, как результат, сокращения дальнейшего распространения инфекции.

Укрепление работы по расследованию контактов в очагах ТБ инфекции в домохозяйствах

Расследование контактов является важной первоначальной мерой в рамках АВС и ПЛТ. Это систематический процесс, направленный на выявление больных ТБ и людей, контактировавших с индексными случаями ТБ, которые нуждаются в профилактическом лечении. Данный процесс состоит из таких этапов, как выявление, клиническое обследование и/или тестирование, а также предоставление доступа к необходимой противотуберкулезной терапии (для людей с подтвержденным ТБ) или ПЛТ (для тех, у кого заболевание ТБ выявлено не было). Расследование контактов должно быть стандартным компонентом всех национальных усилий по борьбе с туберкулезом. Более того, расследование контактов является надлежащей практикой общественного здравоохранения и имеет важное значение для отслеживания ряда инфекционных заболеваний (таких как COVID-19), и поэтому министерства здравоохранения должны вкладывать средства в укрепление потенциала системы здравоохранения.

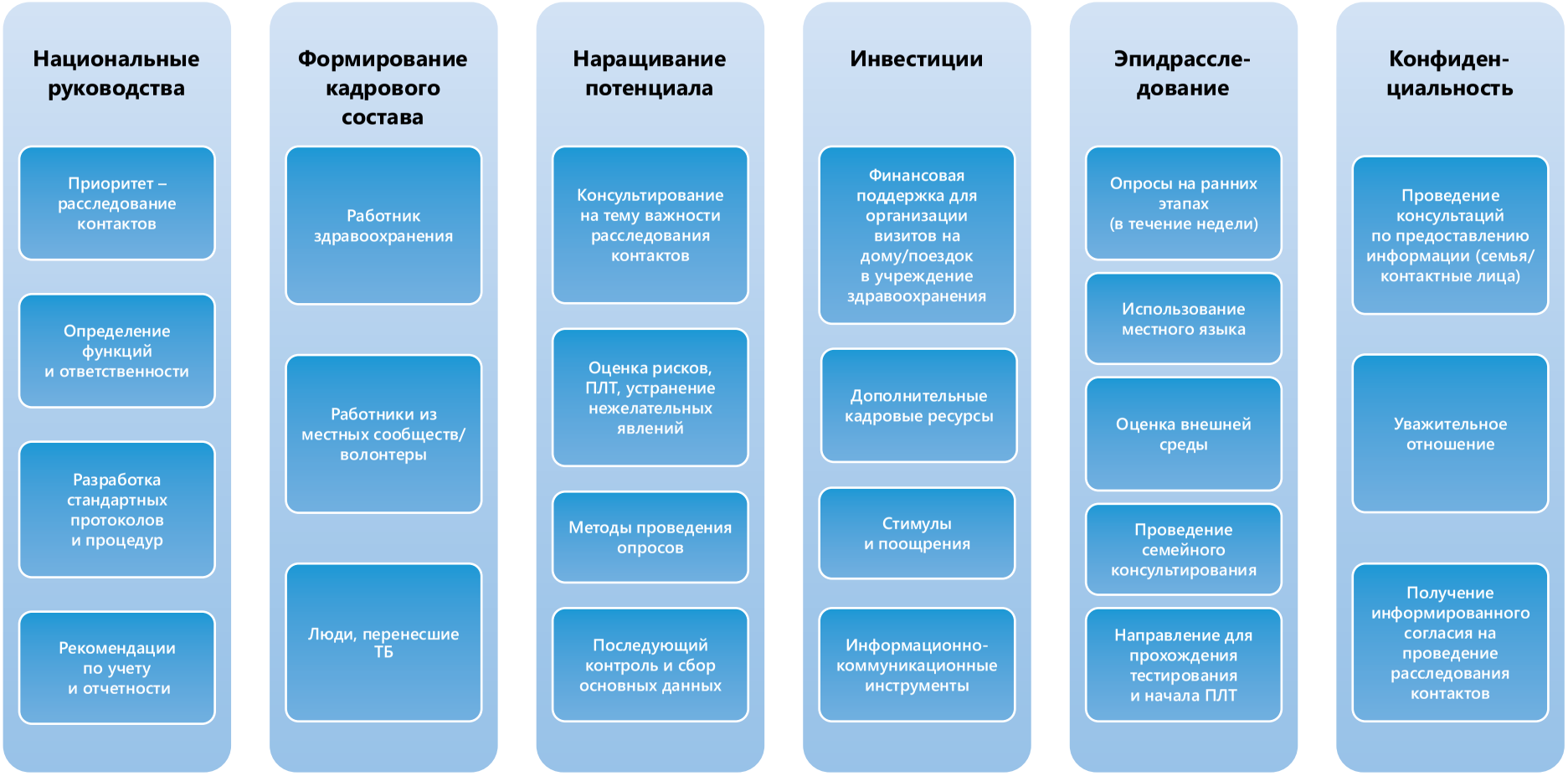
Если механизмы для проведения расследования контактов существуют, национальные программы должны их укреплять для обеспечения охвата контактных лиц старше пяти лет. Если такие механизмы отсутствуют, министерству здравоохранения следует выделить необходимые кадровые и финансовые ресурсы для создания эффективных механизмов расследования контактов. На **рис. 2.1** представлен ориентировочный список вопросов, которые следует принять во внимание при определении соответствующих статей расходов для составления бюджета и планирования мероприятий, нацеленных на укрепление работы по расследованию контактов.

Рис. 2.1. Примерные статьи расходов для укрепления работы по расследованию контактов



Помимо дополнительного финансирования, национальные программы по борьбе с туберкулезом должны продумать и укрепить мероприятия, представленные на **рис. 2.2**, для обеспечения эффективного расследования контактов..

Рис. 2.2. Структурные элементы компонента расследования контактов



Основные шаги в расследовании контактов

1. Подготовка стандартных рекомендаций и методов для охвата контактных лиц и обеспечения единого практического подхода.
2. Подготовка национальных рекомендаций с описанием:
   - целевых групп, внутри которых обследование контактных лиц должно проводиться в приоритетном порядке (как внутри домохозяйств, так и за их пределами);
   - моделей оказания медицинской помощи (на базе учреждения здравоохранения или на уровне местных сообществ);
   - функций и обязанностей сотрудников программы, медработников учреждений здравоохранения и местных сообществ, по взаимодействию с контактными лицами, симптоматическому скринингу и направлению контактных лиц в медицинские учреждения для тестирования и клинического обследования (например, медработники, ответственные за расследование контактов и описание этой работы в должностных инструкциях сотрудников, медработники, ответственные за курацию работы персонала, обеспечивающего расследование контактов в тех случаях, когда выбрана модель оказания помощи на дому);
   - элементов данных, отражающих сведения об индексном пациенте, и/или цифрового инструментария (см. также **главу 7**);
   - инструментов/ направлений пациентов, используемых для учета информации о скрининге на ТБ и направлении выявленных контактных лиц для последующего оказания медицинской помощи (если выбрана модель оказания помощи на дому);
   - уровней медучреждений для ведения систематического учета и отчетности, а также регулярности предоставления услуг;
   - апробированных на местном уровне информационных сообщений, призванных сформировать спрос на такого рода услуги и повысить осведомленность людей.
3. Максимально эффективное использование имеющихся кадровых ресурсов и механизмов, относящихся к разным программам борьбы с заболеваниями (например, модель ответных мер здравоохранения, которую поддерживает Американская президентская программа по борьбе со СПИДом (PEPFAR) для помощи ЛЖВ), в целях проведения расследования контактов и обеспечения устойчивых и эффективных результатов. Этот процесс может включать в себя проведение скринингов на ТБ и ВИЧ.
4. Проведение расследования контактов.
   - Индексного пациента следует опросить как можно скорее после постановки диагноза, желательно в течение одной недели, чтобы узнать подробности о домашних и других близких контактах. Медицинские работники должны четко и деликатно объяснить срочность начала расследования контактов, учитывая, что недавний контакт с больным ТБ означает повышенный риск развития активной формы заболевания. Для получения дополнительных сведений о контактах больного и иной недостающей информации может потребоваться проведение второй беседы.
   - Лучше всего, чтобы эта беседа проводилась человеком, который говорит на языке индексного пациента и хорошо знаком с социальными и культурными особенностями его/ее жизни.
   - Одним из важнейших элементов работы по расследованию контактов является информирование индексного пациента и членов его домохозяйства о пользе ПЛТ и рисках отказа от этой меры профилактики. Главная цель такого консультирования состоит в том, чтобы в итоге люди могли принять осознанное решение о прохождении полного курса ПЛТ.

- Необходимость выявления всех значимых контактов должна подчеркиваться и во время консультирования индексных пациентов с ТБ. Это позволит принять меры профилактики для охвата как можно большего числа людей из группы риска.
- При использовании модели оказания помощи на дому желательно получить согласие индексного пациента на визит медработника к нему домой. Перед тем как приступить к ПЛТ, необходимо организовать консультирование не только для индексного пациента, но и для тех, с кем он общается.
- Желательно, чтобы медработник, ответственный за расследование контактов, побывал дома и на работе у индексного пациента, разъяснил важность выявления и оценки контактов, провел необходимые беседы и скрининг на наличие симптомов, документально оформил полученные результаты, собрал как можно более точную информацию об интенсивности и продолжительности контакта и принял меры для того, чтобы все контактные лица данного пациента были направлены в профильное медицинское учреждение для последующего обследования и принятия решения о лечении (**вставка 2.1**) *(38)*. Подобные посещения нередко проводятся во внеурочные часы, так как в рабочее время указанные контактные лица могут находиться в учебном заведении или на работе.
- Посещая пациента на дому, медработники также получают возможность выявить потребности в социальной помощи, дополнительном питании и обучении мерам инфекционного контроля. По итогам такого визита медработник может направить индексного пациента и его контактных лиц для участия в профильных программах социальной и нутритивной поддержки.
- Во время посещения на дому медработник должен оценить жилищные условия пациента и проконсультировать членов его семьи о симптомах ТБ. При необходимости некоторым контактным лицам из числа членов семьи, особенно детям и ЛЖВ, у которых развитие ТБ может происходить стремительно, должна быть оказана незамедлительная медицинская помощь с последующим направлением в учреждение здравоохранения. В рамках этого процесса могут быть также предусмотрены тестирование на ВИЧ и консультационные услуги, в том числе для биологических детей всех взрослых ЛЖВ.
- При отсутствии возможности посетить дом или место работы индексного пациента беседа с ним может быть проведена в учреждении здравоохранения с составлением перечня всех контактных лиц. Необходимо согласовать с индексным пациентом условия дальнейшего взаимодействия и предоставить полный перечень контактных данных (включая номера телефонов, электронные адреса, контакты медицинского учреждения, которое выступает в качестве посредника или непосредственно занимается лечением). Ответственные лица или медработники должны регулярно взаимодействовать с индексным пациентом или учреждением, которое проводит лечение, для контроля состояния пациента и принимать меры для того, чтобы все люди, контактировавшие с этим больным, посетили учреждение здравоохранения для симптоматического скрининга и тестирования на ТБ и туберкулезную инфекцию (при наличии соответствующих показаний), а также для оценки на предмет соответствия критериям ПЛТ.
- В то время как при расследовании контактов основное внимание должно быть сосредоточено на членах домохозяйства индексного пациента, в соответствии с национальными руководствами по оценке необходимо обследовать также контактных лиц на работе, в домах- и школах-интернатах, учреждениях долгосрочного ухода, пенитенциарных и исправительных учреждениях и учреждениях экстренной медицинской помощи, особенно в случаях, когда контакт был продолжительным, а индексный пациент с большой долей вероятности является заразным (при наличии затяжного кашля, безусловно положительных результатов мазка мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) и/или обширных полостей распада, выявленных по результатам рентгенографии органов грудной клетки).

- Сохранение конфиденциальности данных в ходе расследования контактов сопряжено с серьезными трудностями по причине наличия социальных связей между индексными пациентами и теми, с кем они общаются. Необходимо уважительно относиться ко всем участникам этого процесса и сохранять конфиденциальность их данных, соблюдая положения национальных программных руководств по защите данных, сохранению конфиденциальности и получению согласия.
- Если индексный пациент отказывается предоставлять информацию о своих бытовых и социальных контактах, необходимо продолжать консультационную работу, чтобы постепенно завоевать доверие пациента. Нельзя принуждать индексного пациента к раскрытию информации или ставить условие о том, что лечение ТБ или сопутствующие услуги будут предоставлены только в случае сотрудничества в расследовании контактов.

Ключевой тезис. Принуждение индексных пациентов к раскрытию своих контактов или к помощи в обеспечении полноты расследования контактов является недопустимым. Должная осмотрительность необходима для защиты частной жизни и прав индексного пациента, а также для предотвращения стигмы. Постоянная информационно-разъяснительная работа с пациентом является более предпочтительным средством воздействия, нежели применение силы и принуждение.

- Информацию, получаемую в ходе беседы, нужно записывать *(31)*.
- Расследование контактов следует проводить и в отношении людей, умерших от туберкулеза, посредством сбора информация от членов семьи и медработников/ медицинских учреждений.

5. Предоставление рекомендаций относительно мониторинга и оценки (см. также **главу 8**).
   - Использование стандартного инструментария и протокола сбора данных во время расследования контактов, ввода и анализа данных.
   - Мониторинг результативности расследования контактов и доли выявленных случаев заболевания и инфицирования ТБ в целях внесения корректив в программу.

Вставка 2.1. Десять ключевых шагов в расследовании контактов*

1. Изучение имеющейся информации об индексном пациенте.
2. Оценка продолжительности и степени бактериовыделения индексного пациента с ТБ для определения имеющихся контактов.
3. Консультирование индексного пациента и составление списка его бытовых и близких контактов.
4. Составление плана расследования контактов при участии индексного пациента и глав домохозяйства.
5. Изучение возможности других контактов, подлежащих расследованию (например, на рабочем месте).
6. Организация визитов на дом или приглашение контактных лиц посетить медицинский центр для проведения оценки.
7. Проведение клинической оценки и направление для прохождения тестирования в случае необходимости.
8. Организация лечения туберкулеза или ПЛТ в соответствии с установленными критериями.
9. Проверка полноты проведенного расследования контактов.
10. Обеспечение систематического учета и отчетности.

* Эти меры не обязательно применяются в указанной последовательности.

Ключевой тезис. Самым большим компонентом целевых ориентиров, определенных на заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по борьбе с туберкулезом, является предоставление ПЛТ как минимум 24 миллионам человек, контактировавших с больными туберкулезом в домохозяйствах, за период с 2018 по 2022 г. Глобальный прогресс в достижении этой цели остается незначительным. Расширение масштабов ПЛТ среди этой целевой группы населения, вероятно, принесет значительную пользу обществу и обеспечит возврат инвестиций. Следовательно, министерства здравоохранения и заинтересованные стороны должны выделять необходимое финансирование и ресурсы для наращивания потенциала программ с целью проведения эффективных расследований контактов.

Дополнительные аспекты финансирования для поиска целевых групп

- Включение мер по расследованию контактов в перечень должностных обязанностей действующих медработников учреждений здравоохранения, в том числе тех, кто работает на уровне местных сообществ.
- Предоставление необходимых кадровых ресурсов для организации расследования контактов и мониторинга этой работы.
- Подготовка и наращивание потенциала медработников, общинных работников и других участников этого процесса.
- Оплата/организация проезда или предоставление льготных условий проезда для медработников, общинных работников и других участников на время их работы по расследованию контактов.
- Оплата/организация проезда для индексных пациентов и их контактных лиц для посещения учреждений здравоохранения с целью прохождения скрининга, тестирования и продолжения ПЛТ.
- Улучшение учета и отчетности (обновление существующих систем электронных данных для включения в них переменных значений по ПВ ПЛТ или внедрение цифровых инструментов, таких как мобильное приложение ВОЗ *Prevent TB (39)*).
- Информационно-разъяснительная работа среди пациентов, их контактных лиц и местных сообществ в целом.

См. также **приложение 3**.

Люди, находящиеся в тесном контакте с больными туберкулезом, подвержены высокому риску развития туберкулеза. Правительства и доноры должны взять на себя обязательства по выделению ресурсов для усиления работы по расследованию контактов с целью выявления тех, кто нуждается в ПЛТ

Пришло время

инвестировать в системы здравоохранения для эффективного расследования контактов



Глава 3. Меры по исключению заболевания ТБ как предварительное условие для назначения профилактического лечения ТБ

Принятие решения о способах исключения заболевания ТБ перед началом ПЛТ

Какие меры позволяют с высокой степенью достоверности исключить наличие заболевания ТБ в целевых группах, которые могут нуждаться в ПЛТ?

Предложение профилактического лечения ТБ больному с активной формой заболевания может замедлить процесс нормализации состояния здоровья и способствовать развитию лекарственной устойчивости. Таким образом, исключение туберкулеза до начала ПЛТ является одним из важнейших шагов в работе по оказанию профилактической помощи. В этой главе представлены рекомендации ВОЗ и ключевые стратегические и практические аспекты составления национальных алгоритмов для исключения заболевания ТБ с учетом препятствий, которые могут возникать на пути успешной реализации ПЛТ после принятия дополнительных мер. У этого процесса есть много общего со скринингом на ТБ: те же группы риска, виды тестирования и принципы мониторинга. Принятие решения зависит от определения ВИЧ-статуса, данных о членах домохозяйства и других близких контактах, прочих факторах риска, информации о возможных признаках и симптомах ТБ с учетом возраста опрашиваемых лиц, результатов ТКП или IGRA, а также патологических изменений, выявленных в результате проведения рентгенографии органов грудной клетки. Перед началом ПЛТ необходимо исключить заболевание ТБ с использованием доступных инструментов, принимая во внимание контекст и меры политики страны. После выявления групп риска, которые могут нуждаться в ПЛТ, министерство здравоохранения должно выбрать оптимальные методы скрининга и диагностики, наилучшим образом соответствующие потребностям конкретной целевой группы населения. Для организации скрининга симптомов и тестирования среди целевых групп необходимо провести оценку возможностей системы здравоохранения и наличия кадровых и финансовых ресурсов. Для надлежащего удовлетворения этих потребностей программе потребуется мобилизовать средства из внутренних и внешних источников.

Скрининг на туберкулез на основании признаков и симптомов заболевания

Проведение скрининга на туберкулез при помощи стандартного набора признаков и симптомов заболевания имеет множество преимуществ. Во-первых, этот метод, как правило, имеет высокую чувствительность и высокую прогностическую ценность отрицательного результата, то есть он позволяет с высокой долей вероятности исключить ТБ, если у пациента отсутствуют любые клинические проявления (даже наличие одного признака имеет низкую специфичность для заболевания ТБ и может быть следствием других нарушений здоровья). Во-вторых, это четкая и эффективная мера, которая может применяться при каждом общении с медработником и повторяться любое необходимое количество раз, не требуя при этом специального оснащения. Дополнительные виды тестирования, например рентгенография органов грудной клетки, могут проводиться в сочетании со скринингом симптомов для повышения точности результатов.

Согласно фактическим данным, которые были проанализированы ВОЗ за последние десять лет, до обновления соответствующих руководств:

- у ЛЖВ в возрасте 10 лет и старше отсутствие таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, снижение веса или ночные поты, имеет чувствительность на уровне 79% и прогностическую ценность отрицательного результата на уровне 97%;
- у детей грудного возраста и детей, живущих с ВИЧ, отсутствие таких симптомов, как недостаточная прибавка веса, повышение температуры тела и кашель, а также отсутствие контактов с ТБ, имеет чувствительность на уровне 90% и прогностическую ценность отрицательного результата на уровне 99%;
- у ВИЧ-отрицательных детей в возрасте пяти лет и старше, контактировавших с ТБ в пределах домохозяйств, и представителей других групп риска, определенных на основе клинических критериев, отсутствие кашля любой продолжительности, кровохаркания, недостаточной прибавки веса, повышения температуры тела, болей в груди, одышки и утомляемости имеет чувствительность на уровне 73% и прогностическую ценность отрицательного результата на уровне 99%.

В связи с этим ВОЗ рекомендует проводить скрининг симптомов для исключения заболевания ТБ *(18, 40)*. Для ЛЖВ в возрасте 10 лет и старше рекомендуется проводить стандартный скрининг на основе четырех симптомов, а для детей младшей возрастной группы – использовать более широкий комплекс клинических проявлений, на основании которых следует принимать решение о проведении расширенной диагностики до назначения ПЛТ.

Рекомендации ВОЗ

11. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, должны проходить скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма. Люди, которые не сообщают о наличии какого-либо из симптомов, таких как кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночные поты, скорее всего не имеют активной формы ТБ, и им следует предлагать профилактическое лечение ТБ вне зависимости от АРТ.
12. Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, которые прошли скрининг на ТБ на основе клинического алгоритма и сообщили о наличии какого-либо из таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, потеря массы тела или ночные поты, могут иметь активную форму ТБ и должны пройти обследование на ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой.
13. Людям, живущим с ВИЧ и получающим АРТ, можно предложить пройти рентгенологическое исследование органов грудной клетки и при отсутствии патологии на рентгенограмме назначить профилактическое лечение ТБ.
14. Младенцы и дети более старшего возраста, живущие с ВИЧ, у которых наблюдается низкая прибавка массы тела, повышение температуры тела или кашель либо имеется контакт с больным ТБ в анамнезе, должны быть обследованы на ТБ и другие заболевания со сходной симптоматикой. Если обследование не выявит заболевания ТБ, или если национальные рекомендации содержат соответствующие положения, таким детям следует назначить профилактическое лечение ТБ независимо от их возраста.
15. Для исключения активной формы ТБ у ВИЧ-отрицательных людей в возрасте от пяти лет, контактировавших с больными ТБ в пределах домохозяйств, и у представителей других групп риска, которым планируется назначить профилактическое лечение, можно использовать такие критерии, как отсутствие любых симптомов туберкулеза и отклонений от нормы при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.

ВОЗ рекомендует направлять на рентгенографию органов грудной клетки людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ. При отсутствии выявленной патологии, необходимо рассмотреть возможность назначения ПЛТ. В то же время рентгенография органов грудной клетки не должна входить в число обязательных требований, так как это ограничит возможности для назначения ПЛТ людям, живущим с ВИЧ, при том, что повышение точности диагностики в результате использования этого метода является незначительным по сравнению с проведением одного скрининга на наличие симптомов.

Роль рентгенографии органов грудной клетки

Одно из ключевых политических решений с финансовыми последствиями касается целесообразности систематического проведения рентгенографии органов грудной клетки в сочетании со скринингом симптомов ТБ в целях исключения активной формы ТБ.

Известно, что рентгенография органов грудной клетки отличается высоким уровнем чувствительности, но при этом имеет низкую специфичность с точки зрения диагностики заболевания ТБ *(41)*. Назначение рентгенографии органов грудной клетки ребенку в возрасте от пяти до девяти лет (как для группы <5 лет) при отсутствии симптомов будет иметь низкую специфичность и, как следствие, очень низкие показатели с точки зрения истинно положительных результатов диагностики ТБ, что, в свою очередь, может привести к гипердиагностике состояний,

вызванных другими заболеваниями (например, пневмонией или легочной лимфаденопатией) и необоснованному лечению ТБ. Кроме того, использование рентгенографии органов грудной клетки в дополнение к скринингу симптомов может быть сопряжено с определенными материально-техническими трудностями и привести к росту расходов как для программ, так и самих пациентов, в результате часть людей, которые нуждаются в ПЛТ, будут лишены этой возможности. Если перед назначением профилактического лечения туберкулеза у ЛЖВ провести только скрининг симптомов, это позволит не только сократить расходы, но и предотвратить рост случаев ТБ и смертности от ТБ *(42)*. В то же время медработники могут чувствовать себя более уверенно при одновременном проведении рентгенографии органов грудной клетки и скрининга симптомов ТБ, поскольку это сочетание методов отличается чрезвычайно высокой чувствительностью (меньше рисков пропустить случаи заболевания ТБ). Они, скорее всего, будут испытывать меньше опасений по поводу развития лекарственно-устойчивого ТБ в результате ошибочного назначения ПЛТ людям, уже болеющих туберкулезом. Это особенно важно, когда речь идет о ВИЧ-отрицательных взрослых и подростках, контактирующих с больными ТБ в пределах домохозяйств, других близких контактах и группах риска, определенных на основе клинических критериев. Точно так же проведение рентгенографии органов грудной клетки может повысить уровень доверия к медработникам со стороны ЛЖВ, получающих АРТ. Таким образом, рентгенография органов грудной клетки может рассматриваться в качестве элемента алгоритмов скрининга на ТБ при наличии технических возможностей и при условии, что такая диагностика не окажется излишне обременительной для пациентов. В случае отсутствия выявленной патологии следует рассмотреть возможность назначения ПЛТ. В то же время рентгенография органов грудной клетки не должна быть отнесена к числу обязательных требований и ограничивать возможности для начала ПЛТ. При отсутствии условий для проведения рентгенографии органов грудной клетки одного факта отсутствия симптомов достаточно для исключения заболевания ТБ и проведения ПЛТ.

В случае выявления патологических изменений по результатам рентгенографии органов грудной клетки (указывающие не только на наличие ТБ), следует провести детальное обследование для выявления ТБ и других заболеваний в соответствии с положениями национальных руководств и разумной клинической практикой.

Ожидается, что по мере более широкого распространения цифровой рентгенографии анализ снимков будет выполняться при помощи средств компьютерной диагностики, а привлечение частных медицинских учреждений к приобретению услуг рентгенографии расширит доступность рентгенографии в алгоритмах скрининга и диагностики ТБ. В середине 2020-х гг. ВОЗ планирует проанализировать имеющиеся фактические данные, чтобы прийти к выводу относительно целесообразности использования средств компьютерной диагностики для чтения рентгеновских снимков органов грудной клетки, и продолжит следить за появлением новых данных об этой стремительно развивающейся технологии.

Ключевой тезис. Рентгенография органов грудной клетки может использоваться для исключения заболевания ТБ до назначения ПЛТ и повышает уверенность медработников и людей, которые проходят рентгенологические исследования, в отсутствии заболевания ТБ. Правительства и доноры должны выделять средства для обеспечения широкой доступности данного вида диагностики, в том числе на базе частных учреждений здравоохранения. В то же время отсутствие возможностей для проведения рентгенографии органов грудной клетки не должно служить основанием для отказа от внедрения и широкомасштабного распространения ПЛТ.

Практические аспекты, связанные с исключением заболевания ТБ

Министерства здравоохранения должны координировать реализацию нижеперечисленных мероприятий, цель которых заключается в проведении скрининга и исключении заболевания ТБ до назначения ПЛТ.

- Включение мероприятий по АВС среди групп, подверженных риску ТБ, в общий пакет услуг здравоохранения для этих групп (например, пакет медицинской помощи в связи с ВИЧ для ЛЖВ). В целом общая ответственность за планирование, предоставление ресурсов, оказание услуг (АВС и мероприятия по исключению заболевания ТБ), мониторинг и оценку должна быть возложена на национальные органы управления, которые отвечают за организацию услуг для этих групп населения. Национальная программа по борьбе с ТБ, действуя совместно со службами первичной медико-санитарной помощи и службами по охране материнского и детского здоровья, должна заниматься проведением АВС среди контактов индексных пациентов с ТБ; национальная программа по борьбе с ВИЧ совместно с национальной программой по борьбе с ТБ должна предоставлять необходимые услуги для ЛЖВ; службы по клинической работе в составе министерств здравоохранения должны поддерживать мероприятия АВС и обеспечивать их связь с услугами лечения и медицинской помощи для других групп риска, определенных на основе клинических критериев; то же касается и государственных ведомств, ответственных за пенитенциарные учреждения, гигиену труда и помощь мигрантам.
- Обращение соответствующих национальных программ к национальному координационному органу, технической группе экспертов или иным подобным органам, за консультациями по вопросу составления национального плана широкомасштабного программного внедрения АВС и услуг, позволяющих исключить заболевание ТБ у представителей целевых групп и жителей различных регионов. Координационный орган или группа могут также дать рекомендации относительно стандартных операционных процедур (СОП), подготовить план по укреплению потенциала разных категорий поставщиков услуг, а также координировать закупки и поставки материалов, необходимых для проведения программных мероприятий.
- Подготовка стандартного руководства по внедрению программных мероприятий, в котором описываются функции и обязанности, операционные процедуры, средства реализации, памятки и инструменты учета и отчетности (составляющие единое целое со службами по борьбе с ВИЧ и ТБ, охране материнского и детского здоровья), необходимые в работе по исключению заболевания ТБ среди групп риска.
- Разработка информационных материалов для демонстрации и использования во всех пунктах оказания услуг, где проводится активный скрининг на ТБ.
- Формирование группы медработников, действующих на разных уровнях системы здравоохранения, для проведения клинического скрининга и направления пациентов для дальнейшего тестирования на заболевание и туберкулезную инфекцию и медицинского осмотра в соответствии с национальными рекомендациями.
- Обучение медработников, в том числе на уровне местных сообществ, и других поставщиков услуг навыкам систематического скрининга на симптомы ТБ и расширение их знаний в этой сфере без отрыва от работы.
- Организация регулярной поддерживающей курации скрининга на ТБ на национальном, региональном и районном уровнях, особенно если за выполнение этих процедур отвечают медработники из местных сообществ, чтобы таким образом обеспечить высокое качество скрининга и соблюдение национальных алгоритмов.
- Подготовка памяток с перечислением этапов процедуры по исключению заболевания ТБ.
- Расширение доступности лучевой диагностики за счет привлечения государственных и частных учреждений здравоохранения или передвижных станций, подписания соглашений о сотрудничестве с частными больницами и рентгенологами, предоставления людям бесплатных купонов на услуги частных медицинских центров.

- Разработка стандартного инструментария для сбора данных или обновление существующих инструментов (например, медкарт и электронных историй болезни пациентов) за счет добавления данных об АВС и процедур по исключению заболевания ТБ. Национальная система управления информацией здравоохранения должна вести сбор данных об основных этапах оказания медицинской помощи и передавать сведения о показателях эффективности программы национальным структурам (см. также **главу 8**).

В **таблице 3.1** представлен обзор факторов, которые следует рассмотреть при исключении заболевания ТБ в целевых группах, перед тем как перейти к проведению ПЛТ. Несмотря на то что основополагающим элементом услуг по ПЛТ является эффективный скрининг симптомов, для этих целей также можно использовать возможности рентгенографии органов грудной клетки и диагностического тестирования.

Таблица 3.1. Основные этапы процедуры по исключению ТБ и рассмотрению возможности предоставления ПЛТ

	Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ[b]	Дети, живущие с ВИЧ[a]	ВИЧ-отрицательные бытовые / близкие контакты больных ТБ	Группы риска согласно клиническим критериям
Скрининг на основе клинических симптомов[a]	Кашель, повышение температуры тела, снижение массы тела или ночные поты	Недостаточная прибавка веса или ее отсутствие, кашель или повышение температуры тела, контакт с больным ТБ в анамнезе, низкий уровень активности, ночные поты	Кашель любой продолжительности, кровохаркание, потеря веса, повышение температуры тела, боли в груди, одышка и утомляемость	
Регулярность проведения скрининга симптомов	При каждом посещении учреждения здравоохранения или взаимодействии с медработником.			
Рентгенография органов грудной клетки	Необязательная, но желательная мера. Может назначаться ЛЖВ, получающим АРТ, подросткам и взрослым, не имеющим симптомов, но контактировавшим с больными ТБ, а также группам риска согласно клиническим критериям при наличии необходимой инфраструктуры, квалифицированных специалистов и возможностей системы здравоохранения.			
Диагностическое тестирование на ТБ в случае положительных результатов скрининга	ВОЗ рекомендует использовать средства быстрой диагностики (такие как Xpert MTB/Rif или тест мочи (липоарабиноманнановый тест бокового сдвига – LF-LAM), если диагностика проводится среди тяжелобольных ЛЖВ) или руководствоваться национальными рекомендациями.			

	Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ[b]	Дети, живущие с ВИЧ[a]	ВИЧ-отрицательные бытовые / близкие контакты больных ТБ	Группы риска согласно клиническим критериям
Тест на туберкулезную инфекцию (ТКП или IGRA)	Не является необходимым для ЛЖВ и детей младше пяти лет, контактировавших с больным ТБ. При использовании внутри других целевых групп эти тесты позволяют минимизировать число случаев необоснованного назначения такого лечения неинфицированным людям (например, на территориях с низким уровнем распространенности туберкулезной инфекции). Отсутствие тестов не должно становиться препятствием для оказания ПЛТ людям, которые в нем нуждаются.			
Противопоказания для ПЛТ	• Активный гепатит (острый и хронический), регулярное и чрезмерное употребление алкоголя, а также симптомы периферической нейропатии. • Одновременный прием других гепатотоксичных препаратов (например, невирапина). • Гиперчувствительность к ПЛТ в анамнезе.			
Консультирование	Информация о туберкулезной инфекции, потребности в ПЛТ, графике получения препаратов, поддержке соблюдения режима лечения и последующих визитах, преимуществах завершения полного курса лечения, нежелательных явлениях, действиях при возникновении симптомов ТБ или нежелательных явлений.			

a Услуги скрининга для детей, беременных женщин и кормящих матерей могут быть включены в перечень услуг, предоставляемых различными учреждениями первичной медико-санитарной помощи (такими как центры здоровья матери и ребенка, пункты иммунизации, детские консультации и клиники по вопросам питания).

b Все вышеперечисленные меры должны быть включены в программы помощи ЛЖВ при наличии дифференцированных моделей оказания услуг в связи с ВИЧ. АВС И ПЛТ должны быть включены в пакет медицинской помощи для ЛЖВ.

Дополнительные финансовые аспекты, которые следует учитывать в процессе исключения заболевания ТБ

- Поддержка регулярных встреч и консультаций с национальной технической рабочей группой или использование аналогичного существующего механизма для обзора стратегий исключения туберкулеза до начала ПЛТ среди целевых групп населения.
- Разработка и внедрение плана подготовки кадровых ресурсов, включая наем специалистов, обучение, наставничество и постоянную информационно-разъяснительную работу по таким вопросам, как скрининг симптомов ТБ, семейное консультирование и оценка соответствия критериям предоставления ПЛТ.
- Если в соответствии с национальным руководством скрининг на ТБ должен включать рентгенографию органов грудной клетки, то это потребует финансирования следующих расходов:
  - оборудование (например, технические средства для выполнения цифровой рентгенографии);
  - материально-техническое обеспечение;
  - техническое обслуживание оборудования;

  - обучение врачей и медико-санитарного персонала навыкам чтения рентгеновских снимков органов грудной клетки и/или
  - привлечение частного сектора для оказания рентгенологических услуг (например, за счет предоставления людям бесплатных талонов на соответствующие услуги государственных или частных медицинских учреждений).

- Расширение доступа к услугам быстрой диагностики ТБ, например таким методам, как Xpert MTB/Rif или тест мочи (липоарабиноманнановый тест бокового сдвига – LF-LAM).
- Разработка или совершенствование процедур сбора лабораторных образцов и их транспортировка с учетом потребностей различных целевых групп (включая детей).
- Печать и распространение СОП и памяток по скринингу симптомов ТБ.

Также см. **приложение 3**.

Наращивание инвестиций в развитие услуг диагностики позволит более эффективно устанавливать наличие туберкулезной инфекции и, как следствие, предлагать ПЛТ именно тем людям, которые в нем действительно нуждаются

Пришло время

инвестировать средства в развитие систем тестирования на туберкулезную инфекцию



Глава 4. Тестирование на туберкулезную инфекцию

Принятие решения относительно целесообразности ТКП или IGRA

В чем заключается роль тестирования на туберкулезную инфекцию, которое должно предшествовать назначению ПЛТ целевым группам населения в соответствии с инструкциями министерства здравоохранения?

Важнейшие этапы, которые должны предшествовать ПЛТ, включают в себя не только процедуру по исключению заболевания ТБ, но и подтверждение туберкулезной инфекции, которое призвано повысить уверенность в пользе назначения ПЛТ целевым группам населения. Однако единого стандарта диагностики туберкулезной инфекции в настоящее время не существует. Доступные в настоящее время тесты являются косвенными, и их эффективность зависит от иммунного ответа тестируемого человека. Положительный результат тестирования независимо от выбранного метода сам по себе не является достоверным индикатором того, что у человека может развиться заболевание ТБ. Точно так же, как и отрицательный результат не позволяет исключить туберкулезную инфекцию, поскольку у некоторых представителей групп риска, например у маленьких детей и недавно инфицированных людей, результаты тестирования могут быть ложноотрицательными. Национальным службам здравоохранения необходимо выбирать подход к организации тестирования на ТБ в рамках ПВ ПЛТ, принимая во внимание эти факторы неопределенности, риски и преимущества ожидания результатов тестирования до начала ПЛТ, логистические трудности, связанные с приобретением тестов и организацией тестирования там, где это наиболее необходимо.

Рекомендация ВОЗ

16. Для тестирования на ЛТИ можно использовать туберкулиновую кожную пробу (ТКП) или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест).

В настоящее время рекомендуются такие виды тестирования, как ТКП и IGRA. Оба теста предназначены для выявления сенсибилизации иммунитета (реакция гиперчувствительности IV типа, или гиперчувствительность замедленного типа) к антигенам микобактерий, которая наблюдается при инфицировании микобактериями *M. tuberculosis*. Если ТКП измеряет гиперчувствительность замедленного типа к очищенному белковому деривату (PPD) микобактерий, то тест IGRA предназначен для измерения уровня гамма-интерферона, который высвобождается in vitro лейкоцитами, стимулированными специфическими для микобактерий туберкулеза *M. tuberculosis* антигенами (QuantiFERON-TB Gold In-Tube), или для количественной оценки Т-лимфоцитов, которые производят гамма-интерферон (T-SPOT.TB). При диагностировании туберкулезной инфекции необходимо также удостовериться в том,

что результаты тестирования на заболевание ТБ являются отрицательными (при этом используются такие средства диагностики, как медицинский осмотр, рентгенография органов грудной клетки, анализ мокроты или иных приемлемых образцов клинического материала при наличии соответствующих симптомов и в соответствии с национальной политикой).

По итогам метаанализа, проведенного в 2015 г., было установлено, что совокупная распространенность положительных результатов таких тестов у людей, подлежащих тестированию, в странах с низким и средним уровнем дохода составила 61% (тогда как в странах с высоким уровнем дохода этот показатель был равен 25%), то есть в среднем у каждого второго представителя целевых групп результат теста, скорее всего, окажется положительным *(14)*. Национальным программам следует учитывать эти фактические данные при принятии решений относительно значимости тестирования на туберкулезную инфекцию.

Для тестирования на туберкулезную инфекцию могут использоваться как ТКП, так и IGRA. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что одно тестирование является более предпочтительным, чем другое с точки зрения прогнозирования вероятности перехода туберкулезной инфекции в заболевание ТБ. Ни ТКП, ни IGRA не должны использоваться для тестирования людей с низким риском ТБ инфекции или заболевания ТБ.

При выборе тестирования для программного использования необходимо руководствоваться такими факторами, как затраты, доступность, кадровые ресурсы и наличие инфраструктуры для предоставления услуг тестирования в конкретной стране. В **таблице 4.1** приведено краткое описание основных характеристик ТКП и IGRA. Дополнительная информация представлена в **приложениях 5** и **6**.

Роль тестирования на туберкулезную инфекцию

Решение о целесообразности проведения тестирования на туберкулезную инфекцию до начала ПЛТ зависит от ожидаемой распространенности туберкулезной инфекции внутри группы риска, вероятности развития активной формы ТБ и нежелательных последствий, связанных с необоснованным назначением ПЛТ (на **рис. 4.1** представлен алгоритм принятия решения относительно выбора теста). Если речь идет о лицах или группах лиц, для которых вероятность нежелательных последствий в результате ПЛТ является высокой, а риск перехода инфекции в активную форму ТБ (относительно) низким, то в этих случаях рекомендуется подтвердить наличие туберкулезной инфекции. В то же время для лиц или групп, которые с высокой долей вероятности являются инфицированными и подвергаются риску перехода инфекции в активную форму ТБ с неблагоприятными последствиями в случае прогрессирования заболевания ТБ, может быть оправдано назначение ПЛТ без проведения тестирования.

Для ЛЖВ, получающих АРТ, профилактическое лечение ТБ может быть полезным независимо от результата их тестирования на туберкулезную инфекцию. В то же время было доказано, что ПЛТ приносит больше пользы людям, живущим с ВИЧ, которые не получают АРТ и имеют положительный результат теста на туберкулезную инфекцию, нежели ЛЖВ, чьи результаты теста оказались отрицательными *(18)*. В то же время, согласно рекомендациям ВОЗ, тестирование на туберкулезную инфекцию не должно быть обязательным требованием для проведения ПЛТ среди ЛЖВ и детей в возрасте младше пяти лет, контактировавших с больными ТБ, особенно когда речь идет о странах с высоким уровнем заболеваемости ТБ, учитывая, что преимущества такого лечения (даже в отсутствие тестирования) однозначно перевешивают возможные риски *(40)*. Кроме того, эти тесты отличаются низкой чувствительностью и могут дать ложноотрицательные результаты, особенно когда речь идет о носителях инфекции с ослабленным иммунитетом, которые подвергаются повышенному риску развития тяжелых форм заболевания и гибели в случае перехода ТБ в активную форму. Разные люди демонстрируют разный иммунный ответ на антигены ТБ, а ТКП и IGRA могут давать положительный результат даже после успешного завершения ПЛТ. Таким образом, результаты ТКП и IGRA не могут использоваться для оценки

эффективности ПЛТ. В целом тестирование с использованием методов ТКП или IGRA не может быть обязательным требованием для начала ПЛТ (особенно в местах, где доступность услуг тестирования крайне ограничена), учитывая, что польза такого лечения (без проведения тестирования) все же перевешивает связанные с ним риски.

Если национальные программы рекомендуют проводить тестирование на туберкулезную инфекцию до начала профилактического лечения, ТКТ/IGRA должны использоваться только среди групп риска (например, групп риска, определенных на основе клинических критериев, детей в возрасте старше пяти лет, контактировавших с больными ТБ, лиц, находящихся в местах лишения свободы, работников здравоохранения). Целевое тестирование помогает выявить тех, кто имеет повышенный риск инфицирования ТБ или, при наличии инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, риск перехода инфекции в активную форму, оценить состояние этих людей и провести необходимое лечение. Положительный результат теста на туберкулезную инфекцию у ВИЧ-отрицательных людей, контактировавших с больными ТБ, или у представителей других групп риска, определенных на основе клинических критериев (людей, начинающих лечение с применением ФНО, или на диализе, или готовящихся к трансплантации органов/пересадке костного мозга), служит для врачей и работников здравоохранения подтверждением вероятной туберкулезной инфекции и основанием для начала ПЛТ.

Ключевой тезис. Желательно, чтобы государства и доноры инвестировали средства и укрепляли потенциал систем здравоохранения (в таких сферах, как кадровые ресурсы, материально-техническое обеспечение и снабжение, мониторинг и оценка) для проведения ТКТ и/или IGRA во избежание необоснованного назначения ПЛТ и сопутствующих нежелательных последствий, а также для содействия принятию необходимости профилактического лечения среди целевых групп. Это также позволит быстро внедрять любые новые методы тестирования на туберкулезную инфекцию, которые в будущем будут утверждены для программного использования. В то же время тестирование на туберкулезную инфекцию не должно служить обязательным условием для организации и широкомасштабного внедрения ПЛТ.

Практические аспекты услуг тестирования на туберкулезную инфекцию

Общие требования

- Определение целевой группы, подлежащей тестированию, и выбор теста в соответствии с национальными рекомендациями.
- Укрепление потенциала медработников, ответственных за различные аспекты проведения тестирования на туберкулезную инфекцию (например, постановка ТКП и интерпретация результата, сбор и обработка образцов крови для IGRA, сбор и транспортировка лабораторных образцов).
- Разработка СОП для постановки ТКП, сбора и обработки образцов крови для IGRA и интерпретации результатов теста.
- Разработка СОП для принятия надлежащих мер после завершения тестирования, включая обеспечение доступности медицинского осмотра, рентгенографии органов грудной клетки и других видов диагностики ТБ, в целях принятия решения относительно соответствия обследованных людей критериям предоставления ПЛТ.

- Подготовка памяток для медработников, содержащих основные принципы информационно-просветительской работы с людьми, приходящими для тестирования, и ответы на наиболее распространенные вопросы относительно целесообразности и процедур ТКП и IGRA.
- Разработка инструментов систематического учета и отчетности по результатам тестирований и их взаимосвязи с медицинской помощью и лечением (например, мобильное приложение ВОЗ *Prevent TB (39)*).
- Укрепление механизмов поддерживающей курации и контроля за точным исполнением рекомендаций.

ТКП

- Обеспечение наличия и поставок туберкулина в условиях холодовой цепи, а также шприцев, игл и расходных материалов.
- Обучение персонала навыкам внутрикожных инъекций, чтения и расшифровки результатов тестирования, а также постоянное наращивание потенциала и поддерживающая курация в целях сохранения неизменно высокого уровня квалификации.
- Разработка механизмов для стандартизации процедур тестирования, наставничества, курации и периодического проведения проверок в целях обеспечения качества.
- Разработка и распространение среди медработников памяток, содержащих сведения о правильной технике постановки ТКП и измерения папулы.
- Разработка механизмов, которые позволили бы убедить пациентов повторно посетить медицинское учреждение через 48–72 часа после введения туберкулина для расшифровки результатов пробы, или организовать проверку результатов на дому.
- Предоставление финансовой поддержки для компенсации транспортных расходов пациентов, которым необходимо добраться до мест проведения тестирования, или медработников, которые должны посещать пациентов для постановки пробы и расшифровки ее результатов.
- Разработка и предоставление направлений на проведение ТКП и обновление сведений в информационной системе здравоохранения для регистрации и учета результатов ТКП

IGRA[2]

- Наращивание возможностей лабораторной системы для проведения тестирования IGRA (флеботомия, обработка образцов крови, инкубация и расшифровка результатов иммуноферментного твердофазного анализа (ИФА)). Для этих целей национальные программы могут обращаться за помощью к другим лабораториям, которые не специализируются на ТБ, но располагают возможностями для забора крови и проведения ИФА, или сотрудничать с частными учреждениями и лабораториями, которые могут оказывать соответствующие услуги на основании соглашений или с использованием бесплатных талонов на тестирование, предоставляемых пациентам.
- Укомплектование штата лабораторий, предоставляющих услуги тестирования IGRA, квалифицированными лаборантами.
- Создание механизмов, позволяющих обеспечить быструю транспортировку образцов крови из удаленных пунктов в лабораторию, предоставляющую услуги тестирования IGRA (в течение 8–30 часов, необходимых для инкубации, в зависимости от типа IGRA).
- Организация надлежащей работы лабораторного оборудования и создание механизма регулярного материально-технического обслуживания лабораторий для обеспечения бесперебойной работы.

[2] *Одним из видов IGRA, утвержденных и одобренных ВОЗ, является тест QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT). Производители этого теста планируют постепенно изъять его из употребления и заменить на QuantiFERON-TB Gold Plus, 4-Tube.*

- Обеспечение поставок необходимых реагентов и пробирок для проведения тестирования IGRA, пригодных для использования на разных высотах (например, в Йоханнесбурге, ЮАР, который находится на высоте 1700 м над уровнем моря, требуются иные реагенты и пробирки, нежели в зонах, которые по высоте расположены ближе к уровню моря)[3].
- Обеспечение поставок обновленных бланков направлений, ведение реестров и внесение новых данных в лабораторные информационные системы для учета результатов тестирования IGRA и соответствующей отчетности.

Дополнительные финансовые аспекты, которые следует учитывать при реализации программ тестирования

- Удельная стоимость тестов и предполагаемая численность целевых групп, нуждающихся в тестировании.
- Оплата транспортных расходов лиц, которые могут нуждаться в ПЛТ, и медработников в связи с необходимостью поездок для постановки ТКП с последующей расшифровкой результатов и проведения тестирования IGRA.
- Финансовые стимулы и льготы для медработников и лаборантов.
- Обепечение условий холодовой цепи для туберкулина.
- Обучение и повышение квалификации персонала и постоянная поддерживающая курация.
- Обеспечение материально-технических условий для оказания услуг по тестированию IGRA, сбора и транспортировки образцов.
- Наем лаборантов или привлечение лабораторных служб (если возникает необходимость), в том числе со стороны частного сектора.
- Более эффективное управление цепочкой поставок для обеспечения бесперебойного снабжения туберкулином или реактивами и пробирками для забора крови, которые требуются для проведения тестирования IGRA.
- Инструментарий для стандартизированного сбора данных, предпочтительно в электронной форме.

См. также **приложение 3**.

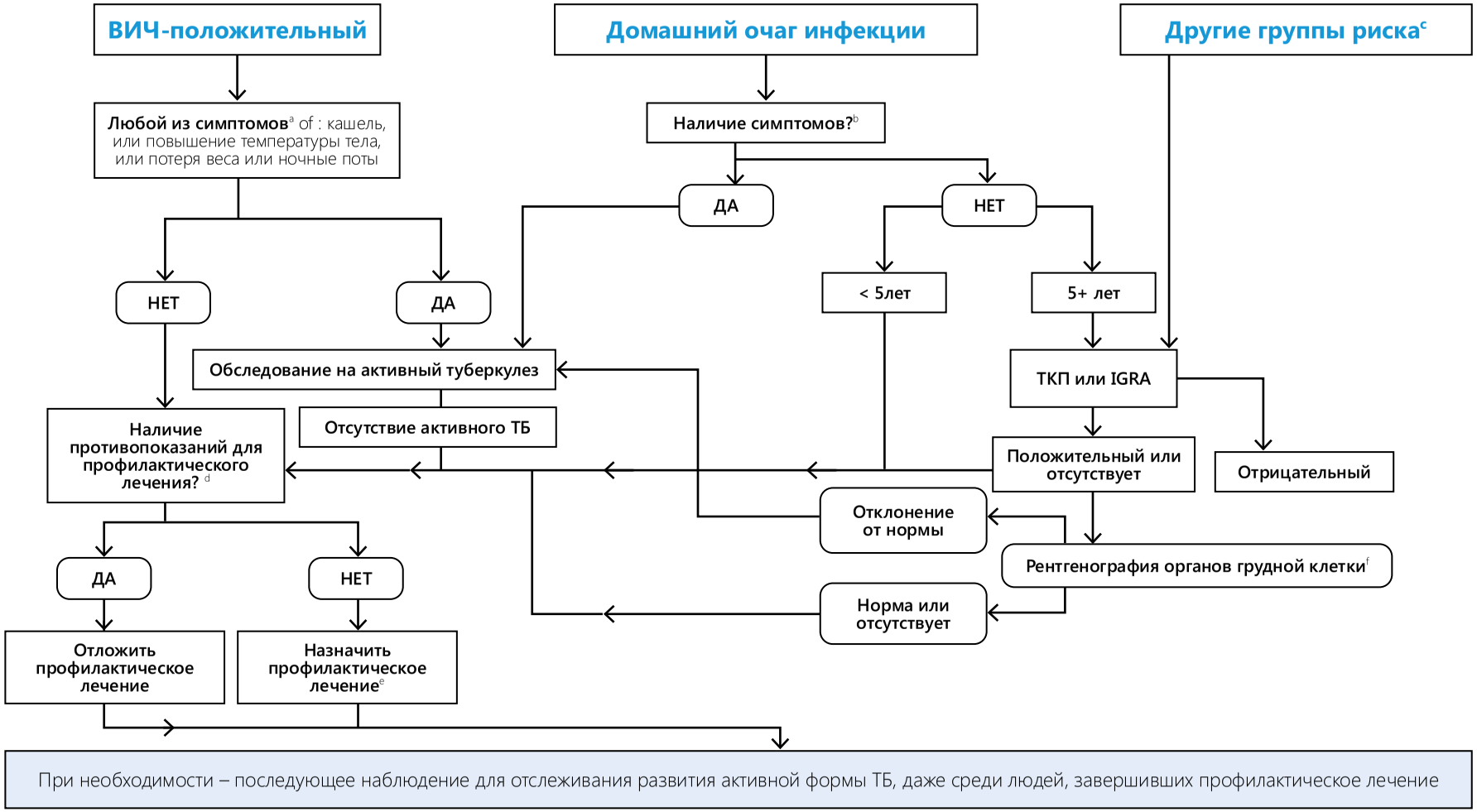
[3] http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf, accessed 12 March 2020.

Таблица 4.1. Отличительные особенности ТКП и IGRA *(43)*

	ТКП	IGRA
Требования к проведению тестирования	• По правилам, ТКП выполняется путем внутрикожного введения 0,1 мл препарата туберкулина ППД во внутреннюю поверхность предплечья. • Туберкулин требует наличия холодовой цепи. • Для проведения пробы требуется квалифицированный персонал, обладающий навыками введения препарата и интерпретации результатов измерения кожной папулы. • Подлежит расшифровке в течение 48–72 часов.	• Тесты IGRA относятся к исследованиям крови, которые выполняются *in vitro* и предназначены для выявления уровня гамма-интерферона в крови с использованием ИФА. • Для проведения теста требуются свежие образцы крови, в которые вводят антигены и контрольные препараты; обработка образцов должна производиться в течение 8–30 часов после забора крови, пока лейкоциты сохраняют жизнеспособность. • Для проведения тестирования требуется эффективный механизм транспортировки лабораторных образцов. • В зависимости от высоты региона над уровнем моря требуются разные пробирки для забора крови.
Потенциальная неточность	• Ложноположительные результаты ТКП вследствие контакта с нетуберкулезными микобактериями или вакцинации бациллой Кальмета – Герена (БЦЖ). • Потенциальная неточность и необъективность при интерпретации размера кожной папулы. • Ложноотрицательные результаты при иммунодефицитных заболеваниях.	• Задержки при транспортировке образцов крови. • Ошибки при обработке образцов крови. • Неверная расшифровка результатов анализа. • Ложноотрицательные результаты, которые могут быть получены при иммунодефицитных состояниях, слабой иммунологической памяти, технико-операционной вариативности, а также у детей в возрасте младше двух лет.
Преимущества	• Может проводиться на периферии. • Требует значительно меньших ресурсов по сравнению с IGRA. • Не требует специальных лабораторных условий. • Этот метод более привычен для медработников в условиях ограниченных ресурсов.	• Для проведения тестирования достаточно одного визита. Тем не менее информация о результатах теста может быть сообщена пациенту только во время второго визита, когда, как и в случае с ТКП, принимаются решения о дальнейшей клинической тактике. • Возможность получения результатов в течение 24 часов. • Отсутствие бустерного эффекта. • Отсутствие ложноположительных результатов по причине БЦЖ.

	ТКП	IGRA
Сложности	• Необходимость обучения персонала навыкам внутрикожной инъекции, анализа и расшифровки результатов. • Необходимость повторного визита (осуществляется самим пациентом или медработником) для расшифровки результатов тестирования. • Постоянный дефицит и истощение запасов качественного ППД. • Требования по обеспечению холодовой цепи. • Необходимость повторного тестирования (тестирование, которое проводится в два этапа) для людей с ослабленным иммунитетом.	• Более высокая стоимость тестирования. • Необходимость выполнения флеботомии. • Требуется специальное лабораторное оборудование и высококвалифицированный персонал, обладающий навыками выполнения тестирования и расшифровки его результатов. • Возможные задержки при транспортировке образцов по причине удаленности лабораторий, которые проводят тестирование IGRA. • Обработка и представление результатов занимают как минимум один день (обычно дольше), в связи с чем пациенту, как правило, приходится совершать повторный визит для получения результатов. • Если в целях сокращения расходов лабораторные СОП предписывают обрабатывать тесты не по одному, а партиями, задержки в представлении результатов могут составлять более недели.
Предпочти-тельный метод тестирования	• Дети в возрасте младше двух лет. • Территории с недостаточной лабораторной инфраструктурой.	• Люди, получившие БЦЖ (в виде вакцины или в рамках лечения онкологических заболеваний), однако это в меньшей степени касается взрослых, которые были вакцинированы БЦЖ в младенчестве, в связи с ослаблением эффекта от вакцины. • Представители групп, которые с большой долей вероятности не захотят или не смогут вернуться для получения результатов тестирования, например бездомные люди и люди, употребляющие наркотики, а также те, кто не готовы тратить время на дальнюю поездку, опасаются потерять работу или сталкиваются с другими ограничениями подобного рода.

Рис. 4.1. Алгоритм скрининга на ТБ и ПЛТ



a. У детей в возрасте младше 10 лет это любой из следующих симптомов: кашель, повышение температуры тела, контакт с больным ТБ в анамнезе, жалобы на снижение массы тела или подтвержденный факт снижения массы тела (>5%) со времени последнего посещения, либо выравнивание кривой роста на графике, либо z-показатель соответствия массы тела возрасту менее −2. Детям в возрасте до 1 года, живущим с ВИЧ, следует проводить профилактическое лечение ТБ только в том случае, если они контактировали с больными ТБ в пределах домохозяйств. Тесты ТКП и IGRA позволяют выявить ЛЖВ, которым наиболее показано профилактическое лечение. Рентгенография органов грудной клетки может быть назначена ЛЖВ, получающим АРТ, до начала лечения ЛТИ.

b. Любые жалобы на кашель, повышение температуры тела, ночные поты, кровохаркание, потерю веса, боли в груди, одышку и утомляемость. У детей в возрасте младше пяти лет должны также отсутствовать такие симптомы, как анорексия, плохой аппетит, отставание в росте и развитии, снижение активности и желания играть.

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

d. Включая гепатит (острый или хронический), симптомы периферической нейропатии (в случае использования изониазида), регулярное и чрезмерное употребление алкоголя. Туберкулез в анамнезе и текущая беременность не являются противопоказанием.

e. Включая гепатит (острый или хронический), симптомы периферической нейропатии (в случае использования изониазида), регулярное и чрезмерное употребление алкоголя. Туберкулез в анамнезе и текущая беременность не являются противопоказанием.

f. Рентгенография органов грудной клетки может быть проведена ранее или в рамках интенсивного выявления случаев ТБ.

В настоящее время также рекомендуются укороченные, безопасные и экономически доступные варианты ПЛТ. Правительствам и донорам следует прилагать усилия для обеспечения постоянной доступности новых режимов лечения

Пришло время

для инвестиций в укороченные режимы лечения детей и взрослых



Глава 5. Профилактическое лечение ТБ

Принятие решения относительно выбора профилактического лечения ТБ

Какие режимы ПЛТ, рекомендованные ВОЗ, следует использовать для разных групп населения в стране?

Рекомендованные и доступные режимы ПЛТ

ПЛТ в целом можно разделить на две категории: (i) монотерапия изониазидом в течение шести или девяти месяцев или (ii) укороченный режим профилактического лечения на основе рифамицина, при условии, что конкретный штамм чувствителен к этим препаратам. Профилактическое лечение изониазидом (ПЛИ) в течение шести месяцев остается наиболее распространенным режимом лечения в программных условиях, который принят в качестве стандарта ПЛТ как для взрослых, так и для детей, независимо от их статуса ВИЧ, в странах как с низким, так и с высоким уровнем заболеваемости ТБ. Несколько систематических обзоров последовательно продемонстрировали эффективность ПЛИ в профилактике заболевания туберкулезом среди людей, инфицированных *M. tuberculosis*. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) 2009 г. с участием людей, живущих с ВИЧ, показал, что монотерапия изониазидом снижает общий риск заболевания ТБ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,51–0,87), а в группе лиц с положительными результатами ТКП профилактическая эффективность этой терапии достигает 64% (ОР 0,36; 95% ДИ: 0,22–0,61) (44). Кроме того, согласно результатам этого же обзора, эффективность режимов монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата продолжительностью 6 и 12 месяцев существенно не отличаются друг от друга (ОР 0,58; 95% ДИ: 0,3–1,12). В недавнем систематическом обзоре РКИ также было продемонстрировано, что применение 6-месячного режима способствует значительно более выраженному снижению заболеваемости ТБ у участников по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,83) *(45)*.

Данные клинических испытаний, накопленные за последние 20 с лишним лет, свидетельствуют о том, что укороченный режим ПЛТ на основе рифамицина по уровню эффективности сопоставим с монотерапией изониазидом и комбинированной терапией рифампицином и изониазидом, независимо от ВИЧ-статуса пациентов *(45–48)*. В качестве однозначных преимуществ этих режимов можно назвать более высокий уровень приверженности лечению (ввиду краткосрочности режима) и меньшее число нежелательных явлений. Применение укороченных режимов лечения на основе рифамицина коррелирует с повышением частоты прохождения полного курса лечения как минимум на 20% (82% вместо 61%) *(14)*. По итогам недавней оценки ВОЗ рекомендовала применять несколько укороченных режимов лечения на основе рифамицина в качестве альтернативы 6-месячному режиму монотерапии изониазидом.

Рекомендация ВОЗ

17. Для лечения ЛТИ, независимо от ВИЧ-статуса пациента, рекомендуются следующие варианты лечения: 6 или 9 месяцев лечения изониазидом с ежедневным приемом препарата, или 3-месячный режим лечения по схеме рифапентин + изониазид с еженедельным приемом препаратов, или 3-месячный режим лечения по схеме изониазид + рифампицин с ежедневным приемом препаратов. В качестве альтернативы также могут быть предложены режимы, предусматривающие 1 месяц лечения по схеме рифапентин + изониазид с ежедневным приемом препаратов или 4 месяца монотерапии рифампицином с ежедневным приемом препарата.

Внешние эксперты, которые были приглашены ВОЗ для проведения консультаций по программам лечения в составе групп по разработке руководства (ГРР), оценили имеющиеся фактические данные по разным вариантам ПЛТ с учетом предпочтений и особенностей получателей такого лечения и ключевых факторов, включая доступность и применимость режима лечения, необходимые ресурсы и возможное влияние на равенство в отношении здоровья. Руководствуясь вышеперечисленными аспектами, члены ГРР рекомендовали различные режимы лечения, польза от применения которых с большой долей вероятности перевешивает возможный отрицательный эффект в виде развития заболевания ТБ или лекарственной токсичности (см. рекомендацию 17 во вставке выше). При выборе режима лечения медицинским работникам и людям, получающим терапию, следует учитывать условия, в которых она будет осуществляться, чтобы повысить вероятность прохождения полного курса лечения. Выбор того или иного режима также зависит от наличия необходимых ресурсов, комбинированных препаратов с фиксированными дозами и лекарственных форм, удобных для применения у детей, а также от приема сопутствующих лекарственных препаратов (включая антиретровирусные препараты (АРВП), препараты, применяемые в рамках заместительной опиоидной терапии, оральные контрацептивы) и приемлемости конкретной терапии для ее получателей с учетом особенностей той или иной страны.

В руководстве 2020 г. расширяется действие ряда предыдущих рекомендаций, касающихся тестирования на туберкулезную инфекцию и вариантов режима ПЛТ в регионах высокого распространения ТБ при условии, что страна или территория, где проводится лечение, располагает возможностями для достоверного исключения заболевания ТБ до начала ПЛТ, ресурсами для надлежащего проведения ПЛТ и возможностями для принятия мер по ограничению риска инфицирования и реинфицирования ТБ. В связи с этим в руководстве особо подчеркивается необходимость мобилизации ресурсов и укрепления системы здравоохранения.

Рекомендации в отношении ПЛИ и других альтернативных режимов уже были включены в предыдущее руководство ВОЗ *(40, 49, 50)*. В обновленной версии руководства ВОЗ за 2020 г. появились два новых режима лечения, которые могут применяться независимо от территории (но при соблюдении определенных условий): (i) 1 месяц терапии рифапентином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов (1HP), (ii) 4 месяца монотерапии рифампицином с ежедневным приемом препарата (4R). Кроме того, вместо проведения лечения в течение 3–4 месяцев ВОЗ рекомендует теперь использовать комбинированную схему терапии рифампицином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов в течение 3 месяцев (3HR) и монотерапию рифампицином с ежедневным приемом препарата в течение 4 месяцев (4R), поскольку такой подход соответствует обычной продолжительности этих режимов лечения, принятой в настоящее время. Более того, три предыдущие рекомендации относительно использования таких режимов, как 6H, 3HR в возрастной группе младше 15 лет и 3HP для территорий с высоким уровнем распространенности ТБ, которые в прошлой редакции руководства носили самостоятельный характер, теперь представляют собой равноценную

альтернативу ПЛТ. Таким образом, согласно обновленной версии рекомендаций, все варианты ПЛТ могут применяться в любых условиях.

Ключевой тезис. Согласно обновленной версии руководства ВОЗ по ПЛТ, режимы лечения 9H, 6H, 4R, 3HP 3HR и 1HP являются альтернативными вариантами, которые могут использоваться в условиях высокого распространения ТБ для всех целевых групп, включая ЛЖВ. Выбор конкретного режима зависит от наличия необходимых лекарственных форм и таких факторов, как возраст пациентов, безопасность, межлекарственные взаимодействия и соблюдение режима предписанного лечения.

В **таблице 5.1** ниже перечислены все имеющиеся на сегодняшний день варианты ПЛТ для внедрения и программного широкомасштабного распространения. Национальным программам при этом необходимо оценивать значимость различных факторов, включая национальные особенности, имеющиеся ресурсы и возможности системы здравоохранения страны. Кроме того, благодаря появлению более безопасных и менее продолжительных вариантов лечения работа по внедрению и широкомасштабному распространению укороченных режимов ПЛТ будет способствовать расширению охвата, более тщательному соблюдению режима предписанного лечения и прохождению полного курса терапии.

6 или 9 месяцев монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата. Так сложилось, что именно этот режим лечения до настоящего времени пользовался наибольшей популярностью во всем мире. Тем не менее, согласно текущим прогнозам, на смену лечению изониазидом всё чаще будут приходить режимы на основе рифамицина, осуществимость и экономическая доступность которых постепенно растет, и ожидается, что в ближайшие годы будут появляться всё новые и новые исследования, посвященные эффективности и безопасности этих режимов в разных группах пациентов. Весьма вероятно, что режимы лечения 6H и 9H будут по-прежнему активно использоваться в рамках ПЛТ, особенно в ситуациях, когда отсутствует возможность использовать режимы на основе рифамицина. В этих случаях для лечения ЛЖВ национальные программы могут рассмотреть возможность использования трехкомпонентного комбинированного режима (ко-тримоксазол, изониазид и B6) вместо монотерапии изониазидом. Препараты для данного комбинированного режима могут быть приобретены по льготной цене через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами Партнерства «Остановить ТБ» (STBP/GDF) (51). Монотерапия изониазидом является предпочтительным режимом лечения для ВИЧ-инфицированных детей, получающих ингибиторы протеазы (лопинавир/ритонавир), невирапин или ингибиторы интегразы (долутегравир), по причине возможного лекарственного взаимодействия. Монотерапия изониазидом также может использоваться в качестве защитного средства для людей, контактирующих с больными ТБ, у которых лабораторными методами был подтвержден изониазид-чувствительный и рифампицин-устойчивый ТБ (ТБ с монорезистентностью к рифампицину). Монотерапия изониазидом также должна обеспечивать защиту тем, кто контактирует с больными изониазид-чувствительным, рифампицин-резистентным ТБ, диагноз которых подтвержден лабораторными методами.

Три месяца терапии рифапентином и изониазидом с еженедельным приемом препаратов или один месяц терапии рифапентином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов. Национальные программы могут рассмотреть любой из этих двух режимов лечения, предусматривающих использование рифапентина. Эффективность обоих режимов с точки зрения профилактики ТБ сопоставима с лечением изониазидом, однако на сегодняшний день нет никаких непосредственных подтверждений эффективности, которые были бы получены путем прямого сравнительного исследования режимов 1HP и 3HP *(52–54)*. Ввиду отсутствия данных об оптимальных дозировках режима 1HP для детей в возрасте 12 лет и младше, ВОЗ в настоящее время рекомендует назначать 1HP пациентам в возрасте 13 лет и старше (именно

такая возрастная граница использовалась в исследуемой группе в рамках единственного РКИ данного режима, результаты которого опубликованы на сегодняшний день *(54)*). Помимо этого, в настоящее время рифапентин в таблетках по 150 мг можно приобрести по льготной цене через STBP/GDF или Единый механизм закупок Глобального фонда *(55)*. Ожидается, что в 2020 г. появится комбинированный препарат с фиксированной дозой (КПФД) в таблетированной форме (300 мг рифапентина/300 мг изониазида), который позволит значительно сократить количество таблеток, принимаемых теми, кому назначен режим 3HP. Режим 1HP может использоваться в тех случаях, когда предпочтительнее сократить срок терапии, даже если это повлечет за собой увеличение общего числа доз с 12, предусмотренных в режиме 3HP, до 28 (если, например, речь идет о людях, приговоренных к непродолжительному сроку лишения свободы, или о пациентах, которые ожидают начала терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) или готовятся к трансплантации). Лекарственных форм рифапентина, удобных (например, диспергируемых) для применения у маленьких детей, которые не могут проглотить таблетку, в настоящее время не существует.

Четыре месяца терапии рифампицином с ежедневным приемом препарата. Рифампицин уже много лет применяется для лечения ТБ, и национальные системы закупок имеют обширный опыт его приобретения, но преимущественно в составе других противотуберкулезных препаратов как часть таблетированных КПФД. Рифампицин имеет высокие показатели безопасности по сравнению с изониазидом и отличается более низкой стоимостью, чем рифапентин. Данный режим лечения целесообразно назначать лицам, контактировавшим с пациентами, у которых был подтвержден рифампицин-чувствительный изониазид-устойчивый ТБ (Hr-ТВ). Одна из основных проблем, связанных с назначением режима 4R, заключается в том, что рифампицин считается лекарственным средством, которое должно быть сохранено в качестве противотуберкулезного препарата первого ряда, и потому возникают опасения, что его применение в рамках ПЛТ может привести к росту устойчивости к рифампицину внутри местных сообществ или будет способствовать ненадлежащему использованию препарата в качестве монотерапии ТБ. В то же время на сегодняшний день нет никаких фактических данных, которые свидетельствовали бы о значительном повышении устойчивости к рифампицину в результате широкомасштабного внедрения услуг ПЛТ. Помимо этого, следует учитывать такие факторы, как межлекарственные взаимодействия с АРВ препаратами (см. раздел, посвященный межлекарственным взаимодействиям, в главе 6), отсутствие лекарственных форм, удобных для применения у маленьких детей, и нехватка монокомпонентных лекарственных форм по причине широкого распространения КПФД, применяемых в рамках лечения ТБ препаратами первого ряда.

Три месяца терапии изониазидом и рифампицином с ежедневным приемом препаратов. Младенцы и маленькие дети (<5 лет) особенно уязвимы вследствие повышенного риска перехода инфекции в заболевание и развития тяжелых форм туберкулеза (таких как туберкулезный менингит и диссеминированный туберкулез). Помимо этого, подтверждение ТБ сопряжено с трудностями по причине олигобациллярного характера этого заболевания *(3, 56)*. Вот почему стратегически важно предупреждать развитие ТБ у детей посредством своевременного профилактического лечения. При назначении ПЛТ детям следует учитывать, что режим 3HR более удобен для детей и легче ими переносится, чем лечение изониазидом, поскольку в настоящее время имеются диспергируемые КПФД, которые могут использоваться для лечения детей младшего возраста. Поскольку данные о дозировках рифапентина для детей младшего возраста на сегодняшний день отсутствуют, в краткосрочной перспективе национальным программам следует рассматривать *(57)* возможность широкомасштабного применения режима 3HR для профилактики ТБ у детей всех возрастных групп. Дети, чей вес составляет менее 25 кг (включая детей в возрасте младше двух лет), могут получать ту же лекарственную форму RH, которая используется во время поддерживающей фазы противотуберкулезной терапии (R/H, 75/50 мг), а дети с весом более 25 кг могут получать лечение либо в рамках режима 3HP, если он широко используется среди взрослых пациентов, либо в рамках режима 3HR на основе КПФД RH во взрослой дозировке. Дополнительное преимущество КПФД RH в лекарственной форме,

удобной для применения у маленьких детей, заключается в том, что этот комбинированный препарат уже включен в национальные цепочки поставок и используется для лечения детей весом менее 25 кг.

Детям, которые получают ингибиторы протеазы и интегразы (например, АРТ с использованием лопинавира/ритонавира, долутегравира или невирапина), может быть назначен шестимесячный курс лечения изониазидом. В то же время, с учетом возможных межлекарственных взаимодействий необходимо внимательно следить за признаками, которые могут указывать на развитие гепатита, вызванного приемом изониазида (см. раздел, посвященный межлекарственным взаимодействиям в **главе 6**). При этом риск гепатотоксичности у взрослых пациентов при использовании режима лечения 3HR является примерно таким же высоким, как и при использовании режима 6H/9H, и поэтому режим 3HP может быть предпочтительным вариантом.

В среднесрочной и долгосрочной перспективе режим лечения 3HP (или 1HP) может стать предпочтительным вариантом независимо от возрастной группы, при условии появления данных об оптимальной дозировке для детей в возрасте младше двух лет, подтверждения его безопасности и переносимости и наличия диспергируемых лекарственных форм КПФД для HP. Укороченная продолжительность лечения по режиму 3HP и более высокие показатели завершения полного курса терапии в долгосрочной перспективе могут способствовать снижению расходов. А пока детям младшего возраста можно назначать режим 3HR.

Ключевой тезис. Режим 3HR следует рассматривать в качестве предпочтительного варианта ПЛТ для детей, поскольку на сегодняшний день существуют диспергируемые лекарственные формы КПФД, которые уже используются для лечения ТБ. Режимы 3HP и 1HP, преимущество которых заключается в приеме препарата один раз в неделю или всего один раз в месяц, могут стать предпочтительным вариантом после того, как появятся данные о дозировках для всех возрастных групп и будут доступны КПФД для взрослых и детей.

Таблица 5.1. Варианты профилактического лечения *(58)*[4]

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Препараты	Изониазид	Изониазид + рифапентин	Изониазид + рифампицин	Рифампицин	Изониазид + рифапентин	Изониазид + пиридоксин + ко-тримоксазол (только для ЛЖВ)
Продолжительность (мес.)	6	3	3	4	1	6
Периодичность	Ежедневно	Еженедельно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
Дозировка	182	12	84	120	28	182
Количество таблеток в одной дозе (общее количество таблеток для среднестатистического взрослого пациента[a]	1 (182)	9 монокомпонентных (108) 3 с КПФД (36)	3 (252)	2 (240)	5 (140)	1 (182)
Стоимость полного курса лечения (если не указано иное)[5] ***(51)***	3,50 долл. США	Рифапентин 17 долл. США для монокомпонентных таблеток 15 долл. США за КПФД Изониазид 1–2 долл. США 3HP КПФД 15 долл. США (ожидается, что препараты будут доступны к середине 2020 г.	10,60 долл. США (для ребенка весом 12–15 кг)	24 долл. США	Рифапентин и изониазид 27 долл. США для монокомпонентных таблеток 26 долл. США за КПФД + рифапентин (монокомпонентный)	12 долл. США

[4] См. текст и таблицу 5.2 с перечислением вариантов ПЛТ при ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ).

[5] Pricing from StopTB/GDF Reference Price and Global Fund Catalogues – Stichting Iplussolutions, Global Fund Quality Assurance Suppliers, IDA Foundation, and the Partnership for Supply Chain Management (http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/20191015%20GDF%20TB%20Medicines%20Budgeting%20Prices.pdf).

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Дети	Все возрастные группы; имеется удобная для применения у детей лекарственная форма (диспергируемая); рекомендуется детям с ВИЧ, получающим LPV-RTV NVP или DTG	≥ 2 лет; удобная для применения у детей лекарственная форма отсутствует	Все возрастные группы; имеется удобная для применения у детей лекарственная форма (диспергируемая), рекомендовано для детей с весом до 25 кг	Все возрастные группы; удобная для применения у детей лекарственная форма отсутствует, лекарственной формы для младенцев весом менее 8 кг не существует	> 12 лет; дозировок рифапентина для детей младше 13 лет не существует	Все возрастные группы; необходимо делить таблетку, предназначенную для взрослых, таблетки в меньшей дозировке для детей отсутствуют
Беременные женщины	Безопасно для применения[c]	Неизвестно[6]	Безопасно для применения [c,d]	Может быть безопасно, но данные о безопасности или эффективности применения в указанной группе на сегодняшний день отсутствуют[d]	Неизвестно	Безопасно для применения; предпочтительный вариант для ЛЖВ[c]
Взаимодействие с АРТ[b]	Без ограничений	**Противопоказания:** Все ИП, NVP/ ННИОТ, TAF **Применение:** TDF, EFV (600 мг), DTG[e], RAL[e]	**Противопоказания:** Все ИП, NVP/большинство ННИОТ **Применение с осторожностью:** TAF **Коррекция дозы:** DTG, RAL **Применение:** TDF, EFV (600 мг)	**Противопоказания:** Все ИП, NVP/ большинство ННИОТ, TAF **Коррекция дозы:** DTG, RAL **Применение:** TDF, EFV (600 мг)	**Противопоказания:** Все ИП, NVP/ большинство ННИОТs, TAF **Применение:** TDF, EFV (600 мг), DTG[e], RAL[e]	Без ограничений

[6] Данные, полученные по итогам клинического исследования NCT02651259 под названием Evaluating the pharmacokinetics, tolerability, and safety of once-weekly rifapentine and isoniazid in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected pregnant and postpartum women with latent tuberculosis infection [*«Оценка фармакокинетики, переносимости и безопасности приема рифапентина и изониазида один раз в неделю у живущих с ВИЧ-1 или не имеющих ВИЧ-1 беременных женщин и женщин в послеродовой период с латентной инфекцией ТБ»*], планируется представить на Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям в 2020 г.

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
Токсичность	Гепатотоксичность (в большей степени), периферическая нейропатия, сыпь, нарушение работы ЖКТ	Гриппоподобный синдром, реакции гиперчувствительности, нарушение работы ЖКТ, окрашивание физиологических жидкостей в оранжевый цвет, сыпь, гепатотоксичность (в меньшей степени)	Реакции гиперчувствительности, гепатотоксичность (в меньшей степени), сыпь, нарушение работы ЖКТ, гипопротромбинемия, окрашивание физиологических жидкостей в оранжевый цвет	Сыпь, нарушение работы ЖКТ, гепатотоксичность (в меньшей степени), гипопротромбинемия, окрашивание физиологических жидкостей в оранжевый цвет	Гепатотоксичность (в большей степени), реакции гиперчувствительности, сыпь, нарушение работы ЖКТ, окрашивание физиологических жидкостей в оранжевый цвет	Гепатотоксичность, сыпь, нарушение работы ЖКТ
Абсорбция	Максимальная абсорбция при приеме на голодный желудок; при приеме с жирной пищей уровень пиковой концентрации может сократиться на 50%	Биодоступность рифапентина при пероральном приеме составляет 70% (не HP); для повышения уровня пиковой концентрации следует принимать во время еды	Абсорбция рифампицина происходит быстро, но может снизиться или замедлиться в случае употребления жирной пищи		Как и 3HP	Как и 6H

Примечание: B6 = пиридоксин, CPT = ко-тримоксазол, DTG = долутегравир, EFV = эфавиренз, H = изониазид, LPV–RTV = лопинавир-ритонавир, ННИОТ = ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, NVP = невирапин, P = рифапентин, ИП = ингибиторы протеазы, R = рифампицин, RAL = ралтегравир, TAF = тенофовира алафенамид, TDF = тенофовира дизопроксил фумарат.

a В среднем доступные лекарственные формы для взрослых: H – 300 мг, R – 300 мг/150 мг, P – 150 мг.

b Женщинам, живущим с ВИЧ (равно как и с отрицательным статусом ВИЧ) и получающим ПЛТ на основе рифамицина и оральные противозачаточные средства, рекомендуется дополнительно использовать барьерные средства контрацепции во избежание нежелательной беременности.

c Согласно результатам одного рандомизированного исследования, у матерей, принимавших изониазид во время беременности, наблюдался повышенный риск неблагоприятных исходов беременности; в то же время ряд других исследований подтверждают пользу ПЛИ. Таким образом, назначать данную терапию следует с осторожностью.

d При использовании рифампицина на поздних сроках беременности у матерей и детей грудного возраста наблюдались случаи кровотечения в связи с гипопротромбинемией. В случае применения рифампицина в последние несколько недель беременности как матери, так и ребенку в послеродовой период рекомендуется принимать витамин K (FDA).

e Означает, что лекарственное взаимодействие изучалось только у взрослых, а не у детей; касается исключительно взрослых, принимающих DTG или RAL.

Ключевой тезис. На сегодняшний день рекомендуются многочисленные варианты ПЛТ. Национальным программам следует постепенно переходить к укороченным режимам лечения на основе рифамицина, поскольку они отличаются более высоким уровнем безопасности и более благоприятными показателями завершения полного курса ПЛТ.

Рекомендуемые дозировки препаратов при ПЛТ

Рабочая группа ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике проанализировала имеющиеся фактические данные, полученные в ходе клинических исследований рифапентина, и предложила использовать в рамках режимов 3HP и 1HP упрощенную дозу для разных весовых диапазонов (см. **таблицу 5.2**) (Обновленное руководство 2020 г.). В таблице 5.2 представлены стандартные дозировки для рекомендованных режимов лечения в разбивке по возрасту и весу пациентов.

Таблица 5.2. Рекомендуемые дозировки препаратов для профилактического лечения ТБ

<table>
<tr><th>Режим лечения</th><th>Дозировки препаратов в зависимости от возраста и веса</th></tr>
<tr><td>Шесть или девять месяцев монотерапии изониазидом с ежедневным приемом препарата (6H, 9H)[a]</td><td>Возраст 10 лет и старше: 5 мг/кг/сут
Возраст <10 лет: 10 мг/кг/сут (диапазон, 7–15 мг)</td></tr>
<tr><td>Четыре месяца лечения рифампицином с ежедневным приемом препарата (4R)</td><td>Возраст 10 лет и старше: 10 мг/кг/сут
Возраст <10 лет: 15 мг/кг/сут (диапазон, 10–20 мг)</td></tr>
<tr><td>Три месяца лечения изониазидом и рифампицином с ежедневным приемом препаратов (3HR)</td><td>Изониазид:
Возраст 10 лет и старше: 5 мг/кг/сут
Возраст <10 лет: 10 мг/кг/сут (диапазон, 7–15 мг)
Рифампицин:
Возраст 10 лет и старше: 10 мг/кг/сут
Возраст <10 лет: 15 мг/кг/сут (диапазон, 10–20 мг)
<table>
<tr><td>Весовой диапазон</td><td>4–7 кг</td><td>8–11 кг</td><td>12–15 кг</td><td>16–24 кг</td><td>> 25 кг</td></tr>
<tr><td>RH 75/50 мг (КПФД)</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>Применение лекарств. форм для взрослых</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Режим лечения	Дозировки препаратов в зависимости от возраста и веса					
Три месяца лечения рифапентином и изониазидом в высоких дозах с еженедельным приемом препаратов (12 доз) (3HP)	**Возраст 2–14 лет**[d]					
	Препарат, лекарств. форма	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	> 34 кг
	Изониазид 100 мг[b]	3	5	6	7	7
	Рифапентин 150 мг	2	3	4	5	5
	Изониазид + рифапентин КПФД (150 мг/150 мг)[c]	2	3	4	5	5
	Возраст > 14 лет[d]					
	Препарат, лекарств. форма	30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	> 70 кг
	Изониазид 300 мг	3	3	3	3	3
	Рифапентин 150 мг	6	6	6	6	6
	Изониазид + рифапентин КПФД (300 мг/300 мг)[c]	3	3	3	3	3
Один месяц лечения рифапентином и изониазидом с ежедневным приемом препаратов (28 доз) (1HP)	Возраст ≥ 13 лет (независимо от веса) Изониазид 300 мг/сут Рифапентин 600 мг/сут					
Шесть месяцев лечения левофлоксацином с ежедневным приемом препарата (профилактическое лечение МЛУ-ТБ)	Возраст > 14 лет, при весе: < 46 кг, 750 мг/сут; > 45 кг, 1 г/сут Возраст < 15 лет[e] (диапазон примерно 15–20 мг/кг/сут), при весе 5–9 кг: 150 мг/сут; 10–15 кг: 200– Возраст < 15 лет 300 мг/сут; 16–23 кг: 300–400 мг/сут; 24–34 кг: 500–750 мг/сут					

a. Наиболее предпочтительным альтернативным режимом лечения для ЛЖВ, которым предлагается монотерапия изониазидом (1 таблетка/сут для взрослых, половина таблетки для детей в возрасте пяти лет и старше и одна четверть таблетки для детей в возрасте младше пяти лет) является режим на основе трех препаратов: изониазид 300 мг + пиридоксин 25 мг + сульфаметоксазол 800 мг + триметоприм 160 мг (делимая таблетка).

b. Для снижения количества принимаемых таблеток можно использовать лекарственную форму с дозировкой 300 мг.

c. Ожидается появление в ближайшем будущем.

d. У детей и взрослых пациентов с пересекающимися весовыми диапазонами дозировки могут различаться.

e. Для детей можно использовать левофлоксацин в диспергируемых таблетках по 100 мг.

Режимы лечения, содержащие изониазид и рифампицин, можно назначать в любых возрастных группах, однако следует учитывать, что на сегодняшний день не имеется достаточного объема фармакокинетических данных, которые подтверждали бы оптимальную дозировку и безопасность рифапентина для детей в возрасте младше двух лет. В связи с этим режим 3HP рекомендуется назначать только детям в возрасте двух лет и старше. Данные, полученные по итогам исследования 1HP, касаются только лиц в возрасте 13 лет и старше. Таким образом, оптимальная дозировка рифапентина с *ежедневным* приемом для детей в возрасте младше 13 лет установлена не была, и потому приемлемость режима 1HP для детей в возрасте младше 13 лет должна быть пересмотрена после появления результатов исследований фармакокинетики и безопасности данной терапии у детей.

Наличие необходимых лекарственных форм

Рифампицин. Поскольку КПФД, содержащие рифампицин и используемые для лечения ТБ с лекарственной устойчивостью, широко распространены, монокомпонентный рифампицин применяется реже и, как следствие, закупается в меньших объемах, в связи с чем национальные программы, как правило, располагают ограниченным количеством данного препарата. Помимо этого, диспергируемых и монокомпонентных лекарственных форм рифампицина, удобных для применения у маленьких детей, в настоящее время не существует. При выборе такого режима лечения, как 4R, возрастет спрос на нефасованные таблетки рифампицина, и национальным программам придется найти качественных поставщиков монокомпонентного рифампицина. Применение рифампицина должно строго регламентироваться; рифампицин может использоваться исключительно в рамках режима лечения ПЛТ, но не в качестве антибиотика широкого спектра действия. Поставки 4R в удаленные медицинские центры (учреждения первичной медико-санитарной помощи, программы по борьбе с ВИЧ) должны сопровождаться пошаговыми инструкциями относительно правил применения рифампицина.

Изониазид и рифампицин в составе КПФД. В настоящее время существуют диспергируемые и удобные для применения у маленьких детей лекарственные формы КПФД 3HR, которые уже используются многими странами для лечения заболевания ТБ у детей. Те же лекарственные формы могут применяться в рамках ПЛТ. КПФД, подходящие для детей, являются более предпочтительным вариантом, чем монокомпонентные препараты, поскольку позволяют снизить количество принимаемых таблеток. Точно так же КПФД, используемые для лечения заболевания ТБ у взрослых пациентов, могут использоваться в рамках ПЛТ для взрослых.

Изониазид и рифапентин (еженедельный/ежедневный прием). Единственная лекарственная форма рифапентина, которая существует на сегодняшний день, – это таблетированнная форма 150 мг. Количество таблеток, принимаемых взрослыми пациентами в рамках режимов 3HP и 1HP при использовании монокомпонентных лекарственных форм, очень велико. Разработка КПФД 3HP (в которых соотношение рифапентина и изониазида составляет один к одному) уже началась, и ожидается, что в 2020 г. будет готов комбинированный препарат с фиксированной дозировкой 3HP для взрослых. Это позволит сократить количество таблеток, принимаемых взрослыми пациентами, с девяти до трех. В настоящее время также ведется работа по созданию таблетированной формы рифапентина с дозировкой 300 мг, выпуск которой также запланирован на 2020 г. Такая лекарственная форма позволит сократить количество таблеток, принимаемых в рамках 1HP, всего до трех. Точно так же появление удобных для детей КПФД 3HP (150 мг/150 мг) сократит количество таблеток, принимаемых детьми. Дальнейшие исследования, направленные на установление оптимальной дозы рифапентина и выявление межлекарственных взаимодействий (например, с долутегравиром) у детей в возрасте младше двух лет в рамках как 3HP, так и 1HP, будут способствовать применению режимов 3HP/1HP в этой возрастной группе.

Комбинация изониазид + ко-тримоксазол + пиридоксин. В настоящее время эту комбинацию можно приобрести по льготной цене через STBP/GDF или Единый механизм закупок Глобального фонда. Данное комбинированное средство в таблетированной форме может

рассматриваться в качестве альтернативы для ЛЖВ в ситуациях, когда укороченные режимы лечения на основе рифамицина являются недоступными, наблюдаются межлекарственные взаимодействия или ведется работа по постепенному широкомасштабному внедрению лечения. Лекарственное средство представлено в форме таблетки с риской посередине. Таким образом, если необходимая доза составляет одну треть от лекарственной формы, предназначенной для взрослых, то данный КПФД не может быть использован для лечения детей, живущих с ВИЧ, в возрасте младше пяти лет.

Роль и доступность пиридоксина

Пиридоксин (B6). Одним из нежелательных побочных эффектов, которые могут наблюдаться при долгосрочном приеме изониазида в высоких дозах, является периферическая нейропатия, которая развивается вследствие дефицита витамина B6 (пиридоксина) во время терапии. Людям с риском развития периферической нейропатии, например с недостаточным питанием, хронической алкогольной зависимостью, ВИЧ-инфекцией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременным и кормящим женщинам, необходимо на время прохождения курса терапии на основе изониазида дополнительно назначать витамин B6. Беременные женщины, женщины в послеродовой период и дети, полностью находящиеся на грудном вскармливании, должны получать витамин B6 одновременно с лечением изониазидом. Стандартная доза пиридоксина, назначаемая для профилактики нейропатии пациентам, получающим изониазид, составляет 10–25 мг/сут. Периферическая нейропатия иногда может возникать и у пациентов, принимающих изониазид в стандартной дозировке. Это состояние хорошо поддается диагностике (оно проявляется в виде симметричного онемения тела и появления покалывающих ощущений в пальцах рук или ног) и, как правило, легко поддается лечению за счет прекращения приема изониазида и назначения терапии пиридоксином в высоких дозах (100–200 мг/сут). Таким образом, вполне возможно, что плановый прием пиридоксина во время терапии изониазидом не является обязательным, и его отсутствие не должно препятствовать началу ПЛТ.

В живом организме пиридоксин превращается в коферменты, которые играют важную роль в метаболизме белков, углеводов, жирных кислот и ряда других веществ, включая аминокислоты. Судя по всему, изониазид вступает в конфликт и ингибирует действие пиридоксина во всех этих процессах обмена *(59)*. Частота возникновения периферической нейропатии напрямую зависит от принимаемой дозы изониазида. Исследования, которые проводились в 1950-х гг. *(60–62)*, показывают, что у значительной доли людей (более 40%), принимавших изониазид в высоких дозах (16–24 мг/кг/сут), появлялись симптомы и признаки периферической нейропатии, однако среди тех, кто принимал изониазид в дозировке (4–6 мг/кг/сут), нейропатия развилась только у 2% людей. Изониазид в высоких дозах может быть необходим для лечения некоторых форм ТБ, однако при ПЛТ достаточно принимать этот препарат в стандартной дозировке. У пациентов, которые принимают изониазид в низкой дозировке, признаки токсического воздействия могут проявиться позднее. Самым первым симптомом в таких случаях обычно является парестезия, за которой следует появление ощущения болезненного покалывания и жжения в ногах, а затем в руках (симметричное онемение и пощипывание). В случае отсутствия лечения симптомы будут ухудшаться, вызывая стресс. Эти симптомы быстро распознаются и, как правило, легко лечатся путем прекращения приема изониазида и начала терапии пиридоксином.

Плановое назначение пиридоксина людям, которые принимают изониазид в стандартной дозировке и не имеют иных проблем со здоровьем, вероятно, не является оправданным или необходимым *(62)*. В то же время даже небольшие дозы изониазида могут вызывать нейропатию у людей с недостаточным питанием (до 20%) *(63)* и с медленным типом ацетилирования

изониазида[7] (до 20% при приеме 4–6 мг/кг изониазида). К группе с повышенным риском развития периферической нейропатии относят также людей с хронической алкогольной зависимостью, ВИЧ-инфекцией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также беременных и кормящих женщин. Для предотвращения развития периферической нейропатии таким людям одновременно с лечением изониазидом назначают прием пиридоксина.

Для защиты организма от токсичного воздействия изониазида необходимо придерживаться полноценного рациона питания, при котором человек ежедневно потребляет 1–2 мг витамина B6. Хорошими источниками витамина B6 могут служить такие продукты, как морковь, шпинат, горох, картофель, молоко, сыр, яйца, рыба, мясо и обогащенная мука. Небольшие суточные дозы пиридоксина (10–15 мг/сут) в сочетании с курсом ПЛТ можно назначать людям из групп повышенного риска. Пиридоксин можно получать вместе с добавками, содержащими комплексы витаминов группы B, что особенно актуально для людей, испытывающих дефицит других витаминов. При подтверждении периферической нейропатии, вызванной приемом изониазида, следует назначать повышенную терапевтическую дозу пиридоксина – от 50–75 мг/сут до 100 и даже 200 мг/сут (64). Важно обеспечить прием пиридоксина в правильной дозировке, так как слишком большие дозы могут ослабить антибактериальное действие изониазида. Более того, по имеющимся данным, слишком высокие дозы пиридоксина (2000 мг/сут и более) могут оказывать токсическое воздействие, в том числе вызывать периферическую нейропатию *(65–67)*.

В настоящее время лекарственные формы пиридоксина можно приобрести через Единый механизм закупок Глобального фонда, а в перечне Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами присутствуют таблетки без оболочки по 50 мг и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 100 мг *(51)*. Обе лекарственные формы предназначены в первую очередь для применения в терапевтических целях, и делить их для получения рекомендованной профилактической дозы представляется затруднительным. Национальные программы могут обратиться к местным поставщикам для получения гарантированно качественного пиридоксина в меньших дозировках (10–25 мг) для назначения людям из групп повышенного риска или закупить комплексные добавки, содержащие витамины группы B. Людям, живущим с ВИЧ, можно назначать трехкомпонентный комбинированный режим, в который входит изониазид, B6 и ко-тримоксазол. В то же время программам рекомендуется создавать запасы пиридоксина в более высокой дозировке (доступен при заказе из перечня продукции Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами) для лечения периферической нейропатии.

Ключевой тезис. При широкомасштабном внедрении ПЛТ дефицит пиридоксина не должен становиться препятствием для начала ПЛТ. Перед назначением добавок с витамином B6 следует проводить клиническую оценку на предмет выявления риска развития нейропатии.

[7] Изониазид метаболизируется N-ацетилтрансферазой-2 (NAT2), и мутации в генотипе NAT2 приводят к тому, что изониазид долго не выводится из организма и в результате оказывает токсическое воздействие. Распространенность мутаций NAT2 варьируется от региона к региону, и если в некоторых странах люди с медленной ацетиляцией (то есть в наибольшей степени подвергаются риску токсического воздействия лекарственных препаратов) широко распространены среди коренного населения (83% в Египте и 67% в США), то в других их доля относительно невелика (12% в Китае).

Внедрение и широкомасштабное распространение ПЛТ

Внедрение и широкомасштабное распространение ПЛТ

- Определение функций и обязанностей группы медицинских работников, ответственных за назначение ПЛТ. Квалифицированные врачи, медсестры и вспомогательный медицинский персонал способны оценивать необходимость ПЛТ и приступать к его осуществлению сразу после окончательного исключения заболевания ТБ в соответствии с национальным протоколом. Медсестры и другие медицинские работники на периферии также могут быть обучены мониторингу ПЛТ и принятию решений о необходимости приостановить, изменить (например, в случае неблагоприятных явлений) или возобновить лечение (например, после прерывания лечения). В большинстве случаев для этого не требуется заключения врача или специалиста, однако важно предусмотреть возможность обращения за такого рода консультациями в случае необходимости.
- Определение уровней системы здравоохранения, на которых можно начинать проведение ПЛТ и пополнять запасы лекарственных средств для продолжения терапии.
- Разработка СОП для начального этапа ПЛТ и последующего наблюдения, с тем чтобы:
  - обеспечить поток лиц, направляемых для прохождения ПЛТ в различные учреждения здравоохранения и в разные подразделения этих учреждений;
  - четко определить функции и обязанности медработников, людей, которые оказывают помощь в лечении на уровне местных сообществ, а также основных заинтересованных сторон (включая службы помощи при нарушениях питания, пенитенциарные и исправительные учреждения, лагеря беженцев, шахтерские поселки) в работе по определению соответствия критериям ПЛТ и проведению терапии;
  - оказывать поддержку для соблюдения режима ПЛТ;
  - принимать меры, связанные с прерыванием ПЛТ;
  - выявлять, документировать и лечить нежелательные реакции на лекарственные препараты.
- Создание служб ПЛТ во всех пунктах оказания профильных услуг (например, при центрах лечения ТБ, центрах АРТ, центрах здоровья матери и ребенка и районных медицинских центрах).
- Делегирование функций по оказанию ПЛТ медицинским учреждениям, которые предоставляют услуги АРТ и противотуберкулезной терапии (на начальной и поддерживающей стадиях) и расположены недалеко от места проживания пациента, чтобы сократить время поездок до пункта ПЛТ.
- Использование существующих противотуберкулезных служб, служб по борьбе с ВИЧ-инфекций и служб общей лечебной сети для предоставления людям, получающим ПЛТ, специализированной помощи по мере необходимости (например, в случае нежелательных явлений, лекарственного взаимодействия, особых ситуаций (беременность)).
- Оценка возможностей и наличия медицинского персонала, анализ дополнительных потребностей, связанных с широкомасштабным распространением услуг ПЛТ на национальном уровне.
- Оценка наличия и возможностей общинных медработников и других сетей (например, людей, излечившихся от ТБ), которые могли бы помочь с оказанием услуг ПЛТ и поддержать тех, кто получает такое профилактическое лечение.
- Укрепление потенциала:
  - персонала – за счет базового обучения, информирования и наращивания возможностей;
  - врачей общей практики, медсестер и других медицинских работников – в вопросах сбора анамнеза, скрининга симптомов и расследования контактов, определения показаний для ПЛТ и проведения ПЛТ;
  - медработников из местных сообществ – в вопросах проведения ПЛТ и последующего наблюдения.

- Планирование поэтапного внедрения / вывода из употребления препаратов для ПЛТ (с точки зрения организации закупок) по мере перехода национальных программ к укороченным режимам ПЛТ. Эта работа особенно важна при внедрении нового режима терапии.
- Пересмотр и совершенствование механизмов расчета, заказа и обеспечения бесперебойных поставок лекарственных препаратов и расходных материалов (таких как препараты для ПЛТ, пиридоксин).
- Решение конкретных проблем, связанных с оказанием ПЛТ детям, в том числе:
  - согласование условий ПЛТ со всеми членами семьи (родители, бабушки и дедушки), так как дети могут получать медицинскую помощь в ряде медицинских учреждений (например, в службах по охране здоровья матери и ребенка, центрах помощи при ТБ или при ВИЧ);
  - расширение консультационных возможностей, представление информации о действиях в случае рвоты после приема препарата и инструкций относительно повторного приема дозы;
  - представление рекомендаций относительно продуктов питания, которые наилучшим образом маскируют вкус лекарственных препаратов.

- Совершенствование механизмов систематического учета и представления отчетности через электронные платформы, включая информацию из учетных форм, а также сведения, полученные иным образом. Основные информационные переменные подлежат внесению в национальные системы управления информацией здравоохранения для последующего мониторинга и оценки эффективности.

Начало ПЛТ и проведение базовой оценки, предшествующей ПЛТ

После исключения заболевания ТБ и принятия решения о целесообразности ПЛТ проводится базовая оценка, призванная установить соответствие критериям назначения ПЛТ. Базовая оценка включает в себя изучение личного анамнеза и истории приема препаратов, а также проведение обследований в соответствии с положениями национальных руководств.

- **Личный анамнез:** сбор нижеследующей информации, имеющей значение для начальной и поддерживающей фазы ПЛТ:
  - **аллергия или установленная гиперчувствительность** к противотуберкулезным препаратам (изониазид, рифампицин, рифабутин или рифапентин);
  - ВИЧ-статус и режим АРТ;
  - беременность или используемые методы контрацепции;
  - **сопутствующие заболевания:** оценка наличия сопутствующих заболеваний (например, неполноценное питание, сахарный диабет, вирусный гепатит) и внесение сведений о принимаемых препаратах;
  - **контакты с больными ЛУ-ТБ** (с устойчивостью только к изониазиду или рифампицину, МЛУ-ТБ);
  - **возможные противопоказания для ПЛТ:** например, активный гепатит (острый или хронический), подтвержденное повышение уровня трансаминаз (превышение верхней границы нормы в три раза и более), регулярное и чрезмерное потребление алкоголя, а также симптомы периферической нейропатии. В случае выявления подобных заболеваний необходимо провести тщательное обследование и вынести клиническое заключение относительно возможных рисков и преимуществ ПЛТ и времени начала ПЛТ, если польза от лечения перевешивает потенциальную угрозу. Туберкулез в анамнезе и текущая беременность не являются противопоказанием к проведению профилактического лечения.

- **Лекарственный анамнез.** Необходимо получить сведения о приеме любых лекарственных препаратов (в прошлом или в настоящее время), чтобы выбрать оптимальный режим ПЛТ или прийти к выводу о необходимости коррекции терапии сопутствующих заболеваний. Некоторые классы лекарственных средств – АРВ, опиоидные препараты, противомалярийные средства – нередко оказывают отрицательное воздействие на эффективность ПЛТ.

- **Функциональная печеночная проба (ФПП).** В настоящее время отсутствует достаточное количество фактических данных, которые свидетельствовали бы о необходимости обязательного и планового выполнения ФПП перед началом лечения *(68)*, и, возможно, польза от проведения ПЛТ без ФПП перевешивает возможный отрицательный эффект, особенно при назначении режимов лечения с низким уровнем гепатотоксичности. Однако там, где это возможно, перед началом терапии настоятельно рекомендуется проводить ФПП людям с определенными факторами риска, включая заболевания печени в анамнезе, регулярное употребление алкоголя, хроническую печеночную недостаточность, ВИЧ-инфекцию, возраст старше 35 лет, беременность или послеродовой период (в течение трех месяцев после родов). При выявлении патологических результатов ФПП на исходном уровне необходимо проводить тщательную клиническую оценку состояния человека, призванную подтвердить, что польза от проведения профилактического лечения ТБ перевешивает связанные с этим лечением риски нежелательных явлений. Люди с такими результатами должны регулярно проходить тестирование при последующих посещениях медицинских учреждений.

Ключевой тезис. Проведение плановых ФПП не является обязательным условием для начала ПЛТ. Согласно имеющимся данным, строгий клинический мониторинг признаков и симптомов заболеваний печени является достаточной мерой для заблаговременного выявления и лечения нежелательных явлений, особенно при назначении укороченного режима ПЛТ на основе рифамицина. Однако проведение ФПП рекомендовано людям с дополнительными факторами риска.

- Необходимо провести **оценку социального и финансового положения** человека, получающего ПЛТ, и его семьи, а также определить вид поддержки, необходимой для преодоления препятствий на пути завершения профилактического лечения.
- **Консультирование.**
  - Объясните человеку, что он нуждается в ПЛТ, и предоставьте ему и его семье/помощнику в лечении необходимую информацию, которая включает:
    - обоснование ПЛТ и его преимуществ для этого человека, его семьи и общества в целом;
    - подтверждение того, что ПЛТ предоставляется на безвозмездной основе в рамках национальных программ;
    - сведения о режиме ПЛТ, включая его продолжительность, инструкции по приему препаратов и график последующего наблюдения;
    - информацию о возможных побочных эффектах и нежелательных явлениях, а также мерах, которые следует принимать в случае их возникновения;
    - аргументы в пользу важности завершения полного курса ПЛТ;
    - обоснование и график регулярного последующего клинического и лабораторного наблюдения в целях мониторинга лечения;
    - признаки и симптомы ТБ и рекомендации в отношении шагов, которые следует предпринять при их появлении.
  - Согласование оптимального подхода для обеспечения соблюдения режима лечения, включая выбор наиболее удобного места для приема препаратов и помощи в лечении согласно предпочтениям каждого человека. Возможные варианты могут включать:
    - место проведения лечения: на дому, на уровне местного сообщества или в медицинских учреждениях (с оказанием консультативной поддержки);
    - привлечение помощника в лечении: необходимо оценить, действительно ли пациент нуждается в услугах такого помощника или возможен самостоятельный прием препаратов. В случае необходимой помощи в качестве помощника могут выступать обученные члены семьи, волонтеры из местных сообществ / на рабочем месте / медработники. Если режим лечения предусматривает еженедельный прием препаратов,

то желательно, чтобы прием каждой дозы происходил под непосредственным наблюдением обученного члена семьи / волонтера из местного сообщества / на рабочем месте / медработника (лично или при помощи цифровых инструментов).
- Цифровые инструменты: видеосопровождение лечения (ВСЛ)/уведомления о пропущенных сеансах/напоминания в виде СМС.

Соблюдение режима лечения

Соблюдение требований ПЛТ и завершение курса терапии являются важными факторами, определяющими клинический эффект, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. (**глава 7**). Нерегулярный или ненадлежащий прием препаратов снижает защитные свойства и эффективность режима ПЛТ. Кроме того, несоблюдение или досрочное прекращение режима ПЛТ может повысить риск развития ТБ, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя (в то же время имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований эту информацию не подтверждают). Доказано, что максимальная эффективность ПЛТ достигается при приеме не менее 80% необходимых доз препаратов в течение всего курса лечения. Общее количество принятых доз препаратов также является ключевым фактором, от которого зависит степень профилактики ТБ *(69, 70)*.

При проведении исследований использовались различные критерии для определения полного курса профилактического лечения – прием 80% от рекомендованного количества доз при увеличении продолжительности ПЛТ на 20% по сравнению с планом *(71)* или прием 90% от рекомендованного количества доз при увеличении продолжительности ПЛТ на 33% по сравнению с планом *(72)*. В **таблице 5.3** ниже приведены все рекомендуемые режимы лечения и предлагаемые критерии, на основании которых оценивается прохождение полного курса терапии в рамках разных режимов. Предполагается, что обычно люди лучше соблюдают укороченные режимы и чаще проходят их в полном объеме.

Таблица 5.3. Полный курс профилактического лечения ТБ

	Общая продолжительность (мес.)	**Общая продолжительность (мес.)**	**80% рекомендованного кол-ва доз (дни)**	**Увеличение срока полного курса лечения (дни)** (продолжительность лечения +33%-ное увеличение срока)
6H (ежедневно)	6	182	146	239
3HR (ежедневно)	3	84	68	120
3HP (еженедельно)	3	12	11[a]	120
4R (ежедневно)	4	120	96	160
1HP (ежедневно)	1	28	23	40

a 90% от рекомендуемого числа доз.

Национальные программы должны привести существующие механизмы в соответствие с особыми потребностями представителей групп риска и местными условиями. Как правило, все варианты ПЛТ допускают самостоятельный прием препаратов. В отличие от лечения заболевания ТБ, профилактическое лечение, как правило, не приводит к повышению риска селекции лекарственно-устойчивых микобактерий. Выбор условий проведения терапии и поддержки, оказываемой для соблюдения предписанного режима лечения, зависит главным образом от предпочтений самого человека. В руководстве ВОЗ по ПЛТ 2015 г. говорится о том, что имеющиеся данные носят неоднородный характер и не могут служить обоснованием для разработки рекомендаций относительно мер по улучшению соблюдения режима и прохождения полного курса лечения *(73)*. Однако подсчет таблеток при каждом контакте с человеком, получающим ПЛТ, является недорогим и осуществимым решением, которое, как показало клиническое исследование, имеет отличную прогностическую ценность для снижения риска заболевания ТБ *(69)*; такой подход следует включать во все услуги по ПЛТ. Помимо этого, использование блистерных упаковок таблеток является более предпочтительным вариантом по сравнению с флаконами, поскольку упрощает задачу контроля соблюдения режима лечения.

В руководстве ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ представлен ряд мер, которые способствуют соблюдению режима лечения и могут также использоваться в рамках ПЛТ *(74)*. К ним относят подключение групп взаимной поддержки, наставничество и информационно-разъяснительную работу, а также качественные консультационные услуги и ВСЛ. Национальные программы должны выделять необходимые финансовые и кадровые ресурсы для укрепления механизмов соблюдения режима ПЛТ и не допускать ситуаций, в которых опасения по поводу возможного несоблюдения терапии или отсутствия необходимых вспомогательных инструментов становились бы препятствием для широкомасштабного внедрения услуг ПЛТ.

Меры в связи с прерыванием лечения. В настоящее время не существует каких-либо подкрепленных доказательствами рекомендаций относительно мер, которые следует принимать в случае прерывания режима ПЛТ, в частности отсутствуют сведения о том, какое количество пропущенных доз можно компенсировать за счет продления терапии без угрозы для ее эффективности. В **главе 7** кратко описываются предлагаемые меры, которые могут быть приняты в связи с прерыванием профилактического лечения, исходя из вышеизложенного определения полного курса ПЛТ. Национальные программы могут выбрать как более, так и менее строгое определение полного курса лечения (прием 80% от рекомендованного количества доз при увеличении срока ПЛТ на 20% по сравнению с планом, прием 90% от рекомендованного количества доз при увеличении срока ПЛТ на 33% по сравнению с планом или сочетание обоих вариантов).

Помимо мониторинга завершения полного курса лечения (см. также **главу 8**) в качестве основания для возможного пересмотра подхода к ведению конкретного случая и, в некоторых ситуациях, для коррекции терапии предлагается оценивать варианты неблагоприятных исходов (см. перечень ниже).

- **Неэффективность лечения** – развитие заболевания ТБ в любой период курса ПЛТ.
- **Смерть** – смерть по любой причине во время курса ПЛТ.
- **Потеря для последующего наблюдения** – прекращение ПЛТ сроком на восемь и более недель подряд, если речь идет о режимах 3HP, 3HR и 4R, и сроком на 10 дней подряд при режиме 1HP.
- **Прекращение ПЛТ в связи с токсическим воздействием препаратов** – осуществляется на основании предписания врача в связи с нежелательными явлениями или межлекарственными взаимодействиями и допускает как последующие возобновление или пересмотр режима лечения, так и отказ от него.
- **Результат не оценен** – по причине утраты данных или перевода пациента в другое медицинское учреждение для завершения курса ПЛТ.

Мониторинг и поддержка во время ПЛТ

Мониторинг людей, получающих ПЛТ, должен проводиться при каждом взаимодействии с медработниками. Такое взаимодействие должно происходить не реже раза в месяц или чаще, если это требуется людям, получающим ПЛТ, или предписывается национальной политикой. Медсестры и другие медицинские работники на периферии могут быть обучены наблюдению за лечением и принятию решений о необходимости изменения ПЛТ в связи с неблагоприятными событиями или возобновления терапии (например, после прерывания лечения человеком, проходящим лечение). В большинстве случаев для принятия таких решений заключение врача или специалиста не требуется, однако важно предусмотреть возможность обращения за такого рода консультациями в случае необходимости.

Мониторинг также может быть приведен в соответствие с механизмами, которые используются в рамках модели дифференцированного оказания услуг (ДОУ) для ЛЖВ (если такая модель применяется), или графиком получения других лекарственных препаратов (например, АРВ). В целом при составлении графика последующих визитов или получения препаратов необходимо исходить главным образом из соображений удобства человека, получающего профилактическое лечение. Очень важно с уважением относиться к осознанному решению отказаться от лечения или прекратить его спустя какое-то время после начала терапии. У людей не должно возникать чувство, что их принуждают к лечению (см. также описание этических принципов в **главе 9**). При каждом взаимодействии с человеком, получающим ПЛТ, медработник должен:

- разъяснять симптомы заболевания ТБ, важность ПЛТ и полного курса лечения;
- спрашивать о наличии признаков или симптомов заболевания ТБ, а в случае выявления ТБ прекратить ПЛТ и начать лечение ТБ;
- по возможности измерять вес пациента и корректировать дозировку в соответствии с весом. Это особенно важно для маленьких детей, так как во время ПЛТ у грудных детей и детей младшего возраста вес может быстро увеличиваться, что требует коррекции дозы препаратов. В то же время подтвержденная потеря веса или отсутствие прибавки в весе являются ранним клиническим признаком заболевания ТБ;
- проверять отсутствие нежелательных реакций на препараты и принимать меры в отношении любых проявлений токсического воздействия препаратов или направить пациента к профильному специалисту в случае необходимости;
- напоминать людям, получающим ПЛТ, о необходимости обращаться в медицинское учреждение / к медработнику при появлении таких нежелательных явлений, как отсутствие аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в области живота, постоянная усталость или слабость, потемнение цвета мочи, светлый стул или желтуха, поскольку эти симптомы могут указывать на поражение печени и требуют незамедлительного осмотра врача. В случае невозможности обращения в медицинское учреждение необходимо незамедлительно прекратить прием препаратов;
- выяснять причины каждого пропущенного приема препарата и предоставлять пациенту соответствующую поддержку для того, чтобы он смог соблюдать предписанный режим ПЛТ в будущем;
- продолжать лечение сопутствующих заболеваний и консультироваться с лечащим врачом в случае необходимости;
- задавать женщинам вопросы о возможной беременности, грудном вскармливании и использовании контрацептивов;
- вести учет данных о визитах, приеме препаратов и полученных выводов (при этом следует использовать сведения из личных медицинских карт и анкет пациентов, предусмотренных национальной программой).

Ключевой тезис. Медработники, оказывающие услуги ПЛТ, должны при каждой возможности напоминать пациентам о возможных нежелательных реакциях и обращать их особое внимание на признаки и симптомы, которые должны стать поводом для обращения за медицинской помощью и/или прекращения ПЛТ.

Дифференцированное оказание услуг в связи с ВИЧ и использование этих моделей для широкомасштабного внедрения ПЛТ

Страны с высоким бременем ВИЧ, в первую очередь страны Африки к югу от Сахары, всё активнее внедряют модели дифференцированного оказания услуг (ДОУ) в связи с ВИЧ. В основе моделей ДОУ, адресованных людям, которые получают медицинскую помощь в связи с ВИЧ и отличаются стабильным состоянием здоровья, лежит индивидуальный и ориентированный на нужды людей подход, нацеленный на переход к менее интенсивным моделям, требующие меньшего количества посещений медицинских учреждений в случае успешного лечения. Модели ДОУ в связи с ТБ могут быть скорректированы таким образом, чтобы соответствовать потребностям всех ЛЖВ независимо от возрастной группы. Они также могут быть распространены на группы населения без ВИЧ-инфекции, подверженные повышенному риску развития ТБ, включая людей из домашних очагов ТБ инфекции.

В последнее время были апробированы разные модели дифференцированного оказания услуг АРТ, включая форматы групп, действующих под руководством медработника; модели, организованные людьми, получающими ПЛТ; индивидуальные модели оказания услуг на базе медицинских учреждений или на уровне местных сообществ. Ниже представлены некоторые примеры ДОУ, которые используются в настоящее время *(75, 76)*.

- Интервалы между посещениями (индивидуальная модель оказания услуг на базе медицинского учреждения): в медицинских учреждениях с большой нагрузкой предусмотрены выдача рецептов сроком на несколько месяцев и ускоренный график приема, чтобы люди со стабильным состоянием здоровья могли быстро пройти осмотр и сразу отправиться в аптеку для получения препаратов.
- Районные пункты распределения препаратов АРТ (индивидуальная модель оказания услуг на уровне местных сообществ): здесь скринингом и распределением препаратов занимаются непрофессиональные медработники.
- Клубы поддержки соблюдения режимов лечения (на базе медицинских учреждений или местных сообществ): распространение необходимых препаратов во время встреч групп поддержки (раз в три-шесть месяцев).
- Специализированные и учитывающие возрастные особенности детей клиники, где можно получить запас лекарственных препаратов на 2–8 недель ПЛТ и АРТ, в зависимости от графика посещений конкретного пациента.
- Пункты дистанционного получения препаратов, организованные коммерческими аптеками, или автоматизированные устройства для выдачи препаратов («банкоматы с лекарствами»), не требующие участия общинных медработников.
- Ожидается, что использование моделей ДОУ для ЛЖВ, чье состояние здоровья является стабильным, поможет снизить нагрузку на клиники АРТ, повысить качество обслуживания, улучшить показатели соблюдения режимов лечения и вирусной супрессии, а также обеспечить людям более высокий уровень удобства лечения. Предполагается, что модели ДОУ создадут благоприятные условия для оказания необходимой поддержки и информирования о возможных нежелательных явлениях, переносимости препаратов и важности завершения

полного курса лечения. В целом все услуги, рекомендуемые в связи с ТБ, должны быть включены в эти модели, а существующие механизмы оценки качества услуг АРТ следует использовать для мониторинга мероприятий по интенсивному выявлению случаев ТБ и услуг ПЛТ. При оказании медицинской помощи в связи с ТБ в рамках любой из программ ДОУ необходимо рассмотреть возможность нижеследующих мер.

- Все услуги в связи с ТБ/ВИЧ, рекомендованные ЛЖВ, включая регулярный скрининг на ТБ, направление в медицинское учреждение для постановки диагноза в случае выявления симптомов ТБ и назначение ПЛТ при условии исключения заболевания ТБ, должны предоставляться на регулярной основе (не реже чем раз в три месяца).
- ПЛТ может быть начато во время оценки состояния пациента, предшествующей АРТ, или регулярных посещений в рамках ДОУ, особенно если речь идет о коротких режимах лечения (1HP), а также во время последующего посещения медицинского центра, если, в соответствии с национальными руководствами, проводятся продолжительные режимы лечения (6H, 4R, 3HR, 3HP).

В случае включения режимов ПЛТ любой продолжительности в программы ДОУ необходимо предусмотреть механизм, который позволит выявлять и устранять любые нежелательные явления с учетом продолжительности режимов ПЛТ, а также вести систематический учет показателей ПЛТ (см. **главу 8**). На **рис. 5.1** отражены основные элементы, необходимые для включения ПЛТ в инициативы ДОУ.

Рис. 5.1. Основные элементы, необходимые для включения услуг ПЛТ в модели ДОУ по АРТ



По мере увеличения числа стран, внедряющих модели ДОУ, главной возможностью для широкомасштабного внедрения услуг ПЛТ становится принятие страной решения о переходе к режиму АРТ с использованием долутегравира (или к другим новым режимам АРТ). Ряд стран на востоке и юге Африки решили совместить переход к режиму TLD (тенофовир, ламивудин, долутегравир) с широкомасштабным внедрением укороченных режимов ПЛТ (3HP).

Поскольку переход к новым режимам АРТ предполагает более частое проведение последующего клинического наблюдения, национальные программы используют эту возможность для внедрения ПЛТ и накопления опыта внедрения, который впоследствии может быть использован для распространения ПЛТ в национальном масштабе.

Ключевой тезис. В настоящее время ведется работа по широкомасштабному внедрению услуг в связи с ВИЧ для обеспечения АРТ. Эти модели могут включать интенсивное выявление случаев ТБ и услуги ПЛТ. Создание моделей ДОУ не должно стать причиной для отказа людям, живущим с ВИЧ, в услугах ПЛТ или переноса их сроков. Напротив, график посещений должен быть составлен таким образом, чтобы люди имели возможность одновременно получать препараты для АРТ и ПЛТ.

Предоставление услуг ПЛТ определенным группам населения

Предоставление услуг ПЛТ беременным женщинам и женщинам в послеродовый период

Беременные женщины, живущие с ВИЧ, подвержены повышенному риску развития ТБ во время беременности и в послеродовый период, что может повлечь за собой очень тяжелые последствия как для матери, так и для ребенка *(77, 78)*. Беременность не является основанием для отказа в ПЛТ женщинам, живущим с ВИЧ, равно как и ВИЧ-отрицательным женщинам, если они соответствуют критериям ПЛТ, поскольку изониазид и рифампицин, которые обычно используются в режимах профилактического лечения, считаются безопасными для приема во время беременности (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов относит их к препаратам категории C при беременности) *(79, 80)*. ВОЗ провела систематический обзор обновленной версии руководства по ЛТИ 2019 г. для оценки фактических данных, подтверждающих или опровергающих результаты недавнего РКИ, согласно которому применение ПЛИ повышает риск неблагоприятных исходов беременности *(81)*. Тем не менее по итогам анализа всех имеющихся фактических данных, полученных из других источников, не было установлено связи между ПЛИ и неблагоприятными исходами беременности, включая внутриутробную гибель плода/смерть новорожденного, преждевременные роды, низкую массу тела при рождении и врожденные пороки развития. Точно так же в настоящее время отсутствуют данные о статистически подтвержденных рисках гепатотоксичности лечения для матерей, нежелательных явлениях третьей или четвертой степени или летальных исходах. Таким образом, перенос ПЛТ на послеродовой период не является обязательным, и профилактическое лечение должно быть начато в антенатальный и постнатальный период при условии обеспечения надлежащей медицинской помощи. При назначении ПЛТ беременным плановое проведение ФПП не требуется при условии, что другие факторы риска отсутствуют. Все беременные женщины и кормящие матери, получающие ПЛТ, должны в обязательном порядке принимать витамин B6. Рифампицин в целом считается безопасным препаратом, прием которого разрешен во время беременности. Никаких корректировок дозы не требуется, однако следует отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о безопасности или эффективности использования этого препарата именно у беременных и недавно родивших женщин *(82)*. Поскольку имеющиеся данные о безопасности и эффективности рифапентина для беременных женщин еще недостаточные, режимы 1HP и 3HP не следует применять во время беременности до тех пор, пока не появятся дополнительные данные, подтверждающие их безопасность[8].

[8] Результаты исследования IMPAACT 2001 г., которое подтверждает фармакокинетическую и относительную безопасность назначения режима 3HP беременным женщинам с оговоркой о необходимости проведения дополнительных исследований, будут представлены на Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям 2020 г.

До появления таких данных беременным и недавно родившим женщинам, живущим с ВИЧ, можно назначать трехкомпонентный комбинированный режим, содержащий ко-тримоксазол, изониазид и B6, при условии надлежащей поддерживающей терапии и мониторинга.

Кормящим матерям можно с уверенностью назначать профилактическое лечение с использованием изониазида и/или рифампицина *(83)*. Грудным детям, которые получают изониазид, или матери которых принимают изониазид, следует дополнительно назначать пиридоксин (витамин B6). Кормящим матерям с ВИЧ так же, как и беременным женщинам, живущим с ВИЧ, может быть назначен трехкомпонентный комбинированный режим, в состав которого входит ко-тримоксазол, изониазид и B6.

Ключевой тезис. Трехкомпонентный комбинированный режим, содержащий ко-тримоксазол, изониазид и B6, можно рассматривать в качестве предпочтительного варианта ПЛТ для беременных и недавно родивших женщин, живущих с ВИЧ, до появления новых данных, подтверждающих безопасность укороченных режимов на основе рифапентина.

Женщины, принимающие пероральные или гормональные контрацептивы

Поскольку рифампицин и рифапентин взаимодействуют с пероральными и гормональными контрацептивами, это может повлечь за собой снижение эффективности таких средств. Женщины, принимающие противозачаточные средства одновременно с рифампицином или рифапентином, должны либо:

- отказаться от приема пероральных противозачаточных таблеток и использовать альтернативные варианты (например, депо медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) один раз в восемь недель *(84)* или повышенную дозу эстрогена (50 мкг) после консультации с врачом);
- использовать другие виды противозачаточных средств, например барьерные контрацептивы или внутриматочную спираль.

Женщины, у которых установлены гормональные контрацептивные имплантаты, могут быть вынуждены сократить срок замены имплантатов с 12 до 8 недель (исследование ACTG A5338).

Заболевания печени или печеночная недостаточность в анамнезе

Изониазид и рифампицин/рифапентин оказывают токсическое воздействие на печень. Людям, у которых по итогам анализов были выявлены повышенные базовые показатели трансаминаз (превышение верхней границы нормы в три раза и более), ПЛТ нужно назначать с осторожностью. Не следует назначать профилактическое лечение людям с терминальной стадией заболевания печени. В то же время было доказано, что люди с хроническим гепатитом B и гепатитом C хорошо переносят ПЛИ *(85, 86)*.

Острый гепатит (и острый вирусный гепатит)

Профилактическое лечение нужно отложить до устранения острого гепатита.

Почечная недостаточность

Изониазид и рифампицин/рифапентин выводятся из организма вместе с желчью. Таким образом, эти препараты можно назначать людям с почечной недостаточностью в стандартной дозировке. Люди с тяжелой почечной недостаточностью должны получать изониазид в сочетании с пиридоксином (витамин B6) в целях профилактики периферической нейропатии.

Люди, живущие с ВИЧ

Главная проблема при назначении людям, живущим с ВИЧ, режима ПЛТ на основе рифамицина заключается в межлекарственном взаимодействии. При одновременном приеме рифапентина или рифампицина с эфавирензом коррекция дозы не требуется. Доза долутегравира при одновременном приеме с рифампицином должна быть увеличена до 50 мг дважды в день (в случае использования рифапентина коррекция дозы не требуется). Режимы ПЛТ, содержащие рифампицин или рифапентин, не допускают одновременный прием ингибиторов протеазы или невирапина (см. раздел о межлекарственных взаимодействиях).

Младенцы, родившихся у матерей с ТБ

- Необходимо оценить состояние новорожденного. Если состояние здоровья вызывает опасения, следует обратиться за помощью специалиста/педиатра. При этом важно, чтобы мать получала эффективное лечение ТБ и более не являлась источником инфекции. Необходимо также принять меры инфекционного контроля в палате новорожденных, особенно если ребенок находится в отделении интенсивной терапии для недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении.
- Если новорожденный ребенок чувствует себя хорошо (у него отсутствуют признаки или симптомы, указывающие на ТБ), необходимо обеспечить ПЛТ и отложить вакцинацию БЦЖ до завершения курса ПЛТ. Такой ребенок должен получать пиридоксин в дозировке 5–10 мг/сут.
- Если новорожденный ребенок имел контакт с ВИЧ-инфекцией (у матери выявлена ВИЧ-инфекция) и получает невирапин, то следует начать ПЛИ. ПЛТ с использованием RH и HP не совместимо с профилактическим приемом невирапина, поскольку рифамицины снижают уровень невирапина в сыворотке крови, что может привести к передаче ВИЧ от матери ребенку *(87)*.
- По завершении ПЛТ следует провести тестирование с помощью ТКП или IGRA. Если тест на туберкулезную инфекцию отрицательный, или его проведение не представляется возможным, ребенок должен получить вакцину БЦЖ (за исключением случаев, когда он является ВИЧ-положительным).
- Если мать принимает противотуберкулезные препараты, она может спокойно продолжать грудное вскармливание. Необходимо обеспечить совместное пребывание матери и ребенка; грудное вскармливание может продолжаться на протяжении всего курса ПЛТ.
- Дети, получающие грудное молоко матери, которая проходит лечение в связи с ТБ или ПЛТ, должны принимать пиридоксин на протяжении всего срока терапии матери.

Люди, контактировавшие с больными МЛУ-ТБ

Люди из домашних очагов МЛУ-ТБ или ТБ с устойчивостью к изониазиду в большей степени подвержены риску туберкулезной инфекции, чем те, кто контактирует с больными лекарственно-чувствительным ТБ, хотя риск перехода туберкулезной инфекции в активную форму заболевания для обеих групп остается примерно одинаковым *(88)*. Согласно результатам исследований, ПЛТ позволяет снизить заболеваемость МЛУ-ТБ примерно на 90% *(89)*. ВОЗ рекомендует назначать ПЛТ людям, контактировавшим с больными МЛУ-ТБ, исходя из степени интенсивности контакта, устанавливать источник инфекции и его модель лекарственной устойчивости (например, бактериологически подтвержденный МЛУ-ТБ с доказанной чувствительностью к фторхинолонам), подтверждать факт наличия туберкулезной инфекции с помощью теста IGRA или ТКП. Это позволит избежать потенциальных нежелательных явлений в связи с использованием фторхинолонов на протяжении шести месяцев и сохранить возможность применения фторхинолонов в том случае, если у людей, контактировавших с больным, разовьется МЛУ-ТБ.

ВОЗ рекомендует применять левофлоксацин на протяжении шести месяцев (при лечении детей, контактировавших с больными ТБ, следует использовать детские лекарственные формы) (см. дозировку в **таблице 5.2**) наряду с другими противотуберкулезными препаратами, такими как этамбутол или этионамид, при условии их хорошей переносимости.

Независимо от лечения, люди, контактировавшие с больным ТБ, подлежат последующему клиническому наблюдению на протяжении двух лет, а возникновение любых признаков и симптомов, указывающих на наличие ТБ, требует проведения активного обследования и начала лечения в случае необходимости. Люди, контактировавшие с больными рифампицин-устойчивым ТБ, могут получать такое же лечение, как те, кто контактировал с больными МЛУ-ТБ, однако при подтверждении чувствительности к изониазиду у индексных пациентов контактным лицам может быть назначен режим лечения 6H/9H. В настоящее время существует весьма ограниченный объем данных о выборе оптимальных режимов ПЛТ для тех, кто контактировал с больными ТБ, которые имели подтвержденную устойчивость к изониазиду. В то же время сведения, полученные из Перу, свидетельствуют о том, что ПЛИ по-прежнему сохраняет свою эффективность *(88)*. В качестве еще одного возможного варианта ПЛТ в подобных ситуациях может быть выбран режим 4R.

В настоящее время существует настоятельная необходимость в проведении рандомизированных контролируемых исследований в области профилактического лечения МЛУ-ТБ в целях расширения имеющейся базы фактических данных. В ближайшие несколько лет ожидается получение результатов следующих трех РКИ, посвященных проведению ПЛТ в домохозяйствах с выявленными очагами МЛУ-ТБ.

- **TB CHAMP**: тестирование левофлоксацина в сравнении с плацебо в течение 6 месяцев у младенцев и детей в возрасте младше пяти лет, контактировавших с больными МЛУ-ТБ (ЮАР; набор участников продолжается, публикация результатов запланирована на конец 2021 г.; https://www.isrctn.com/ISRCTN92634082).
- **V-QUIN**: тестирование левофлоксацина в сравнении с плацебо в течение 24 недель у людей с признаками инфекции во всех возрастных группах (Вьетнам; набор участников завершен; срок завершения сбора данных — март 2022 г.; https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=369817).
- **PHOENIx**: тестирование деламанида в сравнении с изониазидом в течение 26 недель во всех возрастных группах (11 стран; предполагаемый срок завершения – середина 2025 г.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03568383).

ПЛТ и лечение вирусного гепатита С (ВГС)

Рифамицины, включая рифапентин, не рекомендуется принимать в сочетании с многими АРВ препаратами прямого действия, которые используются для лечения вирусного гепатита С, поскольку препараты из группы рифамицинов могут снижать концентрацию таких АРВП до субтерапевтического уровня *(90, 91)*. Людям с ВГС следует проконсультироваться со своими врачами и начать ПЛТ на основе рифамицина либо до лечения ВГС, либо после его завершения.

Назначение ПЛТ людям, употребляющим наркотики

Среди людей, употребляющих наркотики, наблюдается повышенный уровень распространенности туберкулезной инфекции и заболевания ТБ *(92)*. Воздействие рифапентина на людей, употребляющих наркотики, на систематическом уровне не изучалось. В то же время доказано, что рифампицин снижает эффективность опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) с использованием таких препаратов, как метадон и бупренорфин *(93)*. У некоторых людей на фоне приема рифампицина может развиться опийный абстинентный синдром. В связи с этим необходимо внимательно следить за появлением признаков опийного абстинентного синдрома или других нежелательных явлений у людей, которые получают лечение по режимам 3HP, 3HR или 4R одновременно с ОЗТ. Увеличение дозы метадона или бупренорфина при приеме препаратов из группы рифамицинов может снизить риск абстинентного синдрома. Несмотря на то что назначение ПЛИ людям, употребляющим наркотики, не сопряжено с какими-либо рисками, необходимо тщательно следить за проявлениями гепатотоксичности *(94)*. Потребление наркотиков не должно служить безоговорочным основанием для отказа в ПЛТ. Медработники отвечают за принятие активных мер для устранения негативных последствий в случае возникновения межлекарственного взаимодействия у лиц, употребляющих наркотики *(95)*.

Правительства и доноры должны проводить информационно-разъяснительную работу и просветительские кампании среди медработников и групп риска в целях формирования спроса на услуги ПЛТ

Пришло время

развеять страхи и повсеместно расширять услуги ПЛТ



Глава 6. Безопасность, купирование побочных реакций и решение других вопросов, связанных с приемом препаратов в рамках профилактического лечения ТБ

ВОЗ на протяжении многих лет рекомендует проводить ПЛТ среди групп населения, подверженных риску ТБ, в первую очередь – среди ЛЖВ и детей из домашних очагов ТБ инфекции. Однако программное расширение масштабов ПЛТ в большинстве стран с высоким бременем ТБ и ВИЧ остается ограниченным вследствие других конкурирующих приоритетов.

Дополнительными факторами, способными препятствовать такому внедрению, являются опасения по поводу эффективности и безопасности ПЛТ и его взаимодействия с лечением другими препаратами, в первую очередь АРВ. Часто также звучат вопросы о степени вероятности того, что ПЛТ приведет к повышению бремени лекарственно-устойчивого ТБ в конкретном сообществе, и о долгосрочности его эффекта с точки зрения защиты от заболевания ТБ и снижения уровня смертности. В этой главе рассматриваются имеющиеся данные по некоторым из этих важных вопросов, которые могут способствовать популяризации и программному широкомасштабному внедрению ПЛТ.

Лекарственная безопасность и нежелательные реакции на лекарственные препараты

В целом нежелательные явления, которые приводили бы к гибели пациента или требовали прекращения ПЛТ, возникают достаточно редко. В то же время очень важно заблаговременно выявлять любые признаки токсического воздействия препарата и оперативно принимать необходимые меры, особенно это касается в целом здоровых людей. Помимо ущерба, который может быть нанесен здоровью человека, подобные события могут негативно отражаться на репутации всей программы и приводить к широкомасштабному приостановлению ПЛТ вследствие утраты доверия к нему в обществе. Как и в случае с любыми другими профилактическими мерами, медработник должен взвешивать все риски и преимущества ПЛТ для каждого конкретного человека. Сбор подробного и точного анамнеза (включая принимаемые лекарственные препараты и известные нежелательные реакции на препараты, возникавшие в прошлом) и обновление данных о людях, получающих ПЛТ, при каждом взаимодействии с ними поможет выявить тех, кто нуждается в постоянном мониторинге,

и определить оптимальный порядок действий в случае возникновения нежелательных явлений. В отношении людей, получающих ПЛТ, также важно проводить постоянный мониторинг в форме регулярных визитов (по возможности на ежемесячной основе или в соответствии с предписаниями национальных программ или потребностями конкретного человека).

В **таблице 6.1** представлены известные нежелательные явления, связанные с приемом препаратов, в настоящее время назначаемых в рамках ПЛТ. На этапе первичного консультирования медработник должен разъяснить пациенту, как протекает заболевание, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть важность получения полного курса терапии, сообщить о возможном возникновении нежелательных явлений и о необходимости обращения в медицинское учреждение при появлении следующих симптомов, свидетельствующих о токсическом воздействии препаратов, в период между визитами: отсутствие аппетита, постоянная усталость или слабость, ощущение дискомфорта в области живота, тошнота, рвота, потемнение цвета мочи, светлый стул, сыпь или зуд, пожелтение кожи или белков глаз, ощущения покалывания или онемения в руках или ногах. Если при возникновении таких симптомов обратиться в медицинское учреждение не удается, то ПЛТ следует немедленно прекратить. Людей, принимающих рифамицины, следует заблаговременно проинформировать о возможном окрашивании физиологических жидкостей в розовый цвет на фоне приема этого препарата.

Таблица 6.1. Возможные нежелательные явления в связи с препаратами, применяемыми в рамках ПЛТ

	Известные нежелательные явления	Редкие нежелательные явления
Изониазид	Бессимптомное повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови Гепатит Периферическая нейропатия (парестезия, онемение и боли в конечностях) Кожная сыпь Сонливость и вялость	Спазмы Пеллагра Боли в суставах Анемия Люпоидные реакции
Рифампицин	Нарушение работы ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота) Гепатит Генерализованные кожные реакции Тромбоцитопеническая пурпура Окрашивание физиологических жидкостей	Остеомаляция Псевдомембранозный колит Симпатоадреналовый криз Острая почечная недостаточность Шок Гемолитическая анемия Гриппоподобные симптомы
Рифапентин	Нарушение работы ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота) Реакции гиперчувствительности (гриппоподобные симптомы) Гепатит Окрашивание физиологических жидкостей	Гипотензия/обморочное состояние Снижение уровня лейкоцитов и эритроцитов в крови Снижение аппетита Гипербилирубинемия

В пунктах ниже рассматриваются некоторые нежелательные явления, связанные с приемом препаратов в рамках профилактического лечения, и меры по их устранению.

Изониазид

- **Бессимптомное повышение уровня ферментов печени в сыворотке крови** может возникать у 10–20% людей, принимающих изониазид, и эти показатели обычно возвращаются в норму даже при продолжении лечения. В то же время, в соответствии с общими рекомендациями, прием изониазида следует приостановить в том случае, если уровень трансаминаз превышает верхнюю границу нормы в три раза и при этом наблюдается возникновение симптомов, а также при пятикратном превышении верхней границы нормы даже при отсутствии симптомов.
- **Клинический гепатит** с летальным исходом возникает у 0,1% пациентов, принимающих изониазид, и чаще всего при сочетании изониазида с другими гепатотоксическими препаратами. К факторам, способным повышать частоту случаев и тяжесть гепатита, относят ежедневное употребление алкоголя, первичные заболевания печени или риск развития заболеваний печени, возраст старше 65 лет и одновременный прием других препаратов, которые метаболизируются в печени. Клинически проявляющийся гепатит редко наблюдается у людей моложе 20 лет, несмотря на то что существуют данные о ряде случаев тяжелого течения заболевания и летальных исходов. Молодые люди, у которых имеются сопутствующие факторы риска развития заболеваний печени, нуждаются в клиническом мониторинге с соблюдением тех же мер предосторожности, которые применяются в отношении пожилых людей.
- **Периферическая нейропатия** (парестезия, онемение и боли в конечностях) встречается у менее чем 0,2% пациентов, принимающих изониазид в обычной дозировке. Периферическая нейропатия чаще развивается на фоне других заболеваний/состояний, сопутствующих ее возникновению, таких как сахарный диабет, неполноценное питание, ВИЧ-инфекция, почечная недостаточность и алкоголизм. Плановый прием пиридоксина (витамина B6) рекомендован только тем пациентам, у которых наблюдаются подобные нарушения здоровья или которые подвергаются другим рискам токсического воздействия изониазида.
- Изониазид является подтвержденной вторичной причиной развития такого заболевания, как **пеллагра**. Он препятствует выработке ниацина (витамин B3) на клеточном уровне у людей, которые изначально страдают от дефицита питательных веществ. Ниацин играет очень важную роль во многих процессах обмена веществ. Основанием для постановки диагноза «пеллагра» является такое клиническое проявление, как характерная кожная сыпь. К другим симптомам пеллагры относят диарею и психоневротические расстройства. Повышенному риску развития пеллагры подвержены люди, которые злоупотребляют алкоголем, а также те, чей рацион состоит преимущественно из необработанной кукурузы.
- В числе других известных побочных эффектов приема изониазида – кожная сыпь, сонливость и вялость.

Рифампицин

- **Гриппоподобные симптомы**, такие как тошнота, потеря аппетита и боль в животе, редко носят настолько тяжелый характер, чтобы требовалось прекращение лечения.
- **Гепатотоксичность**, проявляемая в виде транзиторной субклинической гипербилирубинемии, может возникать у 0,6% пациентов, принимающих рифампицин. Возникновение гепатита более вероятно в случае приема рифампицина в сочетании с изониазидом.
- **Кожные реакции**, например кожный зуд (с сыпью или без), могут возникать примерно у 6% людей, принимающих рифампицин. Они, как правило, проходят самостоятельно и не всегда свидетельствуют об истинной гиперчувствительности. Лечение при этом может быть продолжено.
- **Синдром гиперчувствительности к рифамицину** в прошлом наблюдался при использовании рифампицина и характеризовался гриппоподобными симптомами. Этот синдром, как правило, возникает через несколько недель после начала лечения и в большинстве случаев пациенты хорошо переносят последующее лечение ТБ *(96, 97)*. В редких случаях рифамицины могут вызывать реакции гиперчувствительности, включая гипотензию, нефрит и тромбоцитопению, сопровождаемые такими симптомами,

как повышение температуры, головная боль, головокружение/предобморочное состояние, мышечно-скелетные боли, точечные кровоизлияния и кожный зуд.
- **Окрашивание физиологических жидкостей в оранжевый цвет** допустимо и не представляет опасности, однако следует заранее информировать тех, кому назначают рифамицины, о возможности подобной реакции.

Рифапентин

- В целом рифапентин хорошо переносится и вызывает меньшее число нежелательных явлений в рамках ПЛТ, даже если речь идет о пациентах с печеночной дисфункцией разной степени *(98)*.
- Клинически значимые системные реакции, как правило гриппоподобные, наблюдаются примерно у 3,5% людей, находящихся на режиме 3HP, причем в большинстве случаев они носят умеренный характер и проходят в течение суток *(99)*. В то же время системные реакции на препараты должны быть предметом клинического мониторинга и постоянного бдительного контроля. Несмотря на подтвержденные случаи гипотензии или обморочных состояний при режиме 3HP, реакции гиперчувствительности в целом у таких пациентов возникают редко и, как правило, быстро проходят после прекращения приема препарата без каких-либо долгосрочных последствий.
- К другим распространенным побочным эффектам относят окрашивание физиологических жидкостей в оранжевый или красный цвет (не представляет опасности), нарушения работы ЖКТ (такие как тошнота, рвота, потеря аппетита), снижение уровня лейкоцитов и эритроцитов в крови, кожная сыпь, зуд, боли в суставах и покраснение глаз *(100)*.

В ходе сетевого метаанализа 2014 г. (обновлен в 2017 г.) производилось сравнение нежелательных явлений, возникавших при стандартном режиме лечения изониазидом и при режимах 3–4R и 3–4HR *(45, 101)*. Было установлено, что режим лечения исключительно рифампицином и режим лечения рифампицином с изониазидом отличаются более низким риском гепатотоксичности по сравнению с монотерапией изониазидом. Еще один систематический обзор 2017 г., включавший данные 23 рандомизированных и 55 нерандомизированных исследований *(102)*, показал, что режим лечения 6H/9H имеет высокие показатели гепатотоксичности (2–6%), тогда как у режимов 3HP и 3–4R эти показатели являются наиболее низкими – 1% и 0,01–2% соответственно *(45, 101)* (**таблица 6.2**). В то же время по итогам этого обзора были сделаны четкие выводы в целом о ненадлежащем учете нежелательных явлений, неоднородности данных (использовались разные определения гепатотоксичности) и высоком риске систематической ошибки в исследованиях. Однако полученные данные дали представление о частоте различных нежелательных явлений и реакций, которые в конечном счете приводят к прекращению профилактического лечения. Самые высокие медианные показатели прекращения терапии в связи с возникновением нежелательных явлений были зафиксированы при режиме лечения 6H, за которым следовал режим 9H, а самые низкие значения наблюдались при режиме 3HP. О вероятных реакциях гиперчувствительности сообщили около 4% людей, получавших режим 3HP, и 2% людей с режимом лечения 3HR. Сведений о случаях смерти в период ПЛТ по любым возможным причинам имеется гораздо меньше, и в исследованиях, которые вошли в вышеупомянутый анализ, случаев летального исхода среди участников, получавших режимы 9H, 3HP и 3–4R, зафиксировано не было, тогда как среди тех, кому были назначены режимы 6H и 3–4HR, было несколько случаев смерти, но эти исследования проводились преимущественно среди ЛЖВ, не получавших АРТ или имевших иные сопутствующие заболевания. К счастью, при всех режимах лечения случаи анафилаксии наблюдались крайне редко.

Таблица 6.2. Краткие сведения о нежелательных явлениях и прекращении лечения в связи с нежелательными явлениями

Режим лечения	Участники исследований, вошедших в систематический обзор	Медианная доля участников исследований, у которых наблюдались нежелательные явления (минимум–максимум)
Любые нежелательные явления		
6H[a]	1098	36,1% (6–63,4%)
9H	4482	17,6% (0,18–71,8%)
3HP	4991	11,5% (1,9–41,5%)
3–4R	838	20,0% (0,2–57,4%)
3–4HR	745	29,7% (12,2–41,3%)
Нежелательные явления третьей и четвертой степени[b]		
6H	880	8,2% (0,0–12,0%)
9H	4714	3,3% (0,0–6,5%)
3HP	5787	6,0% (1,3–8,9%)
3–4R	788	1,7% (1,7–2,1%)
3–4HR	1023	2,3% (отсутствует)
Отказ от участия в исследовании по причине нежелательных явлений		
6H	1738	3,8% (0,0–12,0%)
9H	5304	6,4% (0,0–16,8%)
3HP	5993	1,7% (0,5–4,9%)
3–4R	846	2,8% (1,7–10,1%)
3–4HR	1797	2,2% (0,0–7,3%)

a H – изониазид, R – рифампицин, P – рифапентин;

b Нежелательные явления третьей степени являются значимыми с медицинской точки зрения, но не представляют непосредственную угрозу для жизни. Нежелательные явления четвертой степени представляют собой угрозу для жизни.

По итогам исследования, в котором сравнивались показатели переносимости режимов 3HP и 9H в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных людей, было выявлено, что у ВИЧ-положительных, получавших режим 9H, чаще наблюдались явления токсичности и гепатотоксичности третьей и четвертой степени, а также серьезные нежелательные явления. В то же время доля ЛЖВ, демонстрировавших гриппоподобные симптомы или системные реакции на препараты, оказалась ниже (1,0% по сравнению с 4,6%; P = 0,01) по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами *(53)*.

Меры, принимаемые в связи с нежелательными явлениями

Поскольку у людей, получающих ПЛТ, как правило, нет иных проблем со здоровьем, то любые нежелательные явления, возникающие во время профилактического лечения, должны быть сведены к минимуму. При возникновении серьезной нежелательной реакции следует незамедлительно прекратить ПЛТ и начать поддерживающую терапию. Если нежелательные явления имеют легкую или умеренную степень тяжести, то медработник может сделать выбор в пользу консервативного подхода и продолжения терапии под наблюдением специалиста.

По возможности следует действовать на усмотрение врача и собрать полный анамнез пациента, включая прием сопутствующих лекарственных препаратов и добавок. Для оценки нежелательных явлений и выбора мер по их устранению можно руководствоваться следующим перечнем вопросов:

1. Какова степень тяжести нежелательного явления (легкая, умеренная, тяжелая)?
2. Насколько серьезным является нежелательное явление (может ли оно привести к гибели человека или создать угрозу для его жизни; к госпитализации или продлению срока госпитализации; к значительной и стойкой инвалидности; к врожденным порокам развития)?
3. Какие незамедлительные меры могут быть приняты (беседа с пациентом, лечение симптомов, приостановка/прекращение ПЛТ, необходимость вмешательства для предотвращения тяжелых исходов)?
4. Что стало причиной возникновения такого явления (связь с приемом препаратов, иные факторы)?
5. Как нежелательное явление повлияет на соблюдение режима лечения в дальнейшем (переносимость, возможность замены препарата и использования альтернативного режима)?
6. Какими должны быть следующие шаги (продолжение или возобновление лечения, смена препарата, последующее наблюдение и повторная оценка состояния пациента)?

Ключевой тезис. Национальным программам рекомендуется использовать коммуникационные технологии, включая СМС и видеозвонки, для своевременного уведомления о возникновении нежелательных явлений и обеспечения оперативных действий со стороны медработников. Рекомендуется создать механизм учета данных о возникновении нежелательных явлений и принимаемых мерах.

A. Изониазид и рифампицин *(64)*

- **Медикаментозный гепатит**
  - *Признаки, указывающие на необходимость прекращения приема препарата.* В первые недели лечения может наблюдаться временное бессимптомное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови. Подобная реакция не требует прерывания или пересмотра лечения за исключением случаев, когда она сопровождается отсутствием аппетита, недомоганием, рвотой или клинически подтвержденной желтухой. К клиническим признакам, которые являются основанием для беспокойства, относятся упорная рвота, изменения психического состояния и признаки кровотечения, так как все они свидетельствуют об угрозе острой печеночной недостаточности и требуют незамедлительного прекращения приема препарата.

  - *Меры, принимаемые при возникновении желтухи и других серьезных симптомов.* В случае возникновения желтухи или иных клинических проявлений, указывающих на острую печеночную недостаточность, следует прекратить прием всех препаратов до устранения желтухи или симптомов гепатита и возвращения печеночных ферментов к начальным значениям. Если измерить уровень печеночных ферментов не представляется возможным, то начинать ПЛТ следует не ранее чем через две недели после исчезновения проявлений желтухи. Необходимо также расследовать другие возможные причины гепатита.
  - *Возобновление приема.* После устранения гепатита допускается возобновление прежнего режима лечения – как постепенно, так и сразу в полном объеме («пробное возобновление применения препарата»). Однако, если гепатит протекал в тяжелой форме, представляющей угрозу для жизни, и никаких иных предпосылок для его возникновения (таких как потребление алкоголя или вирусная инфекция) не наблюдалось, может быть рекомендована смена режима лечения.
- **Кожные реакции**
  - *Зуд без сыпи или с небольшой сыпью.* Возможно симптоматическое лечение антигистаминными препаратами с продолжением ПЛТ.
  - *Зуд, сопровождающийся умеренной или обильной сыпью.* При возникновении обильной сыпи или признаков поражения слизистых оболочек, гипотензии или серьезного заболевания следует рассмотреть возможность назначения кортикостероидной терапии. Пациент должен принимать преднизолон перорально в дозировке 40–60 мг/сут до возникновения положительной динамики в ответ на лечение. В последующие дни доза препарата должна быть постепенно снижена с учетом его клинической эффективности. ПЛТ должно быть приостановлено до полного исчезновения нежелательной реакции. В случае возникновения начальной острой кожной реакции допускается увеличение полной дозы с использованием более низких начальных провокационных доз. При острой реакции препарат, который предположительно стал причиной таких проявлений, следует отменить и рассмотреть возможность назначения альтернативного режима лечения.
  - Лица с **пеллагрой**, вызванной приемом изониазида, могут полностью восстановить здоровье после отказа от изониазида и получения высоких доз никотинамида (форма витамина B3), однако при отсутствии лечения пеллагра может стать причиной тяжелого заболевания и смерти *(103)*. При пеллагре рекомендуется прием никотинамида в дозировке 300 мг/сут в течение трех-четырех недель. Витамин B3 в больших количествах содержится в тех же продуктах питания, что и витамин B6.
- **Периферическая нейропатия**
  - Для профилактики периферической нейропатии следует назначать витамин B6 (пиридоксин) в дозировке 10–25 мг/сут или комплекс витаминов группы B.
  - При подтверждении периферической нейропатии следует увеличить дозу пиридоксина до 100–200 мг/сут. См. также более подробную информацию о пиридоксине в **главе 5**.
- **Нарушение работы ЖКТ на фоне приема рифампицина (боли в животе, тошнота, рвота).** Если симптомы носят умеренный характер, то подобные реакции обычно проходят самостоятельно, и в этом случае достаточно лишь успокоить пациента. Если желудочно-кишечная непереносимость носит настолько тяжелый характер, что возникает риск перерыва в лечении, следует временно приостановить прием рифампицина (три-четыре дозы), использовать препараты, облегчающие симптомы (например, метоклопрамид в качестве противорвотного средства), или, в самом крайнем случае, давать рифампицин вместе с небольшим количеством пищи, чтобы сделать возможным дальнейший прием препарата. Хотя прием рифампицина с пищей несколько снижает уровень его абсорбции, этот вариант является более предпочтительным, чем полный отказ от лечения рифампицином.
- **Вялость**: успокоить пациента.
- **Окрашивание физиологических жидкостей (моча, слезы, семенная жидкость и пот) в красный или оранжевый цвет**: успокоить пациента.

B. Изониазид и рифапентин

Таблица 6.3. Принятие мер в связи с возможными нежелательными реакциями, возникающими на фоне режима лечения 3HP[9]

Нежелательные явления	Прекращение лечения и рассмотрение возможности его последующего возобновления с соблюдением мер предосторожности	Прекращение лечения и отказ от его возобновления
Гриппоподобный синдром (приступы лихорадки, озноб и недомогание, в некоторых случаях может сопровождаться головной болью, головокружением или болями в костях)	Если нежелательная реакция носит умеренный характер и не становится интенсивнее, терапия должна быть продолжена при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента	При возникновении симптомов умеренной и высокой интенсивности следует рассмотреть альтернативные варианты ПЛТ без использования рифамицина (например, 6H)
Повышение температуры тела на фоне приема препаратов как единственный симптом	Если температура тела остается ниже 39°C, лечение может быть возобновлено, однако при повторном повышении температуры его следует полностью прекратить	При температуре тела выше 39°C после предыдущего эпизода высокой температуры в связи с приемом препаратов
Упорная тошнота, частая рвота и/или регулярный неоформленный водянистый стул	• Прием противорвотных или противодиарейных препаратов • Допускается возобновление режима лечения 3HP с соблюдением мер предосторожности после устранения симптомов	При возникновении тошноты, рвоты или диареи, требующих интенсивной регидратации
Кожные реакции	• Диффузная сыпь (без везикул) • Диффузная сыпь с небольшим количеством везикул	При возникновении обширных тяжелых поражений / изъязвления слизистых оболочек / синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, следует проконсультироваться со специалистом и назначить стероиды
Иные реакции гиперчувствительности (гипотензия, острый бронхоспазм, конъюнктивит, тромбоцитопения)	Оценить клиническую тяжесть симптомов и в случае их серьезности рассмотреть возможность назначения альтернативных вариантов ПЛТ без использования рифамицина (6H)	

[9] Бóльшая часть нежелательных реакций на препараты, возникающих при режимах лечения HP, носят легкий характер, проходят самостоятельно и без каких-либо осложнений.

Нежелательные явления	Прекращение лечения и рассмотрение возможности его последующего возобновления с соблюдением мер предосторожности	Прекращение лечения и отказ от его возобновления
Гепатит (первые симптомы: слабость, усталость, потеря аппетита, упорная тошнота)	Аланинаминотрансфераза (АЛТ)/ аспартатаминотрансфераза (АСТ) превышает верхнюю границу нормы менее чем в пять раз при отсутствии симптомов	• АЛТ/АСТ в пять и более раз превышают верхнюю границу нормы при отсутствии симптомов • АЛТ/АСТ в три и более раз превышают верхнюю границу нормы при наличии симптомов
Психоз	Оценка психического состояния пациента, антипсихотическая терапия, пиридоксин	Связаны с приемом изониазида
Судороги	Приостановить прием изониазида до устранения судорог и выявить возможные причины судорог *(104)*	Связаны с приемом изониазида

Важно: рифамицины являются сильными индукторами ферментов, и возникновение любых побочных эффектов нужно оценивать и устранять с учетом возможных межлекарственных взаимодействий (см. более подробную информацию в настоящей главе).

C. Плановый мониторинг. Плановый мониторинг должен включать контроль переносимости и соблюдения режима лечения. При каждом взаимодействии с человеком, получающим ПЛТ, необходимо обращать внимание на следующие аспекты:

- признаки или симптомы заболевания ТБ (внезапное резкое проявление симптомов заболевания или постановка неверного диагноза в начале ПЛТ);
- беременность: необходимо прекратить лечение по режиму 3HP и рассмотреть альтернативный режим ПЛТ (например, КПФД, включающий в себя изониазид, витамин B6 и ко-тримоксазол);
- нежелательные явления: тип, начало и продолжительность, тяжесть;
- оценка соблюдения режима лечения и оказание необходимой поддержки: любые перерывы в лечении следует обсуждать с человеком, получающим ПЛТ, и его помощником в лечении; принимать меры для устранения факторов, препятствующих соблюдению режима лечения;
- иные заболевания, например малярия;
- соответствующий медицинский осмотр;
- проверка любых лекарственных препаратов (включая средства народной медицины), которые могут вступать во взаимодействие с ПЛТ;
- проведение ФПП в случае повышенного уровня печеночных ферментов, зафиксированного на начальном этапе или во время предыдущего визита, а также при регулярном употреблении алкоголя в анамнезе. При назначении ПЛИ беременным плановое проведение ФПП не требуется при условии отсутствия других факторов риска гепатотоксичности.

Ключевой тезис. Проведение ФПП перед началом ПЛТ не является обязательной плановой процедурой. Начальные и контрольные ФПП проводятся только в тех случаях, когда существует доказанный риск, например нарушения функций печени в анамнезе, цирроз печени или другие показания.

Национальным программам необходимо создать механизм для систематического учета любых нежелательных явлений, возникающих на фоне ПЛТ. Предполагаемые или подтвержденные нежелательные реакции на лекарственные препараты подлежат незамедлительному устранению и доведению до сведения национального управления по вопросам фармаконадзора в соответствии с местными нормативами. Для оценки наиболее распространенных видов нежелательных явлений и последующего внесения изменений в программу с целью минимизации случаев их возникновения важно проводить периодическую проверку медицинский карт.

Межлекарственные взаимодействия

Рифамицины и АРВ препараты

При одновременном приеме рифамицинов и АРВ препаратов воздействие любого из этих лекарственных средств на организм человека может меняться. Межлекарственное взаимодействие может приводить к усилению или ослаблению действия как одного, так и обоих препаратов, снижению их эффективности или возникновению нежелательных явлений. Рифамицины являются сильными индукторами метаболизма ферментов, включая ферменты семейства цитохрома P450, и потому могут влиять на действие препаратов, проходящих эти метаболические пути, ускоряя их вывод из организма. Рифампицин, в частности, является сильным индуктором цитохромов P450 (преимущественно, подсемейств 3A и 2C), P-гликопротеина (P-gp) и фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A. Точно так же рифапентин индуцирует ферменты P450, в первую очередь изоферменты CYP3A4, CYP2C8 и CYP2C9 *(105)*. Рифампицин и рифапентин являются одинаково сильными индукторами, тогда как у рифабутина индуцирующие свойства выражены менее ярко. Вследствие этого рифамицины ускоряют метаболизм многих дополняющих препаратов, включая некоторые АРВП. Одновременный прием этих АРВ препаратов и рифамицинов может снизить биодоступность АРВП и повысить риск неэффективности лечения ВИЧ-инфекции или риск возникновения устойчивости. К АРВ средствам, которые подвергаются наиболее серьезному воздействию в результате индукции изоферментов цитохрома P450, обусловленной приемом рифамицина, относятся все ингибиторы протеазы (PIs), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы переноса цепи интегразы (INSTI) (такие как долутегравир) и антагонисты хемокинового рецептора CCR5 (такие как маравирок). Рифамицины также взаимодействуют со многими другими препаратами, перечисленными в **таблице 6.4**. Таким образом, при одновременном приеме этих препаратов и рифамицина, входящего в какой-либо из режимов ПЛТ, необходимо провести тщательную клиническую оценку и либо отказаться от указанных режимов лечения, либо скорректировать дозировку других одновременно принимаемых препаратов *(106)*.

В целом следует с осторожностью назначать режимы лечения, содержащие рифампицин и рифапентин, у людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ. Такие режимы не подходят людям, живущим с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы или невирапин. При одновременном приеме рифампицина и эфавиренза коррекция дозы не требуется, однако при сочетании рифампицина и долутегравира дозировка последнего должна быть увеличена до 50 мг 2 раза/сут для взрослых *(107)*. Такая доза хорошо переносится и имеет эффективность, сопоставимую с эфавирензом по таким параметрам, как вирусная супрессия и восстановление уровня клеток CD4 *(108)*. Режим 3HP может быть назначен людям, получающим АРТ с использованием эфавиренза, без корректировки дозы *(109)*. Одновременный прием рифапентина и ралтегравира также хорошо переносится и является безопасным *(110)*.

Одновременный прием рифапентина и долутегравира

Доказано, что прием рифапентина один раз в неделю приводит к ослаблению действия долутегравира, однако, несмотря на это, уровень долутегравира в крови по-прежнему превышает целевые показатели концентрации, обеспечивающие вирусную супрессию у взрослых людей, принимающих оба препарата. Согласно результатам одного из исследований, снижение концентрации долутегравира в крови (даже на 75–80%), как правило, не является клинически значимым, так как даже доза, составляющая 10 мг долутегравира 1 раз/сут (в сочетании с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ)), обеспечивает высокий уровень вирусной супрессии в течение 96 недель, что по воздействию сопоставимо с режимом лечения, содержащим эфавиренз *(111)*. Таким образом, долутегравир можно назначать одновременно с приемом рифапентина 1 раз в неделю без какой-либо коррекции дозы.

Доказано, что одновременный прием этих препаратов в целом является безопасным. Результаты фаз I/II исследований, в ходе которых взрослые ЛЖВ с подавленной вирусной нагрузкой получали одновременно режим 3HP и долутегравир, показали, что такое лечение хорошо переносится и позволяет поддерживать вирусную супрессию. Никаких сведений о нежелательных явлениях третьей степени не поступало, и полученные выводы свидетельствуют о том, что необходимость корректировать дозу долутегравира для взрослых ЛЖВ, получающих АРТ на базе долутегравира, отсутствует *(112)*.

Однако в настоящее время нужны дополнительные исследования фармакокинетики одновременного приема препаратов режима 3HP и других препаратов, особенно таких как усиленные ингибиторы протеазы и тенофовира алафенамид, в том числе при лечении беременных женщин и детей. Сегодня ведутся исследования, в рамках которых оцениваются оптимальные уровни долутегравира при приеме рифапентина 1 раз/сут и необходимость корректировки дозы долутегравира при режиме лечения 1HP как для взрослых, так и для детей (ACTG 5372).

Варианты АРВ терапии, проводимой одновременно с ПЛТ на основе рифамицина

Внесение изменений в АРТ в целях адаптации к конкретному режиму ПЛТ требует крайней осторожности. Врач должен очень тщательно взвешивать все преимущества и риски таких корректив, поскольку частые изменения АРТ могут привести к потере вирусологической эффективности и допускаются только в крайнем случае, особенно если действующий режим АРТ обеспечивает подавление вирусной нагрузки у конкретного человека. Помимо этого, пересмотр АРТ с использованием эфавиренза не является оптимальным решением, если речь идет о регионах с высоким уровнем устойчивости к ННИОТ (включая многие регионы в Африке к югу от Сахары). В целом при принятии решения следует учитывать, что эффективность АРТ имеет большее значение, чем выбор режима ПЛТ. При обдумывании возможности пересмотра режима АРТ для сочетания с режимом ПЛТ, содержащим рифамицин, могут быть рассмотрены следующие варианты.

- Большинство НИОТ и ингибиторов слияния не вступают в существенные лекарственные взаимодействия с рифамицинами.
- Согласно имеющимся фармакокинетическим данным, рифапентин не вступает в существенные межлекарственные взаимодействия с эфавирензом (ННИОТ) *(113–115)* и ралтегравиром (INSTI) *(110)*.
- Каких-либо значимых фактов межлекарственных взаимодействий при одновременном приеме рифапентина и использовании режимов АРТ, содержащих такие препараты, как абакавир (ABC), эмтрицитабин (FTC), тенофовира дизопроксил фумарат (TDF), ламивудин (3TC) или зидовудин (AZT), отмечено не было. Режимы лечения, содержащие эфавиренз и ралтегравир и используемые в сочетании с ABC/3TC или TDF/FTC, являются совместимыми с 3HP.

Существенным исключением является тенофовира алафенамид, поскольку в качестве субстрата гликопротеина-P он может приводить к недопустимому снижению уровня действия препарата в результате взаимодействия с рифамицинами, например рифапентином. Таким образом, одновременный прием таких препаратов, как тенофовира алафенамид и рифапентин, не рекомендуется до появления новых данных, которые свидетельствовали бы о допустимости их одновременного использования *(116)*. Следует отметить, что при одновременном приеме тенофовира алафенамида и рифампицина достигается такой же внутриклеточный уровень тенофовира дифосфата (TDF-DP), как при приеме исключительно TDF, что указывает на допустимость такого сочетания препаратов, однако клинические данные пока остаются ограниченными *(117)*.

Изониазид

Доказано, что изониазид является ингибитором некоторых ферментов цитохрома P450. Одновременный прием изониазида и лекарственных препаратов, которые претерпевают биотрансформацию в ходе этих метаболических процессов, может снижать темпы выведения препаратов из организма и, как следствие, повышать их концентрацию / усиливать действие. Соответственно, дозировки препаратов, которые метаболизируются этими ферментами, могут потребовать коррекции в начале приема или при прекращении одновременного приема для поддержания оптимального терапевтического уровня препаратов в крови. Известно, что изониазид ингибирует метаболизм таких препаратов, как эфавиренз, противосудорожные препараты, бензодиазепины, галоперидол, кетоконазол, теофилин и варфарин. В настоящее время нет никаких данных о том, какое действие оказывают взаимоисключающие свойства рифампицина и изониазида на метаболизм этих препаратов, но индуцирующие свойства рифампицина, как правило, проявляются с большей силой. Схожие межлекарственные взаимодействия рифамицинов представлены в **таблице 6.4**.

Таблица 6.4. Наиболее распространенные межлекарственные взаимодействия изониазида и рифамицинов

Класс препаратов	Примеры	Изониазид ингибирует метаболизм и повышает уровень в крови	Рифамицины ускоряют метаболизм и снижают уровень в крови[10]
Антиаритмические препараты	Дизопирамид/ мексилетин/ хинидин/ токайнид		↓
Антибиотики	Хлорамфеникол/ кларитромицин/ дапсон/ доксициклин/ фторхинолоны		↓
Антикоагулянты	Варфарин	↑	↓
Противосудорожные препараты	Фенитоин	↑ (Фенитоин, карбамазепин, примидон, вальпроевая кислота)	↓

[10] *Для многих препаратов интенсивность взаимодействия зависит от суточной дозы рифамицинов в сравнении с дозой 1 раз/неделю (рифапентин).*

Класс препаратов	Примеры	Изониазид ингибирует метаболизм и повышает уровень в крови	Рифамицины ускоряют метаболизм и снижают уровень в крови[10]
Антидепрессанты	Амитриптилин/ нортриптилин	↑ Некоторые СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)	↓
Противомалярийные средства		↑ Галофантрин	↓ Хинин
Антипсихотические средства	Галоперидол	↑	↓
Противовирусные препараты		↑ Ритонавир (АРВП) ↑ Эфавиренз	↓ ИП, INSTI ↓ Невирапин с рифампицином
Противогрибковые препараты группы азолов	Флуконазол/ итраконазол/ кетоконазол	↑	↓
Барбитураты	Фенобарбитал		↓
Бензодиазепины	Диазепам	↑ Диазепам, триазолам	↓
Бета-блокаторы	Пропранолол		↓
Блокаторы кальциевых каналов	Дилтиазем/ нифедипин/ верапамил		↓
Сердечные гликозиды	Дигоксин		↓
Кортикостероиды	Преднизон		↓
Фибраты	Клофибрат		↓
Пероральные гипогликемические средства	Сульфонил-мочевина		↓
Гормональные противозачаточные средства / прогестины	Этинилэстрадиол/ левоноргестрел		↓ (Рифапентин)

Класс препаратов	Примеры	Изониазид ингибирует метаболизм и повышает уровень в крови	Рифамицины ускоряют метаболизм и снижают уровень в крови[10]
Иммуносупрессоры	Циклоспорин/ такролимус		↓
Метилксантины	Теофилин	↑	↓
Наркотические анальгетики	Метадон	↑ Левометадила ацетат	↓
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)	Силденафил		↓ (Рифапентин)
Тиреоидные препараты	Левотироксин		↓

Ключевые тезисы.

- Одновременный прием наиболее часто используемых АРВ препаратов и лекарственных средств для ПЛТ является безопасным, а в случае предполагаемого снижения эффективности АРВ препаратов по причине межлекарственного взаимодействия существуют альтернативные варианты.
- Следует с осторожностью назначать ПЛТ людям, которые уже получают лечение в связи с сопутствующими заболеваниями.
- Женщинам, получающим ПЛТ на основе рифамицина и принимающим пероральные противозачаточные средства, рекомендуется дополнительно использовать барьерные средства контрацепции во избежание нежелательной беременности.

ПЛТ на основе рифамицина и лечение малярии

Рифампицин и остальные рифамицины являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и снижают действие хинина у взрослых людей, получающих противомалярийные препараты, что ведет к пятикратному росту показателей рецидива *(64)*. Точно так же одновременный прием рифамицинов с мефлохином приводит к трехкратному снижению действия последнего. Схожее снижение степени воздействия наблюдалось при одновременном приеме рифампицина и артеметера, дигидроартемизинина и люмефантрина (9-, 6- и 3-х кратное снижение эффективности соответственно). В настоящее время не имеется достаточных фактических данных, которые свидетельствовали бы о необходимости пересмотра текущих рекомендаций относительно дозировок этих противомалярийных препаратов (мг/кг веса тела), и в связи с этим следует вести тщательный мониторинг по причине повышенного риска рецидива. До появления четких фактических данных относительно методов, позволяющих усилить действие противомалярийных препаратов, предлагается руководствоваться следующими рекомендациями.

- Если у человека была диагностирована малярия, а ПЛТ на основе рифамицина еще не начато, то необходимо в первую очередь сосредоточиться на лечении малярии.
- Если у человека, который уже получает ПЛТ на основе рифамицина, была диагностирована малярия, необходимо приступить к одновременному лечению малярии и вести клинический мониторинг в соответствии с национальными рекомендациями, чтобы обеспечить излечение от малярии. В настоящее время нет достаточных фактических данных, которые указывали бы на необходимость коррекции дозировок ПЛТ или КТА (комбинированная терапия с использованием артемизинина).
- Если у человека, который получает ПЛТ, произошел рецидив малярии, необходимо повторно провести лечение малярии в соответствии с национальными руководствами. Приостановление профилактического лечения ТБ требуется только в том случае, если новый режим лечения малярии также содержит препараты, которые вступают в доказанное взаимодействие с рифамицинами. После излечения от малярии ПЛТ может быть возобновлено.
- Если человек соответствует диагностическим критериям тяжелой малярии (помутнение сознания, низкий уровень глюкозы в крови, высокий билирубин/желтуха, кровотечение, анемия, почечная недостаточность и паразитемия >10%), то ПЛТ следует приостановить и экстренно приступить к лечению малярии в соответствии с национальными руководствами. Возобновление ПЛТ рекомендуется только после полного излечения от малярии.

Как долго продолжается защитное действие ПЛТ?

Долговременная защита от ТБ зависит как от силы нейтрализующего воздействия ПЛТ на туберкулезную инфекцию, так и от риска повторного инфицирования после завершения лечения. Ненадлежащее лечение туберкулезной инфекции по причине выбора недостаточно эффективного режима ПЛТ или несоблюдение режима лечения может привести к реактивации туберкулезной инфекции и ее последующему переходу в активную форму заболевания ТБ.

ЛЖВ подвержены повышенному риску реактивации туберкулезной инфекции и ее переходу в заболевание ТБ. В период до появления АРТ был проведен ряд исследований, согласно которым в странах с высоким бременем ТБ после завершения курса ПЛТ риск развития ТБ становился выше, тогда как в странах с низким/средним бременем ТБ профилактическое лечение, напротив, обеспечивало более долгосрочную защиту с точки зрения снижения уровня смертности и заболеваемости ТБ. Согласно последним исследованиям, которые проводились в период широкомасштабной доступности АРТ, даже в странах с высоким бременем ТБ профилактическое лечение обеспечивало такую же длительную защиту, как и в регионах с низким или средним бременем ТБ.

- В Кот-д'Ивуаре, где, по последним данным, заболеваемость ТБ составляет 159 человек на 100 000 населения, шестимесячный курс ПЛИ позволил значительно снизить уровень смертности среди ВИЧ-инфицированных людей, которые начали получать АРТ даже при высоком уровне клеток CD4, и защитное действие терапии сохранялось на период до шести лет *(118)*.
- В Бразилии (страна со средним уровнем распространенности ТБ) ПЛИ привело к значительному снижению риска развития ТБ у ВИЧ-инфицированных людей с положительными результатами ТКП. Проведение шестимесячного курса изониазида привело к снижению риска развития ТБ более чем на семь лет, что резко контрастирует с результатами исследований в странах Африки с высоким бременем ТБ, где заболеваемость ТБ росла сразу после завершения курса ПЛИ *(119, 120)*.
- Выводы, полученные по итогам последних исследований в Мьянме и Индонезии (страны с высоким бременем ТБ), подтверждают продолжительный характер защитного действия шестимесячного курса ПЛИ у людей, живущих с ВИЧ. В Мьянме у людей, завершивших полный курс ПЛИ, наблюдалось значительное снижение риска заболевания ТБ и смертности от ТБ на протяжении восьми лет после завершения терапии. В Индонезии защитное действие лечения сохранялось в течение более чем пяти лет *(121, 122)*.

- В ходе исследования BRIEF-TB (97% участников из стран с высоким бременем ТБ) уровень заболеваемости ТБ после завершения полного курса ПЛТ на основе либо изониазида и рифапентина в течение одного месяца, либо изониазида в течение девяти месяцев оставался стабильным на протяжении последующего трехлетнего контрольного периода после завершения исследования. Почти все ЛЖВ, принимавшие участие в этом исследовании, получали АРТ *(54)*. Среди людей из домашних очагов ТБ инфекции, которые получали ПЛТ в период до терапии ВИЧ, долгосрочное действие профилактического лечения изониазидом сохранялось даже в регионах с очень высоким бременем ТБ.
- В 1960-х годах Служба здравоохранения США профинансировала ряд исследований, цель которых заключалась в оценке эффективности ПЛИ. Объектом исследования стала большая группа жителей Аляски, подверженная риску развития ТБ вследствие недавнего или отдаленного контакта с больными ТБ легких *(123)*. В 1958 г. у 2% населения в этом регионе был выявлен ТБ, и последующая туберкулинодиагностика показала, что средний годовой уровень инфицирования ТБ в этом регионе составил около 8%. Эти показатели превышали все существовавшие до этого момента значения и опережали даже территории с самым высоким уровнем передачи инфекции, включая, например, шахты в ЮАР, где, по имеющимся оценкам, частота таких случаев в 2005 г. составила 4,2% *(124)*. Участники получали изониазид в дозировке 300 мг/сут (5 мг/кг для детей) или такую же дозу плацебо на протяжении одного года. Активное последующее наблюдение проводилось в течение двух лет после завершения лечения, а пассивный сбор данных – в течение следующих 10 лет. Последующие данные исследования, проведенного в 28 поселках и двух школах-интернатах на Аляске в 1958 г., показали, что защитный эффект изониазида сохранялся в течение 19 лет. *(125)*. Расчеты, согласно которым оптимальным является от шести до девяти месяцев профилактической терапии, были получены на основании данных последующего наблюдения в этом исследовании и исследования Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких, которые показали, что прием изониазида продолжительностью более девяти месяцев не приводил к повышению эффективности терапии *(69, 126)*.
- Результаты систематического обзора, опубликованного в 1999 г. *(127)*, подтверждают эффективность изониазида как средства профилактики туберкулеза почти у 60% представителей разных групп риска, включая людей из домашних очагов ТБ инфекции. На каждые 35 человек, контактировавших с ТБ в пределах домохозяйств и получивших положительный результат ТКП с последующим назначением изониазида для профилактического лечения продолжительностью шесть месяцев, в течение следующих пяти лет был предотвращен один случай заболевания ТБ.

Когда следует повторять или заново проводить ПЛТ?

В настоящее время фактические данные, которые свидетельствовали бы о пользе повторения курсов ПЛТ, отсутствуют. В связи с этим в руководстве ВОЗ по ПЛТ за 2020 г. не содержится четких рекомендаций о необходимости повторения курса ПЛТ. В то же время в регионах с высоким уровнем распространения ТБ (согласно определению местных властей) людям, живущим с ВИЧ, рекомендован прием изониазида на протяжении 36 месяцев (в качестве альтернативы пожизненной терапии) (см. рекомендацию ниже). Одним из приоритетных направлений исследований в таких условиях является проведение оценки необходимости повторных курсов с короткими режимами терапии, и, если они требуются, определение их периодичности.

Рекомендация ВОЗ

18. В условиях с высоким уровнем распространения ТБ взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, у которых имеются положительные или неизвестные результаты ТКП и, по всей вероятности, отсутствует активная форма ТБ, должны пройти как минимум 36-месячный курс профилактического лечения изониазидом (ПЛИ), независимо от того, получают ли они АРТ. ПЛИ следует назначать независимо от степени иммуносупрессии, наличия беременности или прохождения курса противотуберкулезной терапии в анамнезе, если речь идет об условиях с высоким уровнем распространения ТБ в соответствии с определением национальных властей.

В конце 2019 г. было завершено рандомизированное прагматическое исследование среди ЛЖВ Мозамбика, Эфиопии и ЮАР, получавших АРТ (WHIP3TB). В ходе этого исследования сравнивалась эффективность режима 3HP с однократным (N=1802) или двукратным проведением лечения (N=1808) в течение 14 месяцев и одного курса лечения по режиму 6H (N=404). Показатели завершения полного курса лечения по режиму 3HP были выше, чем при режиме 6H. В ходе последующего наблюдения в течение 24 месяцев после рандомизации были выявлены сопоставимые показатели заболеваемости ТБ, частоты новых случаев рифампицин-устойчивого ТБ и смертности у участников, получавших режим 3HP однократно или двукратно, из чего можно сделать вывод о том, что назначение режима 3HP людям, живущим с ВИЧ и получающим АРТ, в условиях с высоким уровнем распространения ТБ обеспечивает необходимый уровень защиты, а повторение данного курса на ежегодной основе не способствует дополнительному повышению его эффективности *(128)*. Для оценки долгосрочного действия этого режима лечения потребуется более длительное последующее наблюдение за состоянием участников исследования.

В то же время повторение курса ПЛТ может быть рекомендовано людям с положительным или отрицательным статусом ВИЧ, которые ранее прошли ПЛТ в полном объеме, но впоследствии имели тесные или семейные контакты с больными ТБ. Поскольку результаты существующих на сегодняшний день тестов (ТКП и IGRA) не меняются с положительных на отрицательные после завершения полного курса ПЛТ, они не могут быть использованы для выявления необходимости повторения курса лечения в ситуации нового контакта с ТБ инфекцией или повторного инфицирования. В связи с этим необходимо тщательно оценивать интенсивность воздействия и соотношение возможного вреда и пользы при принятии решения относительно необходимости повторения курса ПЛТ.

Повторение курса ПЛТ с самого начала может потребоваться в случае значительного перерыва в лечении. В **главах 5** (**таблица 5.3**) и **7** (**таблица 7.1**) представлен ряд пороговых значений, позволяющих установить факт потери пациента для последующего наблюдения в рамках разных режимов на основании критериев, которые применялись в ходе исследований. Это еще одна область, в которой наблюдается нехватка достоверных фактических данных относительно «простительности» перерыва в режиме лечения.

Приводит ли ПЛТ к развитию лекарственной устойчивости?

Одно из наиболее распространенных опасений по поводу широкомасштабного применения ПЛТ касается возможного риска развития лекарственной устойчивости. На сегодняшний день качественные фактические данные, которые подтверждали бы обоснованность таких опасений, отсутствуют *(58)*. Ни одно из многочисленных исследований не выявило научных данных, которые указывали бы на существенную связь между лекарственно-устойчивым ТБ

и применением изониазида или рифамицина в рамках ПЛТ *(129, 130)*. Подобные опасения фактически лишили бесчисленное множество людей возможности воспользоваться решением, потенциально спасающим жизни.

В большинстве случаев главной причиной лекарственной устойчивости становится ненадлежащее лечение заболевания ТБ. При соблюдении программами по борьбе с ТБ правил ПЛТ, в частности при назначении ПЛТ исключительно людям, у которых отсутствует заболевание ТБ, рост уровня лекарственной устойчивости становится весьма маловероятным. В организме людей с туберкулезной инфекцией присутствует лишь небольшое число бактерий, отличающихся низкой скоростью репликации, и риск того, что в результате ПЛТ произойдет селекция лекарственно-устойчивых штаммов, невелик *(129)*. Напротив, ПЛТ может снизить общее бремя заболевания ТБ и сократить число людей, которые рискуют получить ненадлежащее лечение ТБ, способное приводить к развитию и распространению МЛУ-ТБ.

Приступать к ПЛТ можно лишь после исключения заболевания ТБ. При этом требуется регулярное последующее наблюдение для обеспечения соблюдения режима ПЛТ и заблаговременного выявления симптомов ТБ в период терапии. Кроме того, необходимо укреплять эпиднадзор для выявления лекарственной устойчивости среди тех, у кого в течение или после завершения ПЛТ развился ТБ, подтвержденный микробиологическими методами.

Ключевой тезис. Общеизвестные опасения по поводу того, что широкомасштабное распространение ПЛТ будет способствовать росту лекарственной устойчивости, не подкреплены какими-либо достоверными фактическими данными и являются одними из тех факторов, которые ограничивают доступ уязвимых групп населения к мероприятиям, способным обеспечить защиту им и их сообществам от предотвратимого заболевания туберкулезом и смерти.

Устойчивость к изониазиду после ПЛИ

По итогам систематического обзора 13 исследований, которые были опубликованы за период с 1951 г. и включали в себя 18 095 участников, получавших ПЛИ, и 17 985 участников контрольных групп, не было выявлено никаких фактов, которые указывали бы на повышенный риск развития ТБ с устойчивостью к изониазиду после ПЛИ; стратификация по такому критерию, как ВИЧ, не привела к изменению этих результатов (129). Помимо этого, в группе Тибела (когортное исследование, проведенное в ЮАР) доля людей, заболевших лекарственно-устойчивым ТБ после получения ПЛИ, совсем незначительно отличалась от показателей, которые наблюдались в группах сравнения *(131)*.

Устойчивость к рифамицину после ПЛТ

По итогам анализа шести РКИ, в ходе которых сравнивались режимы ПЛТ на основе рифамицина и активный контроль или применение плацебо, было выявлено, что среди 6808 человек, получавших ПЛТ на основе рифамицина, доля случаев возникновения устойчивости к рифампицину составила 0,09%, тогда как для 7415 человек, получавших альтернативные режимы, этот показатель был равен 0,01% (ОР = 3,45, 95% ДИ = 0,72–16,56; P = 0,12) *(130)*. В трех из указанных исследований, где применялись интермиттирующие режимы ПЛТ на основе рифамицина, из 4673 человек были выявлены два случая устойчивости к рифампицину, тогда как среди 4427 участников контрольных групп был зарегистрирован лишь один такой случай (ОР = 3,89; 95% ДИ 0,44–34,56; P=0,22). В плацебо-контролируемых исследованиях случаи возникновения устойчивости к рифампицину у участников, которые получали режимы лечения на основе рифамицина, выявлены не были, тогда как среди групп, получавших плацебо, было отмечено несколько таких случаев (ОР 0,20, 95% ДИ = 0,02–1,66) *(130)*.

Полный курс ПЛТ обеспечивает наибольший терапевтический эффект. Правительствам и донорам следует поддерживать просветительскую работу среди пациентов и членов их семей и оказывать им помощь во время ПЛТ

Пришло время

инвестировать в развитие систем поддержки пациентов для обеспечения прохождения полного курса ПЛТ



Глава 7. Соблюдение режима профилактического лечения ТБ

Принятие решения относительно стратегий по поддержке соблюдения режима ПЛТ

Какими стратегиями должны руководствоваться национальные программы для обеспечения соблюдения назначенного режима лечения всеми пациентами, получающими ПЛТ?

Соблюдение режима лечения представляет собой сложную модель поведения и зависит от множества факторов, среди которых личная мотивация, убеждения в отношении здоровья, риски и преимущества лечения, сопутствующие заболевания, противоречащие потребности, которые могут быть связаны с неудобствами в приеме препаратов, семейное окружение, сложность режима лечения, токсичность лекарственных препаратов или отсутствие доверительных отношений с медработником *(58)*. Эффективные стратегии по поддержке соблюдения режима ПЛТ, учитывающие интересы людей, могут включать нижеследующие компоненты.

- Гарантии **конфиденциальности** при получении согласия на прохождение полного курса лечения перед началом ПЛТ.
- Проведение разъяснительной работы, нацеленной на обеспечение **хорошего понимания** существующих вариантов режимов ПЛТ и продолжительности лечения, необходимого для обеспечения максимальной защиты. Предоставление людям информационных материалов, составленных на их родном языке с учетом уровня грамотности. Привлечение **членов семьи и помощников в лечении** к санитарному просвещению (по возможности). Дети часто проводят время не только у себя дома, но и у родственников, а также в медицинских учреждениях, поэтому полезным может быть подключение к этим мероприятиям дополнительных участников из медучреждений и людей, осуществляющих уход за этим детьми.
- **Предоставление людям дополнительных разъяснений и уточнений** при каждом контакте во время лечения.
- Предоставление четкой информации относительно **нежелательных реакций на лекарственные препараты («побочных эффектов») и проявлений, указывающих на необходимость прекратить лечение** и связаться с медработником.
- Приглашение задавать уточняющие **вопросы**, на которые следует давать четкие и простые ответы; предоставление номера телефона, по которому можно звонить, чтобы задавать другие возникающие вопросы или консультироваться с компетентным медработником.
- Составление персонального **плана соблюдения режима лечения** при поддержке члена семьи, лица, осуществляющего уход, или медработника в соответствии с предлагаемым режимом (**вставка 7.1**).

Мероприятия, направленные на обеспечение соблюдения и прохождения полного курса лечения, должны быть приведены в соответствие с конкретными потребностями групп риска и особенностями местных условий. Следует отметить, что защитный эффект, который обеспечивается тем или иным курсом ПЛТ, зависит от степени соблюдения режима лечения. В то же время опасения по поводу невозможности целиком и полностью придерживаться

режима лечения не должны становиться препятствием для проведения ПЛТ. В руководстве ВОЗ по лечению лекарственно-чувствительного ТБ за 2017 г. предлагается ряд вмешательств для поддержки приверженности лечению, которые могут быть использованы и в контексте ПЛТ, в том числе цифровые технологии *(74)*. Вспомогательные меры, направленные на повышение приверженности лечению, также представлены в сборнике примеров передового опыта в области лечения ТБ, подготовленном Международным союзом борьбы с туберкулезом и болезнями легких *(132)*. Результаты систематического обзора, который проводился при подготовке предыдущего руководства ВОЗ по ПЛТ, не позволили сделать какие-либо четкие выводы относительно того, способно ли контролируемое лечение повысить уровень приверженности лечению и показатели прохождения полного курса терапии по сравнению с самостоятельным приемом препаратов *(49)*.

Аргументы в пользу приверженности лечению и прохождения полного курса

Получение согласия на ПЛТ от людей из группы риска нередко зависит от той информации, которую они получают от консультантов, медсестер, врачей и других медработников. Для того чтобы люди могли понять всю важность ПЛТ, они должны получать следующие пояснения.

- ПЛТ может предупредить возникновение заболевания ТБ в дальнейшем. Заболевание ТБ может привести к продолжительным и тяжелым нарушениям здоровья, вызвать необратимые повреждения внутренних органов, а при отсутствии лечения стать причиной преждевременной смерти.
- ПЛТ как фактор снижения риска заболевания ТБ особенно важно для:
  - людей, недавно инфицированных ТБ, контактировавших с больными ТБ, особенно если это дети младше пяти лет;
  - люди, живущие с ВИЧ или имеющие другие заболевания, которые приводят к ослаблению иммунитета;
  - люди, принимающие препараты, которые могут ослаблять их иммунитет, например стероиды или препараты, подавляющие активность фактора некроза опухолей.

- ВОЗ в настоящее время рекомендует профилактическое лечение новыми препаратами, которые сокращают продолжительность курса до трех месяцев или меньше, в то время как для лечения туберкулеза требуется не менее шести месяцев, начиная с приема четырех лекарственных средств.

Медработники также должны предупреждать о рисках, связанных с ПЛТ, и вероятности их возникновения (**глава 6**). Люди, получающие ПЛТ, должны помнить о том, что:

- окрашивание мочи и других физиологических жидкостей в красный цвет при получении режимов 3HR/3HP/1HP/4R является нормальной реакцией на лечение рифамицином и не представляет угрозы;
- к наиболее распространенным нежелательным реакциям на лекарственные препараты относятся нарушения в работе ЖКТ, гриппоподобные симптомы, поражение печени (гепатотоксичность) и сыпь. Люди, получающие ПЛТ, должны быть информированы о возможности таких реакций, как:
  - первые признаки гепатотоксичности, например слабость, усталость, потеря аппетита, постоянная тошнота. При своевременном обнаружении гепатотоксичность является обратимой и не влечет за собой стойких осложнений. К поздним признакам гепатотоксичности относятся болезненные ощущения в области печени, увеличение печени (гепатомегалия) и желтуха;
  - возникновение гриппоподобных и иных острых симптомов вскоре после приема дозы рифапентина в рамках ПЛТ (как правило, после третьей по счету дозы), а также сыпи, болей или онемения в руках и ногах.

Если человек, получающий ПЛТ, наблюдает у себя любой из вышеперечисленных симптомов или изменения в состоянии здоровья, ему следует связаться с медработником для получения консультаций и продолжить профилактическое лечение только в том случае, если ему это будет рекомендовано.

Люди, получающие ПЛТ, должны понимать, что:

- **В период ПЛТ возможно развитие заболевания ТБ**
  - Несмотря на то что перед началом ПЛТ обычно проводится скрининг на наличие симптомов для исключения заболевания ТБ, людям, получающим ПЛТ, следует сохранять бдительность, так как переход туберкулезной инфекции в активную форму заболевания возможен и во время терапии.
  - При возникновении таких симптомов, как кашель, необъяснимая потеря массы тела, повышение температуры тела и ночные поты, человек должен незамедлительно уведомить об этом медработника и пройти тест на ТБ. Такие неспецифические признаки у детей, как отставание в росте и развитии, снижение активности и желания играть, а также плохой аппетит, требуют тщательного мониторинга, поскольку они могут быть ранними проявлениями заболевания ТБ.

- **В период ПЛТ возможно наступление беременности**
  - Женщины детородного возраста должны получить рекомендации относительно использования барьерных средств контрацепции во время ПЛТ.
  - Данные, которые свидетельствовали бы о безопасности назначения беременным женщинам режимов, содержащих рифапентин, в настоящее время отсутствуют. В случае наступления беременности в период лечения по режимам 3HP или 1HP рекомендуется пересмотреть режим в пользу терапии изониазидом с ежедневным приемом препарата в течение шести месяцев.
  - Трехкомпонентный комбинированный режим, в состав которого входит ко-тримоксазол, изониазид и B6, можно использовать в рамках ПЛТ у беременных и кормящих ВИЧ-положительных женщин одновременно с оказанием поддерживающей медицинской помощи и проведением мониторинга.

Факторы, которые могут препятствовать соблюдению режима лечения

Соблюдение рекомендованного режима лечения зависит от множества факторов. В случае несоблюдения режима лечения очень важно выявить такие факторы и как можно скорее принять ответные меры. Взрослые люди могут испытывать трудности с соблюдением режима ПЛТ по следующим причинам:

- несовпадение часов работы клиники и свободного времени человека на лечении;
- конфликт приоритетов, к которым могут относиться работа, учеба в школе, уход за детьми или пожилыми родственниками;
- долгое время ожидания в клинике;
- издержки, связанные с посещением клиники (транспортные расходы, временны́е затраты, потеря работы);
- неверная или недостаточная информация о таких вопросах, как:
  - туберкулезная инфекция;
  - режим лечения;
  - заболевание ТБ;
- реальные или предполагаемые проявления стигматизации в связи с инфекцией, заболеванием и лечением ТБ;
- убеждения и практики, касающиеся здоровья;

- убежденность в том, что ПЛТ лишь осложняет жизнь и не приносит особой пользы;
- проблемы, связанные с лечением:
  - сопутствующие заболевания;
  - одновременный прием других препаратов (средств как традиционной, так и нетрадиционной медицины) или пищевых добавок, которые могут негативно отразиться на соблюдении режима лечения или на эффективности ПЛТ;
  - нежелательные реакции, обусловленные как препаратами, так и реакциями на препараты в прошлом;
  - употребление алкоголя в период приема препаратов;
  - проблемы с запоминанием необходимости принимать суточную или еженедельную дозу препарата;
  - отправление религиозных обрядов, например соблюдение поста.

Стратегии, призванные повысить уровень соблюдения режима и прохождения полного курса лечения

Чтобы повысить вероятность соблюдения режима и прохождения полного курса лечения, во время консультирования перед началом ПЛТ необходимо:

- выяснить и оценить уровень осведомленности человека о ТБ и ПЛТ, постараться заручиться поддержкой со стороны членов семьи или товарища, оказавшегося в схожей ситуации («товарищ по лечению»);
- разъяснить важность приема препаратов в соответствии с конкретным графиком, в определенное время суток ежедневно или каждую неделю (3HP). Точное время приема препарата особого значения не имеет, но людям обычно легче запомнить определенный час, в который им надо принять лекарство;
- разъяснить важность прохождения полного курса лечения для обеспечения наилучшей защиты от ТБ;
- обратить особое внимание на то, что в случае возникновения любых, даже небольших нежелательных реакций на препараты необходимо уведомить об этом медработника и обратиться к нему за помощью. В большинстве случаев обычно достаточно симптоматического лечения и прекращения или откладывания ПЛТ не требуется;
- напомнить о необходимости принимать все препараты разом и за один прием, а не растягивать дозу на несколько часов или дней. Раздельный прием таблеток допустим в том случае, если вся доза может быть получена в течение 30 минут;
- использовать напоминания о необходимости регулярного приема препаратов, например в соответствии с ежедневным или еженедельным графиком:
  - использование мобильных телефонов для напоминаний: двусторонние СМС и голосовые звонки могут повысить качество взаимодействия с помощниками в лечении, например на тему возможного токсического воздействия препаратов;
  - прием препарата с едой или каждый вечер перед сном (ежедневный режим) или накануне/после воскресной/субботней/пятничной молитвы (еженедельный режим);
  - крайне осторожное использование программы теле- или радиопередач в качестве напоминания о приеме дозы препарата, поскольку такая передача может быть отменена, перенесена на другое время или недоступна для просмотра/прослушивания из-за перебоев с электричеством.

Варианты, которые можно использовать в поддержку соблюдения режима лечения

- Согласование мероприятий по проведению ПЛТ и последующему наблюдению с другими услугами в связи с ТБ/ВИЧ/иными состояниями, предоставляемыми в это же время, включая модели ДОУ и мотивационное консультирование со стороны опытных медработников.
- Выбор наиболее подходящего помощника в лечении, которым может быть, например, член семьи, сосед или коллега.
- Регистрация дополнительных сведений о человеке, получающем ПЛТ, включая номера домашнего, рабочего и мобильного телефонов, адрес электронной почты, имена и контактные данные близких друзей или родственников, проживающих в том же городе или той же стране (при наличии четких гарантий соблюдения конфиденциальности со стороны медработников). Помощник в лечении должен получить подробные консультации по вопросам оказания необходимой помощи и поддерживающей курации.
- Составление графика личных встреч с людьми, которые прервали лечение или часто не приходят за новым запасом препаратов. В случае невозможности личных встреч для поддержки соблюдения режима лечения можно использовать цифровые технологии, такие как электронные медицинские приборы для контроля за приемом препаратов (таблетницы с SIM-картами) и видеосопровождение лечения.
- Стимулы, призванные побудить или мотивировать людей к лечению, в зависимости от их приемлемости для конкретной страны и наличия необходимых средств (например, оплата телевидения/купоны на товары продуктовых магазинов/продуктовые пайки или пищевые добавки). Несмотря на популярность таких мер, четкие данные, подтверждающие их влияние на более тщательное соблюдение режима лечения, на сегодняшний день отсутствуют *(133)*.
- Использование таких побуждающих факторов, как компенсация транспортных расходов и затрат на телефонные переговоры, для облегчения соблюдения графика визитов (исходя из приемлемости таких способов для конкретной страны и наличия необходимых кадровых и финансовых ресурсов).
- Составление **плана соблюдения режима лечения** совместно с человеком, получающим ПЛТ, и его последующее обсуждение в ходе каждого визита. Подобный план может включать в себя следующие сведения:
  - причины, мотивирующие человека избегать заболевания ТБ;
  - изучение распорядка дня человека, получающего профилактическое лечение, и членов его семьи для выбора оптимального времени для приема препаратов;
  - прием препаратов с пищей в целях сокращения случаев тошноты и рвоты (или вечером, через три-четыре часа после ужина).

Особые рекомендации по соблюдению режима лечения у детей

Младенцы и дети младшего возраста нуждаются в помощи взрослых для приема препаратов, и сложности, с которыми сталкиваются взрослые, ухаживающие за детьми, могут привести к пропуску доз препарата у детей. Вышеперечисленные аспекты могут касаться людей, которые обеспечивают уход за младенцами или детьми младшего возраста, получающими профилактическое лечение.

Факторы, препятствующие соблюдению режима ПЛТ у детей

- Отсутствие лекарственных форм, удобных для применения у маленьких детей, осложняет процесс приема препаратов и повышает риск того, что ребенок откажется глотать измельченные таблетки.

- Недостаточно четкое понимание важности ПЛТ со стороны людей, обеспечивающих уход за детьми. Важнейшим условием соблюдения режима лечения ребенком является готовность его родителя/опекуна и медработника прилагать все необходимые усилия для обеспечения успешного завершения полного курса ПЛТ.
- Семейные факторы:
  - отсутствие членов семьи, способных обеспечивать необходимый уход. Учитывая, что маленькие дети могут проводить часть времени в домах у других членов семьи, может потребоваться помощь нескольких лиц, обеспечивающих уход (бабушки и дедушки, семья отца);
  - отсутствие необходимых знаний у людей, обеспечивающих уход за детьми;
  - возраст и этап развития, по достижении которых дети могут самостоятельно отвечать за прием препаратов при условии надзора со стороны взрослого;
  - изменения в распорядке дня семьи или ребенка (например, школьные каникулы), которые нарушают график приема препаратов.

Стратегии поддержки и обеспечения наилучшего соблюдения режима лечения у детей

- Максимально подробно и убедительно разъясняйте людям, обеспечивающим уход за детьми, и самим детям важность получения полного курса лечения.
- При использовании диспергируемых КПФД в лекарственной форме, удобной для применения у детей, убедитесь в том, что медработники способны дать людям, обеспечивающим уход за детьми, четкие разъяснения и инструкции относительно правил растворения таких КПФД в воде.
- Составьте расписание посещений для пополнения запасов лекарственных препаратов с учетом графика и потребностей того, кто получает лечение.
- Составьте перечень факторов риска, которые снижают качество соблюдения режима лечения, и постарайтесь их устранить; среди таких факторов отмечают дальнее расстояние/необходимость пользоваться транспортом, сиротство детей (особенно в случае смерти матери), нежелательные реакции на лекарственные препараты в прошлом, плохое самочувствие основного опекуна.
- Проводите разъяснительную работу среди подростков напрямую (особенно подростков, живущих с ВИЧ) и оказывайте им непосредственную поддержку в вопросах соблюдения режима лечения.
- Если маленькие дети отказываются принимать препарат:
  - нужно заменить пищу, с которой ребенок получает лекарство, выбрав такой продукт питания, который лучше маскирует вкус препарата, или добавлять измельченный препарат к твердой пище, которую можно легко проглотить, вместо того, чтобы размешивать его в воде;
  - предложите ребенку что-то вкусное в качестве поощрения за прием полной дозы препарата;
  - если в течение 30 минут после приема дозы препарата у ребенка происходит приступ рвоты, нужно, чтобы он получил новую дозу лекарства. Это означает необходимость выдавать семьям запас дополнительных доз препарата ежемесячно (программам следует рассчитать примерный объем таких потерь и учесть их в планах закупок).

- Подготовьте **план соблюдения режима лечения** вместе с человеком, обеспечивающим уход за ребенком, и попросите его поделиться этим планом с остальными родственниками/опекунами.
- Обсуждайте план соблюдения режима лечения при каждой встрече с медработником (особенно в случае появления нового человека, обеспечивающего уход).

- Проверяйте уровень информированности и выясняйте сложности, которые возникают при соблюдении режима лечения, при каждом визите. Примерный перечень вопросов, которые следует задавать, приведен ниже.
  - Кто обеспечивает основной уход за ребенком (родитель, бабушка или дедушка, дядя или тетя, другой ребенок)?
  - Бывают ли ситуации, когда ребенок ночует в доме у кого-то из родственников?
  - Проинформирован ли человек, обеспечивающий уход за ребенком, о том, что прием препарата осуществляется на ежедневной основе (изониазид, 3HR) или раз в неделю (3HP) на протяжении трех месяцев?
  - Проинформирован ли человек, обеспечивающий уход за ребенком, о размере дозы/количестве таблеток, рассчитанных на один прием?
  - Получил ли человек, обеспечивающий уход за ребенком, консультации в отношении таких вопросов, как важность соблюдения режима лечения, нежелательные реакции на препараты, ситуации, в которых следует обращаться за помощью к медработнику, и порядок действий в том случае, если у ребенка происходит приступ рвоты после приема препарата (повторный прием дозы)?

Вставка 7.1. Пример плана соблюдения режима лечения

- Проверка уровня информированности о ТБ среди людей, получающих ПЛТ или их опекунов.
  - Расспросить людей о том, что́ им известно о туберкулезной инфекции, туберкулезе и ПЛТ.
  - Предоставить информацию, которая позволит людям пересмотреть ошибочные убеждения или неверные представления о ТБ (в случае необходимости).
- Выяснение мотивов, побуждающих людей начать ПЛТ.
  - Узнать, что мотивирует человека оставаться здоровым?
  - Выяснить, согласен ли человек начать ПЛТ, и если нет, то провести с ним соответствующую разъяснительную работу.
  - Как они относятся к тому, что об их статусе узнают другие люди?
  - Готовы ли они рассказать о своем лечении другим? Если да, то кому?
- Обсуждение вопросов, связанных с приемом лекарственных препаратов.
  - Обсудить роль ПЛТ и предполагаемый график лечения (ежедневный/еженедельный прием препарата, в течение 30 минут).
  - Разъяснить возможные нежелательные реакции на препараты и действия, которые следует предпринять в случае их возникновения.
  - Обсудить одновременный прием средств традиционной и нетрадиционной медицины, которые могут вступать во взаимодействие с ПЛТ.
  - Дети, которые находятся на попечении:
    - разъяснить действия в случае возникновения приступа рвоты после приема препарата и указать время повторного приема дозы в рамках ПЛТ; выдать семьям дополнительные дозы препаратов или просить их заблаговременно сообщать о подобных приступах рвоты;
    - рассказать о продуктах питания, которые можно использовать для маскировки вкуса измельченного препарата;
    - обсудить первые признаки гепатотоксичности у детей.
- Обсуждение образа жизни человека на лечении и предоставление рекомендаций по таким вопросам, как:
  - выбор времени суток или дня недели (3HP) для приема препарата;
  - стандартный график приема препарата – перед сном, с едой, каждое воскресенье (для еженедельных режимов лечения);
  - стратегии напоминания о приеме лекарств, например будильник в мобильном телефоне, ежедневное/еженедельное расписание или ритуал;
  - ограничение употребления алкоголя.
- Планирование ПЛТ для всей семьи.
  - Для людей из домашних очагов ТБ инфекции – спланировать режим лечения для всей семьи, а также составить план по поддержке соблюдения режима лечения.
  - В каждой семье – обсудить подход к организации хранения и приема лекарств для каждого члена домохозяйства в случае использования таблетницы с препаратами.
- Согласование вариантов поддержки ПЛТ.
  - Выяснить, какой режим поддержки является наиболее предпочтительным для сохранения связи с медработником: телефонный звонок, посещение на дому, визит в клинику, цифровые технологии по поддержке соблюдения режима лечения.
  - Выяснить, каким будет предпочтительный способ связи в том случае, если был пропущен прием дозы ПЛТ: мобильная связь, посещение на дому, взаимодействие с членом семьи или «товарища» по ПЛТ.

Вставка 7.1. Пример плана соблюдения режима лечения (продолжение)

  - Оценить необходимость компенсации расходов, связанных с регулярными поездками для получения препаратов.
  - Предоставить данные контактных лиц, с которыми следует связаться в случае возникновения нежелательных явлений во время ПЛТ.
  - Оценить и выявить связь с другими потребностями человека на ПЛТ, включая нутриционную поддержку и другие программы социальной помощи, действующие в стране.

- Текущая поддержка.
  - Убедить людей в том, что благодаря политике открытых дверей они в любой момент могут вернуться и обратиться за помощью, если пропустили прием препарата в рамках ПЛТ или столкнулись с любыми другими проблемами при продолжении терапии.

Процедуры, направленные на удержание в системе медико-санитарной помощи людей, получающих ПЛТ

Люди, получающие ПЛТ, должны встречаться с медработниками регулярно в соответствии с установленным графиком и особенностями конкретной страны (раз в две недели, раз в месяц, раз в три месяца). В ходе таких встреч, которые могут проходить в клинике, на уровне местного сообщества или на дому, медработник выдает комплект препаратов, оценивает прогресс в лечении и вносит обновленные данные в медицинскую карту. Каждое подобное взаимодействие дает возможность для:

- обсуждения режима лечения и стратегий, которые используются для соблюдения его требований, демонстрации заинтересованности и готовности медработника оказывать необходимую помощь для продолжения лечения, выяснения числа пропущенных ежедневных/еженедельных доз и мер, которые позволили бы избежать таких пропусков в будущем;
- консультирования на тему соблюдения режима лечения, в том числе:
  - обсуждение любых возможных ограничивающих факторов и совместная выработка решений;
  - использование методик мотивационного консультирования для обеспечения более тщательного соблюдения режима лечения *(134)* (Какие чувства вы испытываете, когда пропускаете прием дозы препарата? Что вы готовы предпринять, чтобы исправить ситуацию?);
- проверки использованных блистеров с таблетками и подсчета оставшихся таблеток на предмет соответствия их количества норме для указанного периода времени;
- опроса о возможном появлении нежелательных явлений и симптомов ТБ;
- проверки контактных данных из медкарты, включая действующий номер мобильного телефона самого человека на ПЛТ и номер телефона ближайшего контактного лица;
- обновления данных системы мониторинга и учета пропущенных визитов, чтобы в течение недели после даты такого несостоявшегося визита связаться с пациентом и:
  - задать вопросы о возникновении возможных нежелательных явлений, симптомов ТБ, беременности;
  - узнать о наличии необходимого запаса лекарственных препаратов;
  - назначить следующий визит в клинику в ближайшее возможное время.

Меры, принимаемые при пропуске доз препарата

Таблица 7.1. Меры, принимаемые в случае перерывов в профилактическом лечении ТБ[11]

Режим ПЛТ	Продолжительность перерыва в лечении	Следующие шаги	Предлагаемый порядок действий
3HR, 4R, 6H	Менее двух недель	Возобновить профилактическое лечение сразу после возвращения пациента к режиму и добавить число дней по количеству пропущенных доз для обеспечения полного срока лечения. Не менять дату запланированного последующего визита, но перенести последний визит на то количество дополнительных дней лечения, которое требуется для компенсации пропущенных доз (например если ребенок, получающий режим 3HR, пропустил три дня лечения, общий срок профилактического лечения должен составить 3 месяца + 3 дня с даты начала).	Устранение причин такого перерыва. Проведение разъяснительной работы с человеком, получающим ПЛТ, и его опекуном относительно важности соблюдения режима профилактического лечения. Обсуждение и согласование с человеком, получающим ПЛТ, и его опекуном оптимальных решений для более тщательного соблюдения режима лечения.
	Более двух недель	Если перерыв в лечении произошел после приема более 80% доз, предусмотренных режимом, никаких дополнительных мер не требуется. Необходимо продолжить и завершить оставшееся лечение в соответствии с первоначальным планом. Если принято менее 80% доз, предусмотренных режимом лечения, а возможность завершения курса лечения в допустимые сроки сохраняется, то есть при стандартном сроке терапии + 33% дополнительного времени, никаких дополнительных мер не требуется. Необходимо продолжить и завершить оставшееся лечение в соответствии с первоначальным планом. Если принято менее 80% доз, предусмотренных режимом лечения, и возможность для завершения курса лечения в допустимые сроки отсутствует, следует рассмотреть вариант возобновления курса ПЛТ с самого начала.	

[11] См. также таблицу 5.3, в которой приведены допустимые пороговые значения для продления режимов лечения в случае пропуска нескольких доз подряд или в произвольной последовательности.

Режим ПЛТ	Продолжительность перерыва в лечении	Следующие шаги	Предлагаемый порядок действий
3HP	Пропуск одной дозы при еженедельном графике приема	Если человек вспоминает о пропущенной дозе препарата в течение следующих двух дней, то он может принять ее незамедлительно. Лечение может быть продолжено в соответствии с первоначальным планом (то есть прием оставшихся доз осуществляется по тому же графику). Если человек вспоминает о пропущенной дозе препарата позже, чем в течение следующих двух дней, то он может принять ее незамедлительно и скорректировать график еженедельного приема препарата начиная с дня, когда была принята пропущенная доза, и до окончания лечения. Это позволит избежать ситуации, когда интервал между приемом двух еженедельных доз составляет менее четырех дней.	
	Пропуск более одной дозы при еженедельном графике приема в рамках 3HP	Если человек пропустил от одной до трех еженедельных доз, то лечение продолжается до тех пор, пока не будут приняты все 12 доз, а срок лечения увеличивается не более чем до 16 недель. Если человек пропустил четыре и более еженедельных доз, следует рассмотреть возможность возобновления полного курса ПЛТ с самого начала. Если соблюдение еженедельного графика приема не представляется возможным, рекомендуется прекратить лечение по режиму 3HP и рассмотреть альтернативный вариант (с ежедневным приемом препарата).	
1HP	Менее одной недели	Если человек принял более 80% доз, предусмотренных режимом *(23)*, никаких дополнительных мер не требуется, достаточно лишь полностью принять все оставшиеся дозы. Если человек принял менее 80% доз, предусмотренных режимом *(23)*, следует возобновить профилактическое лечение сразу же по возвращении к режиму и добавить число пропущенных доз к общему сроку лечения, чтобы полный курс терапии был завершен не позднее чем в течение шести недель.	
	Более одной недели	Если человек пропустил более семи доз подряд, следует рассмотреть возможность возобновления полного курса 1HP с самого начала. Если человек пропустил более семи не следующих подряд доз, профилактическое лечение нужно возобновить сразу после возвращения к режиму и добавить число пропущенных доз к общему сроку лечения, чтобы полный курс терапии был завершен не позднее чем в течение восьми недель. Если соблюдение режима 1HP не представляется возможным, рекомендуется его прекратить и рассмотреть альтернативный вариант с ежедневным приемом препарата или режим 3HP.	

Правительства и доноры должны поддерживать механизмы систематического мониторинга и оценки программного ведения ПЛТ и предоставлять стратегическую информацию

Пришло время

вкладывать средства в развитие цифровых инструментов учета и отчетности об услугах ПЛТ



Глава 8. Мониторинг и оценка

Принятие решения относительно минимального объема данных для ведения планового учета и отчетности

- Какие данные в плановом порядке подлежат сбору и включению в национальную отчетность в рамках программного лечения?
- Какой минимальный объем данных требуется для мониторинга ведения отдельных случаев и реализации протокола ПЛТ?
- Какие методы и инструменты позволяют упросить сбор данных и представление отчетности?

Мониторинг и оценка очень важны с точки зрения оказания медицинской помощи и анализа эффективности национальных программ и глобальных мер реагирования (**рис. 8.1**). Благодаря точному учету программных данных и достоверной отчетности руководители получают представление о непосредственных промежуточных и итоговых результатах программных услуг и об эффективности использования ресурсов, выделяемых на нужды программы, в целом. Надлежащая оценка качества услуг, своевременное проведение ключевых мероприятий и получение ожидаемых результатов дают все основания рассчитывать на выполнение общих поставленных целей. При эффективном проведении мониторинга и оценки медработники и руководители программ будут получать информацию о численности людей, контактировавших с больными ТБ в пределах домохозяйств, о доле тех, кто прошел надлежащий медицинский осмотр, а также о численности клиентов клиники АРТ, которым было предложено ПЛТ, числе согласившихся на профилактическое лечение и доле тех, кто прошел полный курс ПЛТ до конца.

Рис. 8.1. Использование данных о показателях здоровья на разных уровнях системы здравоохранения



Мониторинг программного внедрения ПЛТ

Поскольку целый ряд мероприятий, предусмотренных в ПВ ПЛТ, включая расследование контактов и профилактическое лечение туберкулеза у ЛЖВ, пересекается со скринингом на заболевание ТБ и нацелен на схожие группы риска, необходимо согласовать меры мониторинга и оценки таким образом, чтобы обеспечивать максимальный синергетический эффект и минимизировать дублирование функций. При этом важно обеспечивать систематическое выявление всех лиц, подверженных наибольшему риску развития ТБ, и после исключения заболевания ТБ предлагать им ПЛТ в целях улучшения их состояния здоровья и снижения бремени ТБ в масштабах местных сообществ (некоторые принципы оценки числа людей, нуждающихся в ПЛТ, приведены во **вставке 8.1**). Для программного внедрения и широкомасштабного распространения ПЛТ необходимо укреплять каждый из элементов в каскаде оказания медицинской помощи, начиная с выявления целевой группы до предоставления и продолжения ПЛТ (**рис. 8.2**).

Рис. 8.2. Ключевые показатели, которые подлежат мониторингу на разных этапах реализации протокола ПЛТ



 # общее число

** Если рентгенография органов грудной клетки, IGRA или ТКП не используются на практике, это значение не будет подкреплено клиническими данными о заболевании ТБ; при наличии возможности проведения исследований рентгенографии органов грудной клетки, IGRA или ТКП это значение не будет подкреплено клиническими и рентгенологическими данными о заболевании +/– при положительном результате теста на туберкулезную инфекцию.*

Индикаторы мониторинга ПВ ПЛТ

Подготовка индикаторов является важнейшим итоговым этапом процесса учета и отчетности. Как правило, эта работа проводится раз в квартал на региональном и национальном уровнях в зависимости от численности людей, которые являются объектами мониторинга. Данные об услугах ПЛТ группируются через равные промежутки времени и передаются на следующие по уровню этапы для мониторинга всего процесса. При наличии электронной общенациональной системы данных о случаях заболевания агрегация данных производится на нижних уровнях иерархии с любой периодичностью, которая необходима для получения сведений об эффективности программы.

Вставка 8.1. Как рассчитать число людей, подлежащих профилактическому лечению ТБ?

Это один из тех вопросов, с которыми чаще всего сталкиваются руководители программ, и ответ на него дает важную стратегическую информацию, необходимую для рационального распределения кадровых ресурсов, заказа достаточного количества препаратов и оценки других элементов системы материально-технического обеспечения.

Большинство людей, подлежащих ПЛТ, делятся на две группы (ЛЖВ и люди, контактировавшие с больными ТБ), и их число рассчитывается следующим образом.

(i) Для ЛЖВ: источником сведений о численности служат страновые исследования по расчету числа людей, живущих с ВИЧ, которые получают АРТ и соответствуют критериям профилактического лечения ТБ, или программные данные по подгруппам, перечисленным ниже:

a. общее число ЛЖВ, получающих АРТ по состоянию на конец отчетного периода;
b. [минус] общее число ЛЖВ, которые в настоящее время получают лечение в связи с заболеванием ТБ или находятся на обследовании по поводу ТБ;
c. [минус, если возможно] общее число (или примерная оценка) ЛЖВ, которые ранее уже прошли полный курс ПЛТ в установленные сроки в соответствии с национальной политикой (или получают ПЛТ в настоящее время);
d. [минус, если возможно] общее число (или примерная оценка) ЛЖВ, не соответствующих критериям ПЛТ по причине сопутствующих заболеваний или противопоказаний (таких как активный гепатит; хронический алкоголизм; прием иных препаратов, которые могут оказывать гепатоксическое действие, таких как невирапин; нейропатия) или принявших решение отказаться от лечения.

В случае отсутствия достоверных данных по пунктам b, c или d примерная оценка может быть выполнена по итогам бесед с медицинским персоналом.

(ii) Для людей, находившихся в контакте с больными ТБ: источником сведений об их численности служат страновые данные о предполагаемом числе лиц из домашних очагов легочного ТБ. Для этого потребуются не только актуальные сведения о подтвержденном числе больных ТБ в стране, но и нижеследующие демографические данные.
Средний размер домохозяйства и доля населения в возрасте 0–4 лет (обновленные демографические показатели по странам ежегодно публикуются Всемирным банком[12]). Так, например, если в стране численность больных ТБ годом ранее составляла 20 000 человек, среднее домохозяйство насчитывает 5 человек, а доля населения страны в возрасте младше пяти лет составляет 16%, то приблизительное число контактных лиц будет равно 100 000 человек, из которых 16 000 будут относиться к возрастной группе 0–4 лет. Эти значения могут быть скорректированы в меньшую сторону, если некоторые из подтвержденных больных ТБ являются членами одного и того же домохозяйства; часть контактных лиц нуждается в лечении туберкулеза; часть контактных лиц имеют положительный ВИЧ-статус и получают АРТ, поэтому они уже были учтены в расчетах выше; часть контактных лиц отказывается от ПЛТ или имеет противопоказания для ПЛТ.

[12] World Bank Open Data. World Bank (https://data.worldbank.org/, accessed 21 March 2020).

Вставка 8.1. Как рассчитать число людей, подлежащих профилактическому лечению ТБ? (продолжение)

К вышеуказанным значениям должны быть добавлены представители других групп риска, в том числе группы риска, определенные на основе клинических критериев, люди, находящиеся в местах лишения свободы, иммигранты (для получения этой информации следует обращаться в соответствующие больницы, пенитенциарные учреждения, центры по проведению тестирований и другие структуры), которые также нуждаются в лечении.

Наконец, перед размещением заказа на препараты необходимо оценить реальные практические возможности. Так, например, при отсутствии системы расследования контактов важно ставить реалистичные цели по обеспечению охвата программными мероприятиями, которые можно реализовать в краткосрочной перспективе, с учетом дальнейшего постепенного наращивания потенциала. Важно понимать, какая доля ЛЖВ, получающих антиретровирусную терапию, может быть охвачена национальными программами по ВИЧ и ТБ (особенно в странах, где частный сектор отличается высоким уровнем активности). При наличии более одного режима ПЛТ программам следует определить доли людей, которые будут получать разные режимы лечения.

В **таблице 8.1** представлен минимальный набор индикаторов ПВ ПЛТ. Национальная программа может принять решение о мониторинге и других аспектов, например охвата тестированием на туберкулезную инфекцию (ТКП/IGRA) людей, подлежащих тестированию в рамках обследования на предмет соответствия критериям ТКП.

Ключевой тезис. Министерства здравоохранения и национальные программы должны включать мониторинг и оценку ПЛТ в действующие национальные системы управления информацией здравоохранения. Создание параллельных и отдельных систем для сбора данных и представления отчетности по ПВ ПЛТ не требуется и не рекомендуется.

Минимальный набор персональных данных, необходимых для мониторинга ПЛТ

На индивидуальном уровне предлагается собрать следующий минимальный набор переменных по трем основным параметрам ПВ ПЛТ:

1. Количественная оценка людей, контактировавших с больными ТБ.
2. Количественная оценка ЛЖВ и других групп риска.
3. Начало и завершение ПЛТ.

1. Количественная оценка людей, контактировавших с больными ТБ

Идентификатор контактного лица (или имя).

Идентификатор индексного больного ТБ (имя или регистрационный номер больного ТБ).

Демографические характеристики (возраст, пол).

Результаты скрининга на заболевание ТБ или тестирования на туберкулезную инфекцию (если проводились).

Дата подтверждения факта соответствия критериям ПЛТ.

Решение о назначении ПЛТ (да; если нет, то почему*? (отказ, медицинские противопоказания)).

2. Количественная оценка ЛЖВ и других групп риска

Идентификатор представителя группы риска (или имя).

Категория группы риска (ВИЧ, другая).

Демографические характеристики (возраст, пол).

Результаты скрининга на туберкулез или тестирования на туберкулезную инфекцию (если проводились).

Дата подтверждения факта соответствия критериям ПЛТ.

3. Начало и завершение ПЛТ

Идентификатор лица, получающего ПЛТ (связан с данными о контактных лицах (1 выше) или другими группами риска (2)).

Предписанный режим ПЛТ (3HP, 3HR, 6H и т. д.).

Дата начала ПЛТ.

Дата завершения ПЛТ.

** Эта информация вносится только при наличии стандартного кода и использовании электронных средств учета..*

Таблица 8.1. Описание индикаторов мониторинга ПВ ПЛТ

Индикатор	Определение	Числитель	Знаменатель	Примечания
Охват мероприятиями по расследованию контактов	Доля людей, обследованных на туберкулез и ТБ инфекцию после контакта с бактериологически подтвержденными больными ТБ, от общего числа людей, соответствующих критериям ПЛТ; выражается в процентах	Общее число людей, обследованных на туберкулез и ТБ инфекцию после контакта с бактериологически подтвержденными больными ТБ, за отчетный период	Общее число людей, контактировавших с бактериологически подтвержденными больными ТБ, за отчетный период	Расследование контактов позволяет выявить тех, кто недавно контактировал с больными ТБ и подвержен повышенному риску развития ТБ. Во многих странах эта работа ведется очень неэффективно и должна быть оптимизирована в кратчайшие сроки, чтобы обеспечить выполнение задач, поставленных в ходе заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН. Этот индикатор входит в число 10 основных индикаторов стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза.
Охват ПЛТ	Доля людей, начавших курс ПЛТ, от общего числа тех, кто соответствует критериям ПЛТ; выражается в процентах	Общее число людей, соответствующих критериям ПЛТ и начавших лечение в течение отчетного периода	Общее число людей, соответствующих критериям ПЛТ, за отчетный период	Этот индикатор (также называется *«индикатор начала ПЛТ»*) должен включать всех предполагаемых представителей групп риска, соответствующих критериям ПЛТ, согласно национальной политике. Использование анализа временны́х трендов в отношении числителя позволяет получить информацию о векторе широкомасштабного распространения ПЛТ и оценить ход выполнения задач, поставленных в ходе заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН. В целях мониторинга выполнения задач, поставленных в ходе заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по туберкулезу, проводится **дезагрегирование** по следующим группам: ЛЖВ (впервые начавшие АРТ или уже получающие АРВП), дети в возрасте младше пяти лет, контактировавшие с больными ТБ, и дети в возрасте пяти лет и старше, контактировавшие с больными ТБ. Дезагрегирование по режимам ПЛТ (например, 3HP, 3HR, 6H) позволяет оценить внедрение укороченных режимов, содержащих рифамицин, и использовать полученные данные при организации закупок и материально-технического снабжения.
Завершение курса ПЛТ	Доля людей, завершивших курс ПЛТ, от общего числа приступивших к лечению; выражается в процентах	Общее число людей, завершивших курс ПЛТ* в течение отчетного периода	Общее число людей, начавших курс ПЛТ в течение отчетного периода	Данный индикатор помогает оценить качество реализации ПВ ПЛТ с учетом того, что эффективность ПЛТ зависит от прохождения полного курса терапии. В случае представления данных по этому индикатору в сочетании с двумя другими вышеперечисленными индикаторами отчетный период должен начинаться раньше (например, за 6 или за 12 месяцев), чтобы обеспечить возможность для своевременного завершения ПЛТ. **Дезагрегирование** по режимам лечения продолжительностью 6 месяцев и более, и по другим укороченным режимам, которые позволяют обеспечить завершение ПЛТ в «когортах» в установленный период времени.

* См. текст и таблицу 5.3 для ознакомления с предлагаемыми пороговыми показателями завершения полного курса лечения для каждого из режимов.

Программам могут потребоваться дополнительные данные для анализа различных системных ограничивающих факторов, таких как соблюдение режима приема препаратов. При отсутствии возможности удовлетворительно контролировать безопасность лекарственных средств с использованием систем планового фармаконадзора сюда также можно включать данные о нежелательных реакциях на препараты (частота, группы органов, тяжесть/серьезность, реакция на прекращение лечения/пробное возобновление приема препарата). Важно избегать перегрузки системы сбора данных излишними деталями, которые планомерно не используются для оказания медицинской помощи, ухода и программных мероприятий. И хотя при внедрении электронных систем сбора и учета данных может появиться желание собирать детальную информацию, от него лучше воздержаться, так как подобная мера повлечет за собой необоснованный расход ресурсов и отрицательно скажется на мотивации персонала.

В регионах, где работа по созданию систем планового мониторинга и оценки минимально обязательных индикаторов еще не завершена, министерства здравоохранения и национальные программы могут рассмотреть возможность использования периодического анализа медицинских карт пациентов с помощью метода простой выборки. В такое исследование могут быть включены мероприятия по анализу соблюдения режима приема и безопасности препаратов. Во **вставке 8.2** приведен пример ежегодных обзоров медицинских карт, которые могут быстро проводить сотрудники программы при минимальных затратах финансовых и учебных ресурсов, сосредоточив внимание на контактах с ТБ в домохозяйствах. Во многих медицинских учреждениях данные об услугах для людей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ, регистрируются в электронных системах данных, что позволяет проводить разного рода анализы с использованием уникальной персональной идентификации в различных системах данных (например, когортный анализ ЛЖВ, недавно включенных в систему оказания помощи в связи с ВИЧ, которые прошли скрининг на ТБ, оценку на соответствие критериям получения ПЛТ, начали и успешно завершили курс профилактического лечения ТБ). Наличие уникальной персональной идентификации позволяет избежать дублирования вносимых данных и повышает степень их надежности с точки зрения программного ведения.

Мониторинг завершения полного курса ПЛТ

Мониторинг завершения полного курса ПЛТ имеет большое значение с точки зрения оказания медицинской помощи и программного ведения в целом. Электронные инструменты сбора данных должны регистрировать сведения о результатах лечения каждого человека, начавшего курс ПЛТ. Курс ПЛТ может считаться успешно завершенным в том случае, если человек получил 80% и более от общего числа предписанных доз препаратов при увеличении продолжительности соответствующего режима ПЛТ не более чем на 33% по сравнению с планом, а также если на протяжении всего периода лечения у человека не было отмечено нарушений здоровья или каких-либо симптомов (см. также **таблицу 5.3**, содержащую сведения о том, при каком минимально допустимом количестве доз каждый из режимов лечения считается завершенным. Остальные итоговые показатели прохождения полного курса ПЛТ приведены в **главе 5** и могут быть полезными для принятии решений относительно оказания медицинской помощи людям, получающим ПЛТ).

Инструменты учета данных

В качестве источников информации об услугах ПЛТ национальные программы по ТБ и ВИЧ используют медицинские карты, истории болезни, индивидуальные досье и сведения электронного учета. Основные проблемы при расширении масштаба ПЛТ связаны с необходимостью сбора разнообразных данных, часто из учетных записей на бумажных носителях, и с участием многочисленных поставщиков медицинских услуг. Программы, которые осуществляют мониторинг ПВ ПЛТ, как правило, занимаются сбором данных на бумажных носителях (это могут быть списки расследованных контактов в домохозяйствах

или дополнительные графы в регистре АРТ для внесения сведений о людях, живущих с ВИЧ, которые начали профилактическое лечение ТБ). Эти инструменты подлежат периодическому анализу для получения данных об индикаторах, как правило, путем вычисления вручную. Необходимость распечатывать и обновлять учетные материалы на бумажных носителях ведет к росту нагрузки на медработников.

Данные о нуждающихся в лечении (включая АРТ) больных ТБ, поступающие от программ по борьбе с ТБ, все чаще включают в электронные системы учета. Эти базы данных используются для формирования индикаторов мониторинга и оценки, а также для последующего наблюдения за откликом пациентов на терапию. Что касается мероприятий ПВ ПЛТ, то здесь складывается обратная ситуация: многие программы до сих пор не разработали электронные инструменты систематического сбора данных для получения системных индикаторов. ВОЗ поддерживает развитие существующих или разработку новых электронных систем учета данных, необходимых для оказания медицинской помощи и ведения мониторинга в рамках ПВ ПЛТ с автоматическим формированием индикаторов. Для этих целей особенно хорошо подходят такие портативные устройства, как смартфоны, с помощью которых можно собирать данные на разных площадках, представляющих особый интерес для ПВ ПЛТ, будь то дом индексного пациента, клиника, предоставляющая услуги АРТ, больница или медицинский центр по охране труда и профессиональным заболеваниям/ медицинский центр для мигрантов (см. **вставку 8.3**).

Вставка 8.2. Пример анализа медицинских карт для оценки показателей охвата и завершения полного курса ПЛТ среди людей из домашних очагов ТБ инфекции

Если возможности для проведения регулярного программного мониторинга ПЛТ еще находятся в процессе развития, можно проводить ежегодный анализ медицинских карт для оценки следующих ключевых индикаторов:

- доля обследованных на ТБ людей, контактировавших в пределах домохозяйств с больными бактериологически подтвержденным ТБ;
- доля людей из домашних очагов ТБ инфекции, которые соответствуют критериям ПЛТ и которым это профилактическое лечение было назначено;
- доля людей из домашних очагов ТБ инфекции, которые начали назначенный курс ПЛТ;
- доля людей из домашних очагов ТБ инфекции, которые начали и успешно завершили курс ПЛТ (см. определение завершения курса ПЛТ).

В медицинскую карту индексного пациента (пациента с бактериологически подтвержденным ТБ) следует вносить такие сведения, как число обследованных лиц из домашних очагов ТБ инфекции (кто посетил специализированный медицинский центр или побывал в конкретном домохозяйстве), число людей, которые контактировали с больным и начали курс ПЛТ, и число людей, которые контактировали с больным и успешно завершили курс ПЛТ, с указанием имен людей, которые явились в медицинское учреждение для прохождения обследования, и с отметками в соответствующих графах напротив каждого имени. Учету подлежат только данные людей, имевших контакт с туберкулезной инфекцией, которые проживают с индексным пациентом в одном доме или квартире. Анализ медицинских карт состоит из следующих этапов:

1. Необходимо составить случайную выборку, в которую войдут не менее 12 медицинских учреждений, оказывающих помощь пациентам с ТБ. Если существует перечень национальных медицинских учреждений такого рода, следует присвоить им последовательные номера, а затем выбрать 12 разных учреждений с помощью генератора случайных чисел (см., например встроенные функции в Excel).

Вставка 8.2. Пример анализа медицинских карт для оценки показателей охвата и завершения полного курса ПЛТ среди людей из домашних очагов ТБ инфекции (продолжение)

2. На основании данных медицинских карт сотрудники должны подсчитать число людей, контактировавших с больным, число людей, обследованных на ТБ, число людей, начавших курс ПЛТ, а также число тех, кто успешно завершил курс ПЛТ; затем вычислить общие итоговые значения для каждой из вышеперечисленных категорий и сообщить полученные сведения национальной группе.
3. После этого национальная группа должны собрать итоговые данные по каждому из выбранных медицинских учреждений и рассчитать пропорции, описанные в начале вставки.

Такая выборка должна быть самовзвешенной (равная вероятность попадания в выборку на первом этапе отбора медицинских учреждений, переменное число медицинских карт на втором этапе (отбор медицинских карт), пропорциональное количеству медицинских карт за весь год) и репрезентативной в национальном масштабе (что обеспечивается за счет случайного отбора участвующих медицинских учреждений), причем никакого сложного статистического анализа не требуется. Результаты измерения индикаторов могут быть экстраполированы таким образом, чтобы получить представление о национальной статистике за год. Для целей программного мониторинга и оценки должно быть достаточно выборки из 100 индексных пациентов, если не требуется высокая точность национальных расчетных данных. Если какие-либо данные отсутствуют, информация об этом должна быть надлежащим образом зарегистрирована и отражена в отчетности. Если доля отсутствующих данных оказывается слишком большой (более 30%), необходимо предпринять меры для исправления ситуации, чтобы обеспечить снижение этого показателя по результатам дальнейшего анализа медицинских карт.

Вставка 8.3. Пилотное мобильное приложение ВОЗ *Prevent TB*, предназначенное для поддержки ПВ ПЛТ и скрининга

Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ разработала мобильное приложение для упрощения задач мониторинга и оценки в рамках ПВ ПЛТ *(39)*. Это приложение было создано с помощью программного обеспечения District Health Information Software 2 (DHIS2; https://dhis2.org/) и является совместимым с целым рядом используемых электронных систем учета данных. Назначение приложения состоит в том, чтобы помочь медработникам вести сбор персональных данных и отражать их на онлайн-панели для мониторинга в режиме реального времени. Это приложение может быть приведено в соответствие с потребностями программы конкретной страны. По итогам полевых испытаний приложения, которые ВОЗ провела в двух странах с высоким бременем ТБ, было разработано второе поколение версии, релиз которой состоялся в 2017 г. В нем появились более удобные функции и утилиты, позволяющие быстро подключаться к другим доступным информационным системам. Для полноценного внедрения этой платформы в конкретной стране потребуется доработка специального ПО, необходимого для адаптации приложения к местным условиям, включая выбор хостинга для размещения данных и обучение персонала навыкам поддержки.

На фоне увеличения числа людей, проходящих обследование перед получением ПЛТ, появления разнообразных режимов ПЛТ (разного состава и продолжительности) и стремления к дезагрегированию по разным подгруппам, подверженным риску, все более важными становятся инвестиции в системы электронного учета, призванные обеспечить точную количественную оценку потребностей, закупку и поставку расходных материалов. Эта информация также может использоваться при планировании кадровых и финансовых ресурсов. С расширением глобальной доступности недорогого оборудования, программного обеспечения и возможностей подключения, мониторинг эффективности компонентов ПВ ПЛТ, осуществляемый в режиме реального времени, становится все более осуществимым. Необходимо назначать и обучать сотрудников, ответственных за мониторинг и оценку, в целях координации и укрепления национального и субнационального потенциала в области использования данных для принятия решений. Страны должны выделять средства для обеспечения цифрового сбора данных и отчетности, а в случае нехватки финансирования обращаться за помощью к донорам.

Конфиденциальность данных

Обеспечение надлежащего качества ПЛТ и медицинской помощи неизбежным образом сопряжено с раскрытием личных данных системе здравоохранения. Обработка этой конфиденциальной информации должна вестись с соблюдением всех мер предосторожности в соответствии с принятым кодексом профессиональной этики. К этой информации могут получать доступ лишь лица, наделенные соответствующими полномочиями (как правило, это работники, оказывающие непосредственную помощь самому пациенту). Все документы, содержащие конфиденциальную информацию, должны храниться в хорошо защищенном месте. Следует препятствовать попыткам необоснованного дублирования данных в бумажном формате и уничтожать такие бумажные копии сразу же после того, как в них исчезает необходимость. Компьютеризованные базы данных, содержащие конфиденциальную информацию, подлежат защите с помощью кодированных паролей и систем шифрования, а уровень прав доступа, предоставляемых конкретным пользователям, должен зависеть от их функциональных обязанностей и полномочий. Всем людям, которые проходят оценку на соответствие критериям ПЛТ и получают это профилактическое лечение, рекомендуется присваивать уникальные персональные идентификаторы, которые помогут соотносить между собой отдельные учетные записи и исключать их дублирование. После агрегирования данных вся информация, которая позволяет идентифицировать личность пациента, может быть незамедлительно удалена. При сборе данных или представлении отчетности личные данные подлежат незамедлительному удалению, если они не требуются для отчета. Если пациента направляют в другие службы или переводят из одного медицинского учреждения в другое, передача его персональной информации (как вручную, так и в электронном виде) должна осуществляться с соблюдением всех мер предосторожности. Каждая программа должна разрабатывать политику обеспечения конфиденциальности личных данных, а при наличии такой национальной политики ее положения должны применяться всеми учреждениями сектора здравоохранения. Информация о том, как обрабатываются эти данные, должна быть частью консультаций, предоставляемых людям, которым предлагают пройти ПЛТ. Важно уважать не только их право на отказ от ПЛТ, но и решение относительно использования личной информации.

Поддерживающая курация

Эффективная поддерживающая курация является неотъемлемым элементом плановых мероприятий мониторинга и оценки, которые проводятся в отношении медицинских учреждений всех уровней – от центрального до районного. Этот процесс включает проверку качества учета данных и отчетности, в частности ревизию и утверждение медкарт пациентов и инструментов сбора данных на предмет достоверности и полноты внесенных сведений. Национальные программы могут представить стандартный перечень контрольных вопросов для оценки качества данных и их использования на всех уровнях в каскаде оказания медицинской помощи, начиная с момента выявления целевой группы, нуждающейся в ПЛТ, и до полного завершения курса лечения. Регулярность такой поддерживающей курации зависит от имеющихся ресурсов и потребностей, однако ввиду того, что ПВ ПЛТ для многих стран является относительно новым явлением, для обеспечения качества данных может потребоваться более тщательный мониторинг. Участники надзорных инспекций могут также собирать данные для национальных систем управления информацией здравоохранения. Группа по надзору может проводить проверку качества данных плановых систем мониторинга как минимум раз в год. В состав такой группы могут входить члены программ по ТБ и по ВИЧ, а также, возможно, и другие заинтересованные стороны (например, представители медицинских служб пенитенциарной системы и служб охраны труда).

Национальные программы обязаны заботиться о людях, подверженных риску ТБ, предоставляя информацию, необходимую для принятия осознанного решения в отношении ПЛТ, отстаивая их права и защищая от стигматизации

Пришло время

противостоять стигме и дискриминации



Глава 9. Этика и профилактическое лечение ТБ

Принятие решения относительно этических аспектов внедрения ПЛТ

В чем заключаются этические аспекты ПВ ПЛТ и связанные с ними меры?

Практические аспекты

В целом лишь у 5–10% людей, инфицированных *M. tuberculosis*, на каком-то этапе их жизни инфекция перейдет в активную форму ТБ. Некоторые группы населения, например ЛЖВ, дети самой младшей возрастной группы и недавно заразившиеся люди, подвержены повышенному риску перехода туберкулезной инфекции в заболевание ТБ. Поскольку лечение всегда сопряжено с определенным риском возникновения нежелательных реакций на препараты, очень важно принимать осознанное решение исходя из соотношения потенциального индивидуального вреда и пользы ПЛТ. Проводить ПЛТ следует после оценки преимуществ и возможного вреда для конкретного пациента. Плановое тестирование и лечение должны проводиться только в тех группах, которые подвержены доказанному риску перехода туберкулезной инфекции в заболевание ТБ. Бессистемное проведение ПЛТ среди всего населения страны не рекомендуется.

ПЛТ назначается людям, у которых отсутствует заболевание ТБ и которые не являются заразными. Именно эта базовая характеристика отличает ПЛТ от лечения заболевания ТБ, угрожающего здоровью как самого пациента, так и всего местного сообщества в целом, и влечет за собой совсем иные этические обязательства *(135)*. Решение о согласии на ПЛТ всегда является личным выбором самого человека, и оно должно приниматься безо всякого принуждения и с учетом всей полноты информации. Люди, которым предложено пройти ПЛТ, должны чувствовать, что могут отказаться от профилактического лечения или прекратить его уже после начала терапии. В основе всех услуг ПЛТ всегда должны лежать принципы защиты прав человека и уважения к личности *(95)*. Отсутствие непосредственного риска передачи инфекции означает, что любые попытки ограничить свободу передвижения человека с туберкулезной инфекцией, отказавшегося от лечения, идут вразрез с этическими принципами.

В руководстве ВОЗ по этике лечения ТБ четко говорится о том, что проведение ПЛТ ни при каких обстоятельствах не может носить принудительный характер. Национальные программы должны повышать качество консультационных услуг, разработанных для людей, которые соответствуют критериям ПЛТ, с тем чтобы четко и доступно информировать их о защите, которую обеспечивает такое лечение, о существующих факторах неопределенности и возможных нежелательных явлениях. При этом информационная работа должна вестись с учетом культурных особенностей конкретной группы. Необходимо регулярно получать

обратную связь и надлежащим образом корректировать процесс реализации программы. Рекомендуется вести систематический документальный учет и мониторинг консультационной деятельности и получения информированного согласия со стороны получателей ПЛТ, чтобы обеспечивать эффективную реализацию таких программ. Программная реализация ПЛТ в обязательном порядке должна предусматривать принятие превентивных мер, в том числе плановый мониторинг на клиническом и лабораторном уровне (если требуется), чтобы на протяжении всего периода ПЛТ обеспечивать безопасность пациентов, получающих терапию.

Информированное согласие

Для проведения ПЛТ, как правило, необходимо получение четкого согласия от потенциальных пациентов, поскольку они не представляют непосредственной угрозы для окружающих, а возможная польза от такого лечения в значительной степени зависит от обстоятельств и для некоторых людей может оказаться меньше сопутствующих рисков. Получение информированного согласия является одной из профессиональных обязанностей медработников. Необходимость оформления согласия в письменном виде зависит от сложившейся местной практики. Согласие может считаться информированным лишь в том случае, если человек должным образом осведомлен обо всех возможных факторах неопределенности, а также о перспективах снижения рисков (которые зачастую носят ненадежный характер по причине вероятности повторного инфицирования). Медсестры и другие медработники, взаимодействующие непосредственно с пациентами, могут пройти специальную подготовку для обучения навыкам консультирования людей на тему ПЛТ и вариантов лечения, а также навыкам расшифровки результатов тестирования на туберкулезную инфекцию или заболевание ТБ в активной форме. Помимо сведений о возможной пользе и рисках пациенты должны также получать информацию о том, как ПЛТ отразится на членах их семей и местного сообщества. Национальным программам следует выработать надлежащие информационные стратегии в отношении ПЛТ, в которых особое внимание будет уделено преимуществам, рискам и факторам неопределенности такого лечения. Эти стратегии должны соответствовать культурным и лингвистическим особенностям конкретных групп и предусматривать участие местного сообщества, людей, которые ранее прошли курс ПЛТ или перенесли ТБ.

Ключевой тезис. Консультирование до начала ПЛТ чрезвычайно важно с точки зрения защиты прав человека. Национальные программы должны уделять особое внимание ресурсам, необходимым для укрепления механизмов консультирования, как на этапе планирования, так и при распределении средств, с тем чтобы все люди, соответствующие критериям ПЛТ, могли принимать осознанное решение о согласии пройти профилактическое лечение или отказе от него, исходя из четкого понимания потенциальных рисков и преимуществ такой меры.

Этические аспекты, связанные с услугами ПЛТ

- В отсутствие конкретных факторов риска у большинства инфицированных лиц туберкулезная инфекция НЕ переходит в активную форму заболевания.
- Низкая прогностическая ценность существующих тестов как инструмента выявления тех, у кого туберкулезная инфекция перейдет в заболевание ТБ, не позволяет с достаточной уверенностью говорить об эффективности ПЛТ у определенных групп населения.
- В настоящее время не существует тестов, которые позволяли бы с уверенностью подтвердить эффективность ПЛТ для конкретного человека.

- Риск развития лекарственной устойчивости на фоне профилактического лечения существует (хотя и очень низкий), если человек, получающий ПЛТ, болен туберкулезом.
- ПЛТ может вызывать нежелательные явления, в том числе серьезные (такие как гепатотоксичность). При этом особенно удручает тот факт, что подобные реакции могут возникнуть у практически здоровых людей.
- Помимо токсического воздействия препаратов ПЛТ влечет за собой дополнительные неудобства в виде психологической нагрузки и тревоги.
- ПЛТ сопряжено с риском стигматизации и дискриминации людей с ТБ.
- ПЛТ несет домохозяйствам дополнительные финансовые расходы, связанные с тестированием, соблюдением режима лечения и организацией необходимой помощи.
- Хотя ПЛТ обеспечивает защиту от заболевания, риск повторного инфицирования сохраняется. Повышенному риску развития заболевания ТБ подвержены группы лиц, которые находятся в наименее благоприятном положении и часто проживают в условиях перенаселенности, где практически отсутствует инфекционный контроль. Необходимо в приоритетном порядке обеспечивать представителям таких групп доступ к скринингу на ТБ и услугам ПЛТ, чтобы тем самым повысить уровень социальной справедливости, защитить права человека и укрепить солидарность. Следует прилагать все усилия для устранения существующего неравенства в вопросах доступа к услугам и защиты прав человека, чтобы уязвимость целевых групп не становилась препятствием для получения услуг скрининга и лечения и не вела к нарушению их прав. Любые мероприятия, предназначенные для уязвимых групп, в том числе криминализированных лиц, людей, находящихся в местах лишения свободы, и детей, должны включать в себя меры по минимизации риска стигмы, такие как защита конфиденциальности личных данных и получение информированного согласия. В связи с этим могут возникать потребности в поддержке для компенсации социальных и экономических затрат, связанных с проведением скрининга, лечением и мероприятиями, направленными на облегчение процесса профилактического лечения ТБ (например, сокращение числа посещений до одного визита, обеспечение доступности укороченных и более безопасных режимов ПЛТ).

Обязательный скрининг на ТБ при пересечении границы и в группах риска

- **Мигранты**, которые проходят скрининг на ТБ, могут также автоматически проверяться на наличие туберкулезной инфекции. Любой из этих видов скрининга всегда должен быть направлен на оказание надлежащей медицинской помощи и ни при каких обстоятельствах не преследовать цель депортации мигранта или отказа во въезде в страну. Поскольку наличие туберкулезной инфекции может в будущем представлять угрозу лишь для небольшого числа людей, использовать ее в качестве единственного основания для отказа в миграции или откладывания рассмотрения запроса неоправданно и противоречит этическим принципам. Статус человека (положительные результаты теста на туберкулезную инфекцию или получение ПЛТ) не должен влиять на процедуру иммиграционного оформления. Это правило должно быть закреплено в положениях действующего законодательства и других нормативных документах. Люди должны проходить тестирование на ТБ инфекцию и получать ПЛТ в строгом соответствии с правами человека и этическими соображениями.
- **Медработники** подвергаются повышенному риску инфицирования ТБ и/или заболевания ТБ в случае отсутствия надлежащих мер инфекционного контроля. Медработники имеют право на безопасные условия труда, но должны выполнять свои профессиональные обязательства в отношении минимизации риска причинения вреда людям, которые находятся на их попечении. При рассмотрении возможности проведения обязательных скринингов следует принимать во внимание как предполагаемую нагрузку на медработников, так и возможные риски для других людей. В рамках действующих мер политики важно оценивать вероятность передачи инфекции (например, если медработники находятся в клинике или в амбулаторных условиях, где они сами и их пациенты повергаются повышенному риску инфицирования) и серьезного ущерба для здоровья людей в случае развития ТБ (например,

при наличии иммуносупрессии). Если медработники подвержены риску инфицирования ТБ в силу своей профессиональной деятельности или вынуждены проходить скрининг и лечение, система здравоохранения должна нести взаимное обязательство по решению вопросов, возникающих в связи с инфицированием, в частности предоставлять бесплатные услуги скрининга и ПЛТ, а также вкладывать достаточные средства в укрепление механизмов инфекционного контроля в целях снижения риска для медработников, пациентов и местного сообщества в целом. При принятии решения о проведении периодических скринингов на ТБ инфекцию и/или заболевание ТБ среди медработников всегда нужно руководствоваться высококачественными фактическими данными о риске передачи инфекции и ожидаемой пользе как для медработников, так и других потенциально затронутых людей.

Вовлечение местных сообществ: затронутые сообщества не всегда осознают пользу профилактических мер и необходимость защиты их членов от ТБ, а также разницу между туберкулезной инфекцией и заболеванием. Вовлечение местных сообществ и их просвещение в вопросах здоровья – это важный залог принятия информированного решения о ПЛТ среди отдельно взятых людей и местных сообществ в целом.

В заключение следует отметить, что такого рода политика подлежит оценке со стороны конечных пользователей на предмет ее соответствия этическим принципам с учетом позиции и опыта затронутых групп. В этих группах важно проводить опросы по итогам реализации мер политики, чтобы не только оценивать возможные непредвиденные последствия, но и обеспечивать актуальность и достоверность фактических данных, которые ложатся в основу разрабатываемой политики. Ориентированный на нужды и интересы людей подход к ПЛТ означает, в частности, что организация ПЛТ должна носить равноправный характер и не ставить представителей уязвимых и социально дезадаптированных групп в еще более невыгодное положение. Этот подход сосредоточен на правозащитных аспектах мер, связанных с ПЛТ, что позволяет обеспечивать необходимые правовые, политические и практические гарантии защиты и минимизировать новые проявления стигматизации, дискриминации, нарушения физической неприкосновенности или ограничения свободы передвижения. Люди, которым предлагается пройти тестирование и курс лечения, должны в полной мере осознавать сопутствующие факторы неопределенности, чтобы участвовать в процессе принятия решения относительно выбора вариантов лечения. В основе этого подхода должны лежать такие общепринятые принципы защиты прав человека, как согласие, отсутствие принуждения и соблюдение конфиденциальности.

Ключевой тезис. Министерства здравоохранения должны рассмотреть возможность привлечения к выработке информационных стратегий ПЛТ представителей разных целевых групп с опытом профилактического лечения ТБ. Анализ достаточности коммуникационных ресурсов и их распространение может позволить отдельным людям и сообществам быть более самостоятельными при принятии информированного решения относительно ПЛТ.

Приложение 1. Перечень ключевых тезисов

Тезисы для министерства здравоохранения

- 26 сентября 2018 г., в ходе первого в истории совещания высокого уровня ООН по туберкулезу, национальные правительства обязались *«предотвращать заболевание туберкулезом среди тех, кто в наибольшей степени подвержен такой опасности, за счет оперативного расширения возможностей тестирования на туберкулез с учетом ситуации на национальном уровне и проведения профилактического лечения с уделением особого внимания странам с неблагоприятной ситуацией, чтобы к 2022 г. как минимум 30 миллионов человек, включая 4 миллиона детей в возрасте до 5 лет, 20 миллионов людей, контактирующих с больными туберкулезом в пределах домохозяйств, и 6 миллионов людей, живущих с ВИЧ, прошли профилактическое лечение, чтобы охватить еще миллионы людей, и далее разрабатывать новые вакцины и внедрять другие стратегии профилактики туберкулеза (в том числе в области предупреждения и контроля инфекций) и индивидуальные подходы, принимать меры по предотвращению распространения туберкулеза на рабочих местах, в школах, в транспорте, в местах лишения свободы и других местах коллективного проживания» (11)*.
- В мае 2014 г. национальные правительства утвердили резолюцию Всемирной ассамблеи здравоохранения о стратегии по ликвидации туберкулеза, призванной остановить глобальную эпидемию туберкулеза, и ее цели по снижению смертности от туберкулеза на 95% и снижению заболеваемости туберкулезом на 90% за период с 2015 по 2035 г. В стратегии также содержатся цели, предусматривающие предоставление ПЛТ 90% всех нуждающихся в нем до 2025 г. *(8)*.
- ПЛТ является доказанной и эффективной мерой предупреждения заболевания ТБ, которая снижает риск ТБ примерно на 60–90% по сравнению с отсутствием ПЛТ *(136)*.
- ПЛТ, назначаемое людям, которые подвержены наибольшему риску перехода туберкулезной инфекции в активную форму заболевания, остается основной мерой воздействия, которая используется во всем мире для того, чтобы остановить ТБ. ПЛТ является частью широкого комплекса мероприятий, который включает скрининг на заболевание ТБ, меры инфекционного контроля ТБ, профилактику и лечение ВИЧ-инфекции, лечение других сопутствующих заболеваний и устранение рисков для здоровья, расширение доступности всеобщих услуг здравоохранения и социальной защиты, а также меры по ликвидации бедности.
- Множество случаев смерти от ТБ можно было предотвратить, если бы в соответствии с рекомендациями ВОЗ по программному применению ПЛТ 2008 г. было обеспечено широкомасштабное распространение услуг ПЛТ по всему миру *(137)*. Необходимо принять скорейшие меры для внедрения ПЛТ на национальном уровне, чтобы таким образом предотвратить массовые страдания, колоссальные издержки и гибель людей. Если страны приступят к реализации таких программ уже сейчас, то смогут ускорить процесс выполнения целей стратегии по ликвидации туберкулеза.
- ПВ ПЛТ является основным элементом рамочной стратегии по повсеместной ликвидации ТБ и подлежит активному внедрению, особенно в местах с низким уровнем заболеваемости ТБ.
- Укороченные режимы лечения ПЛТ на основе рифамицина (4R, 3HR, 3HP, 1HP) представляют собой альтернативу для ПЛИ, которое до недавнего времени оставалось основным средством профилактики. Преимуществом укороченного режима ПЛТ является более высокий уровень

соблюдения требований предписанного лечения, связанный с тем, что данный режим легче переносится и его легче обеспечивать на программном уровне, а значит, число жизней, которые могут быть спасены с его помощью, будет выше. Необходимо содействовать росту спроса на услуги ПЛТ за счет повышения осведомленности среди представителей групп риска и местных сообществ, затронутых ТБ. Важно помнить, что национальные программы несут ответственность за обеспечение ПЛТ.

- Следует расширять доступность быстрых тестов и исследований для диагностики туберкулеза и туберкулезной инфекции (таких как Xpert MTB/Rif, рентгенография органов грудной клетки, тест мочи LAM, ТКП/IGRA) за счет инвестиций в инфраструктуру, кадровые ресурсы и системы снабжения, чтобы обеспечивать широкомасштабное распространение ПЛТ на национальном уровне.
- Необходимо создавать механизмы и выделять средства для наращивания потенциала медсестер и медработников в вопросах консультирования ЛЖВ и больных ТБ, а также членов их семей и людей, находившихся с ними в контакте, чтобы они были осведомлены об особенностях ПЛТ, начальных этапах ПЛТ и последующем лечении, умели выявлять нежелательные явления и признаки возможной лекарственной токсичности и принимать ответные меры, а также могли принять решение о необходимости прекратить ПЛТ.
- Следует инвестировать средства в укрепление механизмов систематического учета и отчетности с использованием цифровых инструментов в рамках ПВ ПЛТ, чтобы создавать условия для мониторинга процессов программного ведения и выделения ресурсов.
- К приоритетным группам, нуждающимся в ПЛТ, относятся семейные и близкие контакты больных ТБ, ЛЖВ, лица с другими иммунодефицитными или предрасполагающими состояниями (например, силикоз, диализ, трансплантация органов или переливание крови). Национальные программы могут включать ПЛТ в свои стратегии по активному выявлению случаев ТБ, предназначенные для групп риска.

Тезисы для медработников

- ПЛТ позволяет спасать жизни, снижать число случаев передачи инфекции, предотвращать развитие заболевания и избегать страданий людей в связи с ТБ. Одними из наиболее убедительных подтверждений этого тезиса являются результаты исследования TEMPRANO, в ходе которого изучалась эффективность применения ПЛИ у ЛЖВ в Кот-д'Ивуаре. Среди участников исследования, получавших ПЛИ, наблюдалось снижение смертности на 37%, независимо от того, получали ли они одновременно АРТ, причем люди, получавшие одновременно ПЛИ и АРТ, были в наибольшей степени защищены от тяжелого течения заболевания и летального исхода *(17)*.
- Одного курса рекомендуемых в настоящее время режимов ПЛТ достаточно для обеспечения долгосрочной защиты ЛЖВ, ВИЧ-отрицательных людей, контактировавших с больными ТБ, и других групп риска.
- В настоящее время существует целый ряд режимов ПЛТ, причем некоторые из них включают в себя два противотуберкулезных препарата – изониазид и рифапентин или рифампицин – и рассчитаны всего на 3–4 месяца лечения. Согласно имеющимся данным, они так же эффективны в качестве средства профилактики развития активной формы ТБ, как и прежние режимы лечения, но их легче соблюдать в полном объеме. Несмотря на более высокую стоимость в краткосрочной перспективе, они могут способствовать экономии в дальнейшем благодаря тому, что больше людей будет полностью соблюдать предписанный режим лечения и получат надлежащую защиту. Люди, которые получают укороченные режимы лечения, с более высокой долей вероятности – в три раза чаще – успешно завершат свой курс ПЛТ, чем те, кто получает лечение по более длительными режимам, и это увеличит число благоприятных исходов и спасенных жизней.

- Прежде чем приступить к ПЛТ, важно организовать для представителей групп риска и членов их семей услуги консультирования, которые являются важнейшим условием принятия информированного решения о согласии на ПЛТ, соблюдения режима лечения и готовности незамедлительно сообщать о возникновении нежелательных явлений. Очень важно информировать пациентов, получающих ПЛТ, о признаках и симптомах серьезных нежелательных явлений, таких как лекарственный гепатит.
- Разъяснять людям, что они должны пройти курс лечения продолжительностью в несколько недель или месяцев несмотря на отсутствие заболевания, бывает непросто и требует немало сил и времени. Также важно оказывать поддержку в лечении, чтобы обеспечить соблюдение полного курса ПЛТ.
- На сегодняшний нет никаких четких доказательств того, что ПВ ПЛТ ведет к росту случаев лекарственно-устойчивого ТБ. При этом следует прилагать все усилия для исключения заболевания ТБ с помощью рекомендованных процедур. Если результаты скрининга отрицательные, то вероятность развития заболевания ТБ минимальна. Непредоставление услуг ПЛТ означает упущенную возможность для защиты отдельных людей и местных сообществ в целом от предотвратимого заболевания и гибели и потому может быть расценено как нарушение этических принципов.
- Необходимо учитывать опасения по поводу того, что ПЛТ может негативно отразиться на состоянии людей, которые не имеют каких-либо иных проблем со здоровьем. При этом следует обратить внимание на то, что нежелательные явления возникают у очень небольшого числа людей, получающих ПЛТ, и в большинстве случаев носят обратимый характер и проходят самостоятельно. Наиболее безопасными являются короткие режимы лечения на основе рифамицина. Наличие вариантов, подходящих для разных групп пациентов, может способствовать минимизации рисков.
- Все люди, которым назначено ПЛТ, должны быть четко проинформированы о графике приема препаратов и возможных нежелательных явлениях («побочных эффектах») и признаках нарушения здоровья, на которые надо обращать внимание и при их возникновении обращаться к медработнику или прекращать ПЛТ.
- Систематические учет и отчетность необходимы как источник сведений об оказании медицинских услуг и как инструмент мониторинга индикаторов, отражающих эффективность программы.
- Медсестры и другие медработники, работающие непосредственно с пациентами в удаленных районах, могут выполнять бóльшую часть функций, связанных с лечением, в рамках ПВ ПЛТ при условии, что они прошли специальную подготовку и обладают необходимыми знаниями и практическими навыками. К таким функциям относится принятие решений относительно необходимости тестирования на ТБ инфекцию и туберкулез, расшифровка результатов тестирования, подтверждение соответствия критериям ПЛТ, начало ПЛТ и мониторинг соблюдения режима лечения, а также принятие решений относительно необходимости приостановки или пересмотра ПЛТ (например, в случае возникновения нежелательных явлений) или его возобновления (например, если терапия была прервана пациентом). В большинстве случаев для принятия таких решений заключение врача или специалиста не требуется, однако важно предусмотреть возможность обращения за такого рода консультациями в случае необходимости.

Тезисы для ЛЖВ и всех тех, кому предложено пройти курс ПЛТ

- Вы (члены вашей семьи) НЕ больны туберкулезом. Однако весьма вероятно, что у вас (членов вашей семьи) есть туберкулезная инфекция, которая может перейти в активную форму ТБ. ТБ является серьезным и представляющим угрозу для жизни заболеванием, которым могут заразиться члены вашей семьи/соседи/коллеги.

- Ваш врач/медработник пришел к выводу о том, что вам (или членам вашей семьи) показано ПЛТ, хотя вы (члены вашей семьи) в настоящее время здоровы. ПЛТ может снизить риск развития у вас ТБ на 60–90%. У большинства людей ПЛТ не вызывает никакого дискомфорта или нежелательных явлений («побочных эффектов»). В то же время при возникновении нежелательных явлений ответственный специалист должен регулярно контролировать ваше состояние и оказывать медицинскую помощь для устранения таких реакций. Ваш врач должен проинформировать вас о наиболее распространенных нежелательных явлениях на фоне ПЛТ. В любом случае вы имеете право как согласиться на ПЛТ, так и отказаться от него или прекратить уже начатый курс.
- ПЛТ обеспечивает надлежащую защиту лишь в случае прохождения полного курса в соответствии с предписаниями. Если вы принимаете решение пройти ПЛТ, следите за тем, чтобы соблюдать режим приема препаратов, назначенный вашим врачом.
- Если у вас (членов вашей семьи) наблюдаются какие-либо нежелательные явления, вы должны незамедлительно связаться с медработником. При обнаружении каких-либо опасных признаков (например, признаков желтухи – пожелтения кожи и белков глаз) необходимо прекратить ПЛТ и обратиться за помощью в медицинское учреждение.
- Если вы (члены вашей семьи) получаете режим ПЛТ на основе рифамицина и хотите избежать нежелательной беременности, следует помнить, что рифапентин (и другие рифамицины) снижают эффективность средств гормональной контрацепции *(138)*. Вам (членам вашей семьи) следует рассмотреть другие или барьерные средства контрацепции при приеме рифапентина или рифампицина в рамках режима ПЛТ.
- Родителям и официальным опекунам: ПЛТ может защитить ваших детей от заболевания ТБ, которое нередко с трудом поддается диагностике и может иметь долгосрочные нежелательные последствия. В настоящее время существуют удобные для применения у детей растворимые в воде лекарственные формы препаратов, которые отличаются приятным вкусом и облегчают регулярный прием лекарства детьми.

Тезисы для местных сообществ

- ТБ является заразным заболеванием, которое передается воздушным путем в момент кашля больного человека – источника ТБ инфекции. Туберкулез ассоциирован с высокой распространенностью и смертностью несмотря на существующие возможности лечения. Даже если люди с ТБ успешно завершают лечение, у некоторых остаются значительные повреждения легких или других органов, что может серьезно повлиять на качество их жизни.
- В то же время ТБ относится к числу предотвратимых заболеваний, а профилактика всегда лучше, чем лечение. Существует ряд методов профилактики ТБ и снижения бремени ТБ внутри местного сообщества, включая раннее выявление и лечение людей с ТБ, вакцинацию БЦЖ среди детей грудного возраста и предоставление услуг ПЛТ людям, которые в настоящее время чувствуют себя хорошо, но ранее контактировали с больными ТБ или имеют повышенный риск развития активной формы туберкулеза.
- Стремясь сократить показатели ежегодной заболеваемости ТБ, страны взяли на себя обязательства предоставлять услуги ПЛТ всем людям, которые контактировали с больными ТБ или уже инфицированы, хотя инфекция пока не перешла в активную форму туберкулеза, например ЛЖВ, детям и членам семей больных ТБ. Организация профилактического лечения для всех этих людей позволит предотвратить развитие у них заболевания ТБ и повысить общий уровень здоровья внутри местных сообществ.
- Туберкулезная инфекция чрезвычайно широко распространена. Представители местных сообществ, нуждающиеся в ПЛТ, не имеют нарушений здоровья, кашля и не представляют угрозы с точки зрения передачи инфекции другим людям. ПЛТ назначается в целях минимизации будущих рисков развития заболевания ТБ у конкретного человека. Оно также обеспечивает защиту местным сообществам, поскольку нацелено на профилактику заразного заболевания.

- Препараты, используемые для ПЛТ, как правило, отличаются высоким уровнем безопасности. В настоящее время появились укороченные режимы ПЛТ, сочетающие два противотуберкулезных препарата – изониазид с рифапентином или рифампицином. Имеющиеся фактические данные свидетельствуют об эффективности этих режимов лечения для профилактики развития активной формы заболевания. Эти режимы ПЛТ отличаются меньшим числом побочных эффектов и простотой приема. В то же время людям с туберкулезной инфекцией, но без каких-либо симптомов, может быть непросто понять, почему им нужно принимать лекарства для лечения инфекции.
- В отличие от лечения заболевания ТБ, продолжительность которого составляет 6 и более месяцев, укороченные режимы ПЛТ рассчитаны на срок от 4 до 12 недель.
- Прохождение полного курса ПЛТ может быть сопряжено с определенными трудностями. Существуют способы поддержки людей, которые получают ПЛТ, силами общинных медработников, затронутых местных сообществ, людей, излечившихся от ТБ, организаций гражданского общества и неправительственных организаций; такая поддержка помогает пройти полный курс терапии.
- Профилактика ТБ у взрослых позволит уберечь детей от контакта с ТБ и создаст благоприятные условия для их дальнейшей здоровой жизни. Профилактика ТБ у ЛЖВ позволяет облегчить их страдания и прожить более долгую и здоровую жизнь без ТБ.
- ТБ может развиться даже у тех ЛЖВ, которые имеют хороший отклик на АРТ. Их туберкулезная инфекция может долгое время оставаться незамеченной и без лечения, пока не станет слишком поздно. Проведение ПЛТ означает для ЛЖВ защиту от заболевания ТБ. Отказ от ПЛТ является упущенной возможностью предотвратить необоснованное ухудшение здоровья и даже смерть.
- Большинство детей, заразившихся туберкулезной инфекцией, были инфицированы взрослыми – как правило, это родитель или другой член их домохозяйства. Такие дети также подвергаются повышенному риску развития заболевания ТБ в последующие годы и могут нуждаться в ПЛТ. Важно проводить обследование членов семьи человека, у которого было диагностировано заболевание ТБ (включая детей), и рекомендовать ПЛТ.
- Необходимо формировать спрос на услуги ПЛТ путем распространения информации о доступности ПЛТ среди местных сообществ и людей, которые нуждаются в защите от инфекции и заболевания ТБ.
- Сообщество ЛЖВ, люди, затронутые ТБ или успешно излечившиеся от ТБ, организации гражданского общества, работающие с детьми, а также организации гражданского общества и НПО, занятые проблемой ТБ, располагают особыми возможностями для популяризации ПЛТ. Они могут в значительной степени способствовать проведению скрининга симптомов среди людей, контактировавших с больными ТБ в пределах домохозяйств или в обществе, призывать людей пройти ПЛТ, направлять их к соответствующим специалистам, а также работать с органами государственной власти и вести информационно-разъяснительную работу на уровне местных и национальных министерств здравоохранения в целях соответствующего распределения ресурсов и повышения спроса на ПЛТ в своих странах и конкретных регионах.

Информационная листовка «Как защититься от ТБ», подготовленная Региональным бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии

Как защититься от ТБ

О профилактическом лечении ТБ

Global Coalition of TB Activists

World Health Organization South-East Asia



Туберкулез (ТБ) является одной из 10 основных причин смерти людей по всему миру. Его вызывают туберкулезные бактерии, которые передаются воздушным путем при разговоре, кашле или чихании людей с ТБ.

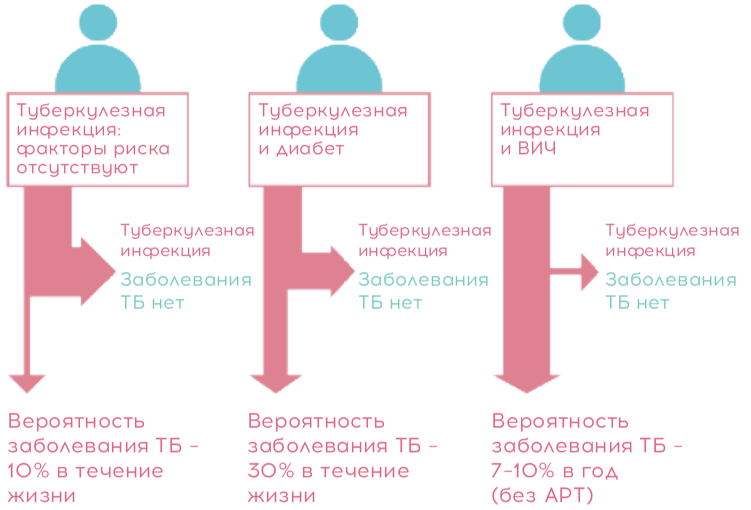


При попадании туберкулезных бактерий в организм события развиваются по одному из следующих сценариев.

- Иммунитет человека уничтожает бактерии до того, как они успевают причинить вред.

ИЛИ

- Иммунная система сдерживает распространение туберкулезных бактерий. Однако туберкулезная инфекция может перейти в активную форму заболевания позднее. Это обычно происходит на фоне ослабления иммунитета.



Профилактическое лечение ТБ (ПЛТ) представляет собой одно из наиболее эффективных средств предотвращения заболевания ТБ после контакта с туберкулезными бактериями.

Вероятность инфицирования туберкулезными бактериями значительно повышается в том случае, если человек, с которым вы близко контактируете, болен ТБ, а ваш иммунитет ослаблен.

Такие состояния, как ВИЧ-инфекция, диабет и силикоз, приводят к снижению иммунитета. Некоторые препараты, назначенные в связи с лечением других заболеваний, также могут ослаблять иммунитет.

Лечение туберкулезной инфекции даже при отсутствии заболевания является очень важной мерой защиты, подобно тому, как огнезащитную обработку дома следует проводить, несмотря на отсутствие пожара.

Кто нуждается в профилактическом лечении ТБ?

Люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ.)

Люди, находящиеся в тесном контакте с больным ТБ.

Взрослые, подростки и дети всех возрастов.

Особенно уязвимы дети в возрасте младше пяти лет.

Другие группы риска.

Люди, находящиеся на диализе, или начинающие терапию ингибиторами ФНО (фактор некроза опухоли), или готовящиеся к трансплантации органов, или пересадке костного мозга.

Люди с силикозом также нуждаются в систематическом тестировании и лечении латентной туберкулезной инфекции.

Целевые группы для получения ПЛТ согласно Руководству ВОЗ по ПЛТ 2020 г.

Диагностика туберкулезной инфекции

- Для тестирования на туберкулезную инфекцию можно проводить туберкулиновую кожную пробу (ТКП) или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест). Наличие и доступность этих тестов могут варьироваться в зависимости от страны и определяются национальными руководствами. Ни ТКП, ни IGRA не могут использоваться для диагностики активной формы заболевания ТБ.

- Проведение ТКП или IGRA не является обязательным требованием для назначения ПЛТ людям, живущим с ВИЧ, или детям младше пяти лет из домашних очагов ТБ инфекции. В то же время предполагается, что страны должны развивать инфраструктуру, необходимую для проведения этих тестов.



Профилактическое лечение ТБ (ПЛТ)

Существует множество вариантов лечения, из которых вы и ваш врач можете выбрать наиболее подходящий именно вам.

1

3HP

Изониазид (INH или H) + рифапентин (P) с приемом 1 раз в неделю на протяжении 12 недель, в общей сложности 12 доз для взрослых, подростков и детей в возрасте старше двух лет.

2

1HP

Изониазид + рифапентин с ежедневным приемом препаратов в течение одного месяца для подростков и детей в возрасте старше 12 лет.

Оба режима (3HP и 1 HP) можно назначать людям, живущим с ВИЧ

3

3HR

Рифампицин (R) + изониазид с ежедневным приемом препаратов на протяжении трех месяцев для взрослых и детей. Этот режим также можно назначать людям, живущим с ВИЧ и получающим АРТ, совместимый с рифампицином. В ряде стран имеются лекарственные формы, удобные для применения у детей.

4

6H/9H/36H

Ежедневный прием изониазида на протяжении шести месяцев для взрослых и детей, или ежедневный прием изониазида на протяжении девяти месяцев для взрослых и детей, или 36-месячный курс профилактического лечения изониазидом (ПЛИ) для ЛЖВ в условиях с высоким уровнем распространения ТБ.

5

4R

Ежедневный прием рифампицина на протяжении четырех месяцев для взрослых и детей.



При получении режимов лечения, содержащих изониазид, может потребоваться прием добавок с витамином B6 в целях профилактики периферической нейропатии. Прием витамина B6 необходим представителям групп высокого риска, таким как ЛЖВ, людям, страдающим от неполноценного питания, и беременным женщинам.

При отсутствии витамина B6 в качестве альтернативного варианта может использоваться комплекс витаминов группы B. Отсутствие витамина B6 не должно становиться препятствием для начала ПЛТ, как это сейчас происходит в некоторых странах.

Необходимость формирования спроса со стороны местных сообществ

Несмотря на общепризнанные преимущества ПЛТ, уровень осведомленности о них среди местных сообществ зачастую оказывается недостаточным. Члены местных сообществ должны получать достоверную информацию и поддерживать кампании по формированию спроса на услуги ПЛТ как стратегию, направленную на более активное распространение профилактического лечения туберкулеза. Это важно, потому что люди, инфицированные бактериями туберкулеза и подверженные риску развития заболевания, могут чувствовать себя хорошо и не осознавать необходимости в приеме лекарств.

Вопросы, которые чаще всего задают люди, живущие с ВИЧ



Насколько мне известно, я никогда не контактировал/а с больными ТБ. Нужно ли мне профилактическое лечение ТБ?

Да. ЛЖВ подвержены повышенному риску быстрого перехода туберкулезной инфекции в активную форму заболевания по причине ослабленного иммунитета.

Я уже получаю АРТ, насколько велика вероятность того, что я заболею ТБ?

Несмотря на то, что регулярный прием АРТ снижает общий риск заболевания ТБ, риск заражения туберкулезной инфекцией остается высоким даже на фоне АРТ по сравнению с ВИЧ-отрицательными людьми. Сочетание ПЛТ и АРТ значительно снижает риск ТБ.

Могу ли я принимать препараты АРТ и ПЛТ одновременно?

Да, препараты АРТ и ПЛТ можно принимать одновременно.



Я уже проходил/а лечение в связи с ТБ три года назад. Мне все равно требуется профилактическое лечение?

Да, потому что лечение заболевания ТБ в прошлом не дает защиты от повторного инфицирования ТБ.

На какой срок я получу защиту от ТБ в случае прохождения курса ПЛТ?

Согласно выводам ряда исследований, ПЛТ снижает уровень заболеваемости ТБ на период от 7 до 15 лет. ПЛТ позволяет спасти жизни, предупреждает развитие заболевания и предотвращает возможные страдания.

Требуется ли мне ПЛТ, если я живу с ВИЧ и получаю АРТ, а уровень клеток CD4 у меня высокий?

Да, всем взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, следует принимать ПЛТ в рамках комплексного пакета медицинской помощи в связи с ВИЧ, независимо от их уровня клеток CD4.

Нужно ли мне проходить профилактическое лечение ТБ, если я являюсь ВИЧ-положительным потребителем инъекционных наркотиков и получаю опиоидную заместительную терапию, но пока не получаю АРТ?

Да, среди людей, употребляющих наркотики (ЛУН), наблюдается более высокий уровень распространенности туберкулезной инфекции и заболевания ТБ. Люди, получающие режим 3HP в сочетании с опиоидной заместительной терапией, подлежат тщательному мониторингу в целях выявления признаков опийного абстинентного синдрома или других нежелательных реакций. Назначение рифампицина таким пациентам не рекомендуется.

Я принадлежу к группе ЛЖВ, у меня также диагностирован гепатит C. Можно ли мне получать ПЛТ?

Да, но в этом случае может потребоваться коррекция режима лечения. Люди с гепатитом C должны проконсультироваться со своим медработником/лечащим врачом.

Как исключить активную форму ТБ у ЛЖВ до начала профилактического лечения ТБ?

Для исключения активной формы ТБ у взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, можно проводить скрининг симптомов ТБ. Люди с такими симптомами, как кашель, повышенная температура тела, потеря массы тела или ночные поты, подлежат дальнейшему тестированию на заболевание ТБ. Людям, у которых этих симптомов отмечено не было, должно быть предложено ПЛТ в дополнение к АРТ.

Следует ли беременным женщинам, живущим с ВИЧ, получать ПЛТ?

Да. Беременные женщины, живущие с ВИЧ, подвергаются риску развития ТБ, который может повлечь за собой серьезные последствия как для самой женщины, так и для плода. Беременность не является основанием для отказа в предоставлении ПЛТ, однако назначение ПЛТ беременным должно сопровождаться тщательным мониторингом в целях выявления любых побочных эффектов.



Общие вопросы

Зачем мне принимать лекарства для лечения туберкулезной инфекции, если я чувствую себя здоровым человеком?

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

Что мне нужно делать при возникновении нежелательных реакций на препараты?

Если во время профилактического лечения у вас появляются какие-то симптомы, необходимо немедленно уведомить об этом своего медработника. Среди наиболее распространенных симптомов отмечают отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, ощущение дискомфорта в области живота, постоянную усталость или слабость, потемнение цвета мочи, светлый стул или желтуху.

Кто именно нуждается в тестировании на туберкулезную инфекцию и профилактическом лечении?

К группам риска с наибольшей вероятностью заболевания ТБ, которые в приоритетном порядке нуждаются в систематическом тестировании и лечении туберкулезной инфекции, независимо от места их пребывания, относятся живущие с ВИЧ взрослые, подростки, младенцы и дети младшего возраста; младенцы и дети младшего возраста, контактировавшие с больными ТБ; ВИЧ-отрицательные представители групп риска, которые определены на основании клинических критериев, в том числе люди с силикозом, или начинающие терапию ингибиторами ФНО/ готовящиеся к этой терапии, или находящиеся на диализе, или готовящиеся к трансплантации органов/пересадке костного мозга.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Г-жа Archana Oinam
Г-жа Blessina Kumar
Глобальная коалиция активистов в борьбе с ТБ

Г-жа Esty Febriani
LKNU (Индонезия)

Д-р Jamie Tonsing
Д-р Karuna Sagili
Союз

Г-жа Mona Balani
NCPI+ (Индия)

Г-жа Nandita Venkatesan
журналист и активист

Д-р Rohit Sarin
Национальный институт ТБ и респираторных заболеваний

Д-р Sarabjit Chadha
FIND

Д-р Sreenivas Nair
Партнерство «Остановить ТБ»

Совместный призыв к действиям по широкомасштабному внедрению профилактического лечения ТБ (ПЛТ)



Устранение основных факторов, препятствующих широкомасштабному внедрению профилактического лечения ТБ (ПЛТ)

Призыв к действиям

В 2018 г. в ходе заседания высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций государства-члены взяли на себя смелые обязательства по ликвидации ТБ. В частности, эти обязательства предусматривали предоставление профилактического лечения (ПЛТ) до 2022 г. как минимум 30 миллионам человек, среди которых 6 миллионов ЛЖВ и 24 миллиона человек из домашних очагов ТБ инфекции. В 2018 г. страны подтвердили, что услуги ПЛТ получили 1,8 миллионов ЛЖВ, 350 000 детей моложе пяти лет и 79 000 человек более старшего возраста, которые контактировали с больными ТБ.

До конца 2022 г. остается менее трех лет. Сегодняшние темпы привлечения людей к лечению позволяют рассчитывать на то, что целевые показатели по охвату ЛЖВ услугами профилактического лечения ТБ будут выполнены, чего нельзя сказать о плане охвата людей из домашних очагов ТБ инфекции. Еще одной проблемой для программ по борьбе с ТБ по всему миру стала текущая пандемия COVID-19. Однако программы по борьбе с ТБ должны продолжать свою работу в области планирования, активного и систематического стимулирования мер по расследованию контактов, обеспечению ПЛТ и лечению ТБ.

Для выполнения задач, поставленных в ходе заседания высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций, требуются общие усилия и расширенные инвестиции. Отличной инвестицией является разработка всеобъемлющей стратегии, включающей в себя ПЛТ.

Для устранения основных препятствий, ограничивающих глобальное широкомасштабное распространение ПЛТ, странам, партнерам, донорам и местным сообществам следует объединить свои усилия, чтобы:

- гарантировать, что все программы, призванные остановить или ликвидировать ТБ, включают ПЛТ в любые всеобъемлющие стратегии работы в качестве обязательного и неотъемлемого элемента;
- проводить активные и обширные информационно-разъяснительные кампании в поддержку распространения ПЛТ;
- активизировать расследование контактов внутри местных сообществ и в домохозяйствах людей с активной формой ТБ, особенно в условиях текущей пандемии COVID-19;
- организовывать ПЛТ для людей из любых возрастных групп, которые контактировали с больными ТБ, после исключения у них этого заболевания;
- включать ПЛТ в пакеты услуг в связи с ВИЧ и в услуги медицинских учреждений, которые оказывают помощь другим группам населения, соответствующим критериям ПЛТ;
- наращивать возможности для проведения тестирования на туберкулезную инфекцию и исключения заболевания ТБ;
- предлагать укороченные и легче переносимые режимы ПЛТ большему числу людей;
- обеспечивать соблюдение режима лечения и завершение полного курса ПЛТ;
- вести сбор данных о расследованиях контактов, начале и завершении ПЛТ в целях мониторинга эффективности программ.

Устранение основных факторов, препятствующих широкомасштабному внедрению профилактического лечения ТБ (ПЛТ)

Призыв к действиям

Профилактическое лечение ТБ (ПЛТ) – это одно из ключевых мероприятий, от которых зависит достижение целей Стратегии по ликвидации туберкулеза. Эффективность ПЛТ как инструмента, позволяющего минимизировать число случаев перехода туберкулезной инфекции в активную форму ТБ, составляет от 60 до 90%, а его защитные свойства могут сохраняться на протяжении многих лет. Тем не менее глобальная работа по расширению ПЛТ пока ведется слишком медленными темпами, и сегодня пришла пора принимать незамедлительные меры для ускорения программного внедрения ПЛТ.

Текущая пандемия COVID-19 значительно осложняет работу по профилактике и лечению ТБ по всему миру, включая широкомасштабное внедрение ПЛТ. Несмотря на это, программы по борьбе с ТБ должны продолжать усилия по наращиванию услуг в связи с ТБ и использовать потенциал мер по борьбе с COVID-19 для обеспечения синергетического эффекта. Люди, вынужденные оставаться дома из-за карантина, введенного в связи с COVID-19, подвергаются дополнительному риску заражения ТБ в пределах домохозяйств, и это означает необходимость активизировать работу по расследованию контактов для одновременного выявления случаев ТБ и обеспечения широкомасштабного охвата контактных лиц услугами ПЛТ.

В этом призыве к действиям представлены ключевые аспекты, которые странам следует принимать во внимание при включении ПЛТ в свои программы профилактики ТБ и приведении их в соответствие с другими последними рекомендациями на эту тему[i,ii]. Этот призыв адресован главным образом руководству программ и техническим агентствам, которые оказывают им помощь в пересмотре стратегий и выработке предложений по финансированию. В призыве особо подчеркивается необходимость укреплять механизм расследования контактов, так как во многих странах эта работа ведется недостаточно эффективно, и колоссальные потребности населения в профилактике ТБ по-прежнему остаются без внимания. Это не умаляет важности мер по обеспечению надлежащего охвата услугами ПЛТ людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и всех тех, кто нуждается в профилактике туберкулеза[1].

Необходимо позиционировать ПЛТ как один из неотъемлемых компонентов всеобъемлющей стратегии борьбы с ТБ. Это особенно важно, если учесть, что появления надежной вакцины против этого заболевания в ближайшем будущем не предвидится. Национальные стратегические планы по борьбе с ТБ и заявки на финансирование должны включать мероприятия по ПЛТ с амбициозными целями и соответствующими бюджетами.

Программные аспекты работы по расследованию контактов и профилактического лечения ТБ.

- Люди, которые контактируют с больными активной формой ТБ, подвергаются повышенному риску заражения туберкулезной инфекцией и развития заболевания. Доля случаев заболевания ТБ среди людей, контактировавших с туберкулезной инфекцией в пределах домохозяйств, и в первую очередь среди детей, составляет 5% и более. ЛЖВ, контактировавшие с больными ТБ, подвергаются высокому риску развития ТБ. Цель расследования контактов заключается в выявлении этих людей и выяснении необходимости проведения лечения ТБ или ПЛТ. Эти мероприятия способны остановить прогрессирование инфекции и обеспечить лечение заболевания на ранних стадиях, что приводит к снижению тяжести течения, летальности и распространения туберкулеза.
- Расследование контактов также позволяет выявлять людей, которые контактировали с больными лекарственно-устойчивым туберкулезом. Это требует иных подходов к ПЛТ и последующему наблюдению. Все это особенно актуально для стран Восточной Европы и Центральной Азии, а также других регионов, где широко распространена устойчивость к рифамицинам и изониазиду – основным компонентам режимов ПЛТ, используемым на сегодняшний день.

[1] К ним относятся люди, начинающие терапию ингибиторами ФНО (фактор некроза опухоли), или находящиеся на диализе, или готовящиеся к трансплантации органов/пересадке костного мозга, пациенты с силикозом, а также заключенные, медработники, мигранты, бездомные и лица, употребляющие наркотики.

- Предоставление услуг ПЛТ для контактных лиц, которые также получают помощь в связи с ВИЧ, может быть включено в программы дифференцированного оказания услуг в связи с ВИЧ (ДОУ), в рамках которых в настоящее время ведется активное распространение услуг АРТ и мер по интенсивному выявлению случаев ТБ, в первую очередь в регионах с высоким бременем ВИЧ. В то же время не следует откладывать предоставление ПЛТ людям, живущим с ВИЧ, до полного внедрения ДОУ.
- Расследование контактов и активное выявление случаев ТБ следует проводить не только в домохозяйствах, но и в других местах совместного пребывания людей и медицинских учрежден
- Правительства и доноры должны выделять необходимые кадровые и финансовые ресурсы для проведения расследования контактов в пределах домохозяйств и ведения лиц, имевших контакт с туберкулезной инфекцией, путем привлечения достаточного числа специалистов, мобилизации местных сообществ, организации транспортных услуг, предоставления доступа к диагностике, поставок препаратов и поддержки соблюдения режимов лечения, а также за счет модернизации систем учета и финансирования операционных исследований в целях выявления оптимальных моделей медицинской помощи для обеспечения широкомасштабного внедрения ПЛТ.

Тестирование на туберкулезную инфекцию

- Тестирование на туберкулезную инфекцию с использованием туберкулиновой кожной пробы (ТКП) или анализа высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA) помогает выявлять людей, которые в наибольшей степени нуждаются в ПЛТ, и избегать необоснованного назначения ПЛТ и сопутствующего отрицательного эффекта. Положительные результаты теста также становятся для людей дополнительным аргументов в пользу ПЛТ. Однако в настоящее время национальные программы имеют ограниченные возможности для проведения тестирования. Поставки ТКП с гарантированным соответствием стандарту качества остаются ограниченными, а тесты на базе IGRA являются более дорогостоящими и предусматривают забор образцов крови, которые затем должны быть транспортированы в хорошо оснащенные лаборатории.
- Необходимо устранять инфраструктурные и материально-технические ограничения, препятствующие организации тестирования с применением ТКП/IGRA, а долгосрочная цель заключается в наращивании возможностей системы здравоохранения в области кадровых ресурсов, материально-технического обеспечения и снабжения, а также мониторинга и оценки. Все это также заложит основу для будущего быстрого внедрения новых улучшенных тестов на ТБ для использования непосредственно в месте оказания медицинской помощи.
- В то же время в краткосрочной перспективе отсутствие ТКП/IGRA не должно становиться препятствием для организации ПЛТ в группах, подверженных наибольшему риску развития ТБ. Тестирование на туберкулезную инфекцию НЕ требуется среди детей в возрасте младше пяти лет, контактировавших с больным ТБ, и среди ЛЖВ, учитывая необходимость скорейшего устранения последствий таких контактов в этих подгруппах.
- Помимо тестирования на туберкулезную инфекцию, перед началом ПЛТ важно также исключить заболевание ТБ. Рентгенография органов грудной клетки может сыграть важную роль в исключении туберкулеза и повысить уверенность в ПЛТ. Еще одним важным компонентом медицинской помощи, ориентированной на потребности людей, является консультирование, которое помогает сделать осознанный выбор в отношении ПЛТ на основе четкого понимания потенциальных преимуществ и негативного эффекта лечения.
- Правительства и доноры должны предусмотреть необходимые кадровые и инфраструктурные ресурсы, которые требуются для предоставления услуг тестирования на туберкулезную инфекцию и рентгенографии органов грудной клетки большему числу людей.

Варианты профилактического лечения ТБ и поддержка

- В обновленной редакции руководства ВОЗ по ПЛТ 2020 г. представлены многочисленные варианты лечения, наилучшим образом адаптированные к потребностям конкретных целевых групп, включая детей и ЛЖВ, проживающих в местах с высоким или низким бременем ТБ[iii].
- Одна из целей программ заключается в обеспечении перехода к укороченным и легче переносимым режимам ПЛТ на основе рифамицина, которые демонстрируют более высокие показатели приверженности лечению.
    - Режимы лечения, содержащие рифапентин и рассчитанные на 4 или 12 недель (3HP и 1HP), в настоящее время рекомендованы многим людям, которые нуждаются в ПЛТ.
    - Эти режимы могут также использоваться для лечения детей, однако в настоящее время наиболее предпочтительным вариантом является режим изониазид + рифампицин (3HR) продолжительностью 3 месяца, поскольку в нем предусмотрены диспергируемые комбинированные препараты с фиксированной дозой, удобные для применения у детей.
    - Наиболее предпочтительным вариантом ПЛТ для ЛЖВ (включая беременных женщин и женщин в послеродовый период) может быть трехкомпонентный комбинированный режим, состоящий из ко-тримоксазола, изониазида и витамина B6.
    - Необходимо также предусмотреть ПЛТ для защиты в программных условиях людей, которые контактировали с больными МЛУ-ТБ.
- Несмотря на то что укороченные режимы лечения на основе рифамицина и другие режимы ПЛТ в целом являются безопасными, следует обеспечить наличие других вспомогательных препаратов (таких как пиридоксин) и тестов (таких как функциональные печеночные пробы) (в случае необходимости). Поскольку они не являются стандартными компонентами режимов лечения, их отсутствие не должно быть препятствием для широкомасштабного распространения ПЛТ.
- До обеспечения бесперебойных поставок препаратов, необходимых для внедрения новых режимов ПЛТ, странам рекомендуется придерживаться прежних подходов (таких как лечение изониазидом в течение 6 месяцев) в работе со взрослыми и детьми, которые нуждаются в профилактическом лечении.
- Люди, получающие ПЛТ, нуждаются в активной поддержке для прохождения полного курса с получением максимальной пользы от лечения. В связи с этим программы могут организовывать личные встречи и использовать коммуникационные технологии для поддержки соблюдения режима лечения по аналогии с инструментами, которые уже используются в рамках лечения активного ТБ.
- Правительства и доноры должны обеспечивать бесперебойные поставки препаратов для ПЛТ и поддерживать переход к оптимальным моделям профилактического лечения людей, контактировавших с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым ТБ. Они должны поощрять подходы, ориентированные на нужды и интересы людей, соблюдение права на неприкосновенность частной жизни и защиту от стигматизации.

Мониторинг и оценка профилактического лечения ТБ

- Мониторинг и оценка эффективности работы программ должны быть сосредоточены на следующих трех индикаторах.
    1. Охват мероприятий по расследованию контактов.
    2. Охват ПЛТ (начало).
    3. Завершение ПЛТ.
- Правительства и доноры должны содействовать использованию инструментов электронного сбора данных для формирования основных показателей стратегической информации и сбора других данных, полезных для оказания индивидуальных услуг, например в случае получения сообщений о неблагоприятных явлениях во время лечения и любых принятых корректирующих мерах.

Основные источники:

[i] https://www.who.int/activities/preventing-tb/.

[ii] https://www.theglobalfund.org/media/6349/core_tbhumanrightsgenderequality_technicalbrief_en.pdf. https://www.theglobalfund.org/media/4765/core_hiv_infonote_en.pdf.

[iii] Эти виды лечения предоставляются в рамках Глобального механизма обеспечения лекарственными средствами партнерства «Остановить ТБ» http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf.

Приложение 2. Координационные механизмы поддержки ПВ ПЛТ

Министерство здравоохранения должно учредить и укрепить совместный национальный координационный орган и/или национальную рабочую группу технических экспертов, которые будут поддерживать широкомасштабное ПВ ПЛТ посредством реализации положений недавних глобальных рекомендаций. Возможен также вариант, при котором уже существующий орган, способный выполнять одновременно руководящие и технические функции, будет наделен дополнительными полномочиями по консультированию министерства здравоохранения и национальных программ по ТБ, ВИЧ и др. Данная структура будет направлять и поддерживать усилия правительств по выполнению их национальных обязательств в отношении ПВ ПЛТ, принятых в 2018 г. в ходе первого в истории заседания высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций. Хотя технические экспертные ресурсы могут быть созданы на национальном уровне, консультации необходимо проводить на всех уровнях. Во главе административных органов должны стоять руководители высшего звена в составе федеральных и местных правительств, а в самих органах следует обеспечивать равное или разумное представительство всех заинтересованных сторон.

Сфера полномочий

Совместный национальный координационный орган по реализации услуг ПЛТ должен отвечать за вопросы руководства, планирования, координации и реализации ПВ ПЛТ, а также за привлечение финансирования со стороны правительства и доноров. Координационный орган должен учредить или назначить техническую рабочую группу, которая будет заниматься консультированием по техническим аспектам распространения ПВ ПЛТ.

Национальной **технической рабочей группе** могут быть поручены следующие задачи:

- анализ новых фактических данных, полученных на национальном и глобальном уровнях, пересмотр действующей национальной политики и руководств в отношении ПВ ПЛТ, управление процессом актуализации местных руководств и приведения их в соответствие с последними фактическими данными;
- проведение ситуативной оценки таких параметров, имеющих значение для принятия стратегических решений о ПВ ПЛТ, как:
  - бремя заболевания ТБ (и туберкулезной инфекции) в разных группах риска;
  - возможности действующей системы здравоохранения (укомплектованность кадрами, квалификация персонала, наличие оборудования) для оценки интенсивности контакта и риска инфицирования ТБ и исключения заболевания ТБ;
  - имеющиеся финансовые ресурсы и пробелы, от которых зависит широкомасштабное распространение услуг ПЛТ по всей стране, а также эффективность и затраты в зависимости от использования того или иного подхода (разные режимы лечения, использование тестов на туберкулезную инфекцию);
  - потенциал для мобилизации дополнительных ресурсов;
  - эффективность программы и факторы, препятствующие ее реализации;
- представление национальному координационному органу и/или национальным программам научных обоснований для отдельных компонентов ПВ ПЛТ, входящих в национальные стратегические планы и программы;

- руководство процессами выявления и определения степени приоритетности целевых групп, нуждающихся в ПВ ПЛТ, а также разработка стратегий по охвату этих групп;
- составление национального руководства по внедрению, стандартных операционных процедур и памяток (включая содержание учебных модулей) с учетом особенностей конкретной страны;
- разработка инструментов, которые позволят развеять опасения и мифы о ПЛТ, для содействия
- реализации и распространения ПЛТ в национальном масштабе.

Членство

В **состав совместного национального координационного органа по реализации ПЛТ** могут входить:

- руководитель программы при министерстве здравоохранения;
- руководители программ из профильных министерств, выбор которых определяется национальной спецификой (например, ответственные за минимизацию отрицательных эффектов, за работу медико-санитарных служб при пенитенциарных учреждениях или на предприятиях горнодобывающей промышленности);
- представители федерального министерства, ответственного за вопросы финансирования;
- руководители национальных программ по ТБ и ВИЧ и других профильных программ (включая службы по вопросам репродуктивного и материнского здоровья, здоровья новорожденных, детей и подростков, медико-санитарные службы при пенитенциарных учреждениях);
- руководители программ, которые являются основными партнерами по реализации ПЛТ;
- представители гражданского общества;
- представители групп, которые подвергаются риску или уже затронуты ТБ;
- представители ключевых технических партнеров и финансовых ведомств, выполняющие руководящие функции в конкретной стране.

В **состав национальной технической рабочей группы, ответственной за широкомасштабное распространение ПЛТ** могут входить:

- национальные эксперты по ТБ и ВИЧ;
- представители национальных программ по ТБ и ВИЧ и других профильных программ по вопросам репродуктивного и материнского здоровья, здоровья новорожденных, детей и подростков и др.;
- представители врачей, медсестер/медико-санитарного персонала, работающего непосредственно с пациентами, медработники из местных сообществ;
- представители агентств, ответственных за закупки лекарственных препаратов и вопросы безопасности / нормативно-правовые вопросы;
- представители групп людей с ТБ и ВИЧ, гражданского общества, групп, которые подвергаются риску ТБ или затронуты этим заболеванием;
- представители национальных исследовательских институтов;
- местные и/или международные технические партнеры;
- сотрудник странового офиса ВОЗ.

Регулярность заседаний. Заседания национального координационного органа и технической рабочей группы должны проводиться с той периодичностью, которая необходима для обеспечения текущей работы с учетом национальной специфики.

Секретариат. Национальные программы по ТБ и ВИЧ могут выполнять функции секретариата как для национального координационного органа, так и для технической рабочей группы экспертов и проводить заседания обеих структур по очереди, в зависимости от приоритетности вопросов на повестке дня. Обе программы должны выделять финансирование для регулярного созыва заседаний обеих групп.

Приложение 3. Финансовые аспекты программного ведения профилактического лечения ТБ

При составлении бюджета ПВ ПЛТ необходимо принимать во внимание следующие аспекты, поскольку именно они определяют размер затрат.

- **Предполагаемое бремя ТБ инфекции**
  - Представители каждой из целевых групп (ЛЖВ, контактные лица, группы риска, определенные на основании клинических критериев, другие группы риска).
  - Число домохозяйств и прочих мест (медицинские учреждения, центры АРТ), которые должны быть охвачены мероприятиями ПЛТ.

- **Обследование целевых групп**
  - Тестирование на туберкулезную инфекцию (ТКП/IGRA) в соответствии с положениями национальной политики (в частности, общие поставки оборудования, необходимого для проведения тестирования, стоимость закупок расходных материалов, сбор и транспортировка лабораторных образцов).
  - Обеспечение доступа к услугам рентгенографии органов грудной клетки (например, предоставление людям бесплатных купонов на такие услуги, привлечение частных медицинских центров для оказания услуг рентгенографии органов грудной клетки).
  - Направление на проведения обследования (включая компенсацию транспортных расходов для контактных лиц, сбор и транспортировка лабораторных образцов).

- **Кадровые ресурсы**
  - Привлечение дополнительного персонала/предоставление льгот медработникам из местных сообществ и волонтерам.
  - Эпидемиологическое расследование контактов:
    - транспортировка медработников;
    - транспортировка контактных лиц в медицинские учреждения для проведения скрининга на ТБ, обследования и оказания услуг ПЛТ.
  - Предоставление услуг ПЛТ и последующее наблюдение.
  - Лабораторная работа.
  - Надзор и мониторинг.
  - Организация работы с лекарственными средствами и их распределение.
  - Наращивание потенциала и поддержка:
    - подготовка медработников разных уровней системы здравоохранения;
    - памятки для сотрудников.

- **Профилактическое лечение ТБ**
  - Стоимость препаратов для режимов лечения, предназначенных разным группам риска.
  - Закупки (стоимость доставки, оплата закупок, хранение на складах, повторная упаковка).
  - Стоимость дополнительных препаратов (резервный запас, закупки таких вспомогательных средств, как витамин B6).
  - Поддержка соблюдения режима лечения (например, при помощи телефонных звонков, СМС, средств видеосвязи, дополнительных посещений на дому).

- **Формирование спроса**
  - Информационно-разъяснительная работа с участием разработчиков политики и основных заинтересованных сторон.
  - Разъяснительная работа среди специалистов и медработников.
  - Повышение осведомленности местного сообщества о людях, излечившихся от ТБ, сетях ЛЖВ и др.
  - Консультирование индексных пациентов/ семей.
  - Информационно-просветительские материалы на тему здоровья для групп риска и членов их семей.

- **Мониторинг и оценка**
  - Системы данных для внедрения электронных инструментов учета и отчетности.
  - Модернизация существующих или создание новых инструментов для учета данных о ТБ и/или ВИЧ в целях сбора основных сведений, необходимых для составления программных индикаторов и клинического ведения пациентов (например, сведений о нежелательных явлениях).

Приложение 4. Контрольный перечень вопросов при планировании ПВ ПЛТ

Деятельность	Текущий статус	Дальнейшие меры
Национальный стратегический план борьбы с ТБ (НСП)		
Планирование совещаний основных заинтересованных сторон как координационного механизма ПВ ПЛТ		
Предварительная оценка расходов, связанных с реализацией новых рекомендаций		
Утвержденные национальные индикаторы ПВ ПЛТ		
Пересмотр НСП		
Обновление руководств		
Заседание национальной технической группы экспертов		
Выявление (приоритетных) групп риска		
Алгоритм диагностики (роль тестов на туберкулезную инфекцию и рентгенографии органов грудной клетки)		
Варианты лечения (режимы, критерии отбора)		
Распространение среди ключевых заинтересованных лиц		
План расширения охвата		
Заседание группы с участием различных заинтересованных сторон в целях поддержки широкомасштабного внедрения ПЛТ (руководители программ по ТБ и ВИЧ, представители других профильных министерств, к ведению которых относится деятельность пенитенциарных учреждений, больниц и частных поставщиков услуг, работа с мигрантами и потребителями наркотиков)		
Охват ЛЖВ		
Охват детей в возрасте младше пяти лет из домашних очагов ТБ инфекции		
Охват детей в возрасте пяти лет и старше из домашних очагов ТБ инфекции		
Охват групп риска, определенных на основании клинических критериев, и других контактных лиц		

Деятельность	Текущий статус	Дальнейшие меры
Подготовка		
Оценка потребностей		
Учебные модули и учебно-методические материалы для широкой общественности (рекомендуется рассмотреть возможность использования электронных средств обучения)		
Информационно-разъяснительная работа с участием разработчиков политики		
Обучение врачей, медсестер, медико-санитарного персонала и работников из местных сообществ особенностям режимов лечения, проведению терапии и принятию мер в связи с нежелательными явлениями		
Информационная работа с местными сообществами		
Составление схемы с перечислением медицинских учреждений, действующих на базе местных сообществ / общинных медработников / волонтеров		
Составление схемы с перечислением организаций, действующих на базе местных сообществ		
План по привлечению представителей общественности к информационно-просветительской работе и проведению скрининга на ТБ, ПЛТ и последующего наблюдения		
Мониторинг и оценка		
Модернизация инструментов учета и отчетности в соответствии с национальными индикаторами ПЛТ		
Электронные инструменты сбора данных и отчетности		
Системы мониторинга и принятия мер в связи с нежелательными явлениями		
Анализ реализации ПЛТ на всех уровнях и контрольные визиты		
Данные о ПВ ПЛТ для ЛЖВ, детей в возрасте младше пяти лет из домашних очагов ТБ инфекции и других контактных лиц		
Данные о других группах риска, определенных на основании клинических критериев (таких как силикоз, диализ, трансплантация органов или костного мозга)		
Организация и осуществление закупок и поставок		
Включение рифапентина в национальный перечень жизненно необходимых препаратов		
Регистрация рифапентина или создание механизма для получения разрешения на импорт в целях ускорения процедуры поставок		
Прогнозирование потребностей в лекарственных препаратах и средствах диагностики		
Размещение заказов на лекарственные препараты и средства диагностики		
Упаковка и поставка		
Управление запасами		

Приложение 5. Ответы на часто задаваемые вопросы о ТКП

Что такое туберкулиновая кожная проба (139)?

Туберкулиновая кожная проба (ТКП), которую также часто называют реакцией Манту, впервые была применена на практике в 1908 г. и благодаря своей низкой стоимости и возможности выполнения даже в местах с очень ограниченными ресурсами по-прежнему остается самым распространенным в мире видом тестирования на туберкулезную инфекцию. Для проведения ТКП не требуется ни сложного лабораторного оборудования или процедур, ни высококвалифицированных лаборантов, однако медицинский персонал должен обладать навыками внутрикожного введения туберкулина. Внутрикожная инъекция туберкулина вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа у людей, в организме которых присутствует туберкулезная инфекция. У таких людей Т-лимфоциты сенсибилизированы по причине уже имеющейся инфекции *M. tuberculosis*, и туберкулин вызывает приток таких иммунных клеток к участку кожной пробы, что приводит к местной воспалительной реакции. Медсестры и другие медработники, прошедшие необходимую подготовку и обладающие соответствующими навыками, умеют проводить и расшифровывать результатов ТКП. Они также должны уметь разъяснять значение каждого конкретного результата пробы людям, которым она была сделана.

Как проводится ТКП?

ТКП в каждой стране должна носить унифицированный характер и предусматривать введение либо 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) PPD-S, либо 2 ТЕ PPD RT23, которые вызывают схожую реакцию у людей, имеющих инфекцию *M. tuberculosis*. В целях стандартизации чтения и расшифровки результатов чаще используют 5 ТЕ PPD RT23.

Туберкулин должен вводиться строго внутрикожно на внутренней поверхности предплечья. При правильном введении должна появиться небольшая реакция в виде уплотнения (6–10 мм). В случае неправильного введения следует незамедлительно ввести повторную дозу, отступив от места первоначальной инъекции не менее чем на 5 см. При этом в медицинской карте необходимо указать место второй пробы. Очень важно обеспечить возвращение человека с ТКП для расшифровки результатов в течение 48–72 часов после постановки пробы. Место постановки пробы должно оставаться чистым, непокрытым, без расчесов и растираний.

Из каких этапов состоит туберкулиновая кожная проба?

1. Подготовка и проведение теста
   - Необходимо проконсультировать пациента относительно сути пробы и объяснить, почему он обязательно должен вернуться в течение 48–72 часов для расшифровки ее результатов.
   - Идеальным местом для инъекции является внутренняя поверхность левого предплечья, 5–10 см от локтевого сустава, на участке кожи, где не проходят границы мышц или вены и отсутствуют волосы, татуировки, поражения кожи или шрамы. Если этот участок явно загрязнен, следует вымыть его водой с мылом. Для проведения ТКП также могут быть использованы другие участки (например, правое предплечье, обе стороны груди и спина) в том случае, если на левом предплечье имеются травмы, раны, обширные шрамы, бинты или хирургические гипсовые повязки, если оно полностью покрыто татуировкой, если левая рука ампутирована.

- Ампулы с туберкулином являются многодозовыми (10 или 50 доз). Ампулы подлежат хранению при температуре 2–8°C вдали от прямых солнечных лучей. Ампула может быть использована в течение одного месяца после вскрытия и подлежит утилизации в случае изменения цвета жидкости или по истечении 30 дней.
- Необходимо использовать градуированный шприц емкостью 1 мл или туберкулиновый шприц, который выдает ровно 0,1 мл раствора, и иглу для инъекций 27G; набрать в шприц 0,1 мл (5 единиц) туберкулина (или объем, указанный в инструкции производителя), удалить воздух и лишние капли.
- Введение туберкулина должно состояться в течение 20 минут после того, как препарат был набран в шприц.
- Необходимо осторожно обработать место введения препарата спиртовым тампоном, растянуть соответствующий участок кожи между большим и указательным пальцами, медленно ввести иглу срезом вверх под углом от 5 до 15 градусов примерно на 3 мм, чтобы отверстие иглы скрылось в эпидермисе и было видно непосредственно под кожей. Отпустите растянутый участок кожи и начните медленно вводить туберкулин, убедившись в отсутствии утечки препарата. Если утечки не происходит, продолжайте медленно вводить раствор до конца (0,1 мл в полном объеме), а затем быстро вытащите иглу. В случае появления капли крови промокните место инъекции с использованием спиртового антисептика, действуя очень осторожно, чтобы не выдавить введенный туберкулин.
- В случае правильного выполнения процедуры в месте инъекции появится бледное округлое уплотнение диаметром 6–10 мм. Если его диаметр составляет менее 6 мм, пробу следует повторить.

2. Расшифровка реакции на ТКП
   - Расшифровка результата пробы должна произойти в промежуток между 48 и 72 часами после ее постановки (НЕ ранее чем через 48 часов и НЕ позднее чем через 72 часа).
   - Расшифровка результата пробы осуществляется при хорошем освещении, при этом рука пациента должна быть слегка согнута в локте. Оцените наличие папулы (осязаемый и слегка возвышающийся участок кожи, где наблюдаются уплотнение или отек тканей), сначала изучите его визуально, а затем осторожно и без нажима ощупайте. Проведите кончиками пальцев по поверхности предплечья во всех четырех направлениях, чтобы четко локализовать границы или края папулы. Используя кончик пальца в качестве ориентира, отметьте самый широкий участок между границами папулы на предплечье тонкой линией или пунктиром. Если границы папулы отличаются неровностью, отметьте и измерьте самый большой диаметр.
   - Диаметр папулы измеряется вдоль предплечья, по направлению от большого пальца к мизинцу. Поместите пластиковую линейку так, чтобы нулевое деление оказалось внутри границы, отмеченной тонкой линией или пунктиром, и измерьте участок линейки до точки или границы тонкой линии справа. Если результат измерения находится между двумя значениями на миллиметровой шкале, запишите меньшее значение.
   - Не измеряйте покраснение или подкожное кровоизлияние.
   - Еще одним вариантом расшифровки результата пробы является использование метода шариковой ручки *(140)*. В этом случае шариковой ручкой нужно провести линию по поперечной оси предплечья, отступив на 1–2 см от видимого участка кожной реакции и, медленно продвигаясь по направлению к ее центру, слегка нажимать кончиком ручки на кожу. То место, где ручка встречает сопротивление при движении вдоль кожи, является внешней границей папулы. Отметьте тонкой линией или пунктиром самый широкий участок между краями папулы и измерьте диаметр линейкой в соответствии с принципом, описанным выше.

3. Учет переменных
   - Необходимо четко указать в медицинской карте место введения ТКП.
   - В остальных случаях нужно указать точный размер папулы в миллиметрах. Не следует обозначать результат как «положительный» или «отрицательный».
   - В случае возникновения нежелательных явлений в связи с постановкой пробы, например появление везикул, вздутия, лимфангита, язв или некроза, следует указать их в медицинской карте пациента.

Как интерпретируется реакция на ТКП?

С помощью ТКП измеряется не уровень иммунитета к ТБ, а степень гиперчувствительности к туберкулину. При интерпретации результатов кожной пробы учитывают вероятность инфицирования пациента туберкулезом и риск перехода туберкулезной инфекции в активную форму заболевания, а также размер папулы в миллиметрах. В то же время никакой корреляции между размером папулы и вероятностью заболевания ТБ в настоящий момент (низкая прогностическая ценность положительного результата) или риском перехода туберкулезной инфекции в активную форму в будущем не существует *(141)*. Точно так же отсутствует корреляция между размером реакций на ТКП после вакцинации БЦЖ и степенью защищенности от заболевания ТБ. В целом следует с большой осторожностью подходить к интерпретации результатов ТКП и учитывать персональные факторы клинического риска при вынесении заключения о том, что размер папулы свидетельствует о положительном результате (5 мм, 10 мм или 15 мм). Образование везикул, вздутия, лимфангита, язв или некроза на участке кожной пробы также подлежит регистрации, поскольку такие реакции могут указывать на высокую степень чувствительности к туберкулину и, следовательно, на наличие туберкулезной инфекции *(142)*.

Отрицательный результат теста может свидетельствовать об отсутствии инфекции бактериями *M. tuberculosis* или же о недавнем инфицировании, указывая на то, что организм человека не успел выработать реакцию на кожную пробу. С момента инфицирования до выработки клеточного иммунитета проходит около 12 недель, в течение которых результаты ТКП будут отрицательными. У большинства детей с отрицательными результатами пробы инфекция бактериями *M. tuberculosis*, скорее всего, отсутствует. Люди с ослабленным иммунитетом, особенно ЛЖВ, имеющие низкий уровень клеток CD4, или страдающие от неполноценного питания в тяжелой форме, нередко демонстрируют отрицательный результат теста PPD. Отсутствие клеточного иммунитета к туберкулину может быть связано как с отсутствием сенсибилизации Т-лимфоцитов в прошлом, так и с анергией кожи по причине иммуносупрессии. В таблице ниже указаны состояния, при которых разные размеры папулы расцениваются как признак туберкулезной инфекции.

Папула размером *5 мм и более* считается положительным результатом для таких групп населения, как	**Папула размером *10 мм и более* считается положительным результатом для таких групп населения, как**	**Папула размером *15 мм и более* считается положительным результатом для таких групп населения, как**
• ВИЧ-инфицированные люди • дети, страдающие от недостаточного питания в тяжелой форме • люди, недавно контактировавшие с больным ТБ • люди, у которых по итогам рентгенографии органов грудной клетки наблюдаются фиброзные изменения, свидетельствующие о ТБ в анамнезе • люди, которые нуждаются в трансплантации органов или имеют иммуносупрессию, получающие такие цитотоксические иммунодепрессанты, как циклофосфамид или метотрексат • люди с иммуносупрессией по иным причинам (например, прием преднизона в дозировке более 15 мг/сут в течение месяца и более, прием антагонистов ФНО-α)	• люди, недавно (в течение пяти прошедших лет) эмигрировавшие из стран с высоким уровнем распространенности ТБ • потребители инъекционных наркотиков • жители и сотрудники мест с высокой плотностью населения и повышенным риском ТБ (например, пенитенциарные учреждения, дома престарелых, медицинские учреждения, приюты для бездомных) • сотрудники лабораторий по диагностике микобактериозов • люди с клиническими состояниями, которые подвергают их высокому риску ТБ (например, диабет, продолжительная кортикостероидная терапия, лейкемия, терминальная почечная недостаточность, синдром хронической мальабсорбции, низкая масса тела) • дети в возрасте младше пяти лет или дети и подростки, контактировавшие со взрослыми из групп высокого риска	• люди, у которых отсутствуют подтвержденные факторы риска ТБ. Папула, размер которой превышает 15 мм, как правило, не является следствием прошлой вакцинации БЦЖ или контакта с экзогенными микобактериями

Что такое ложноположительные реакции?

Некоторые люди могут реагировать на ТКП даже при отсутствии инфекции бактериями *M. tuberculosis*. Причины такой реакции могут включать:

- инфицирование нетуберкулезными микобактериями;
- вакцинация БЦЖ в прошлом (предшествующая вакцинация может давать ложноположительный результат тестирования в течение многих лет) *(143)*;
- низкий риск контакта с больным ТБ (в силу низкой специфичности ТКП большинство положительных результатов у людей с низким риском должны расцениваться как ложноположительные) *(144)*;
- ошибки при введении ТКП или интерпретации реакции.

Что такое ложноотрицательные реакции?

Отрицательный результат ТКП обычно означает, что человек никогда не контактировал с бактериями *M. tuberculosis*. В то же время нижеследующие факторы могут стать причиной ложноотрицательного результата или снизить способность организма реагировать на туберкулин:

- кожная анергия (то есть неспособность кожи на реакцию по причине ослабленного иммунитета или приема иммунодепрессантов);
- недавняя туберкулезная инфекция (в течение 12 недель после контакта) или очень давняя туберкулезная инфекция (многолетняя);
- все дети младше пяти лет; чем младше ребенок, тем выше вероятность;
- недавняя вакцинация живой вакциной (корь и оспа) или вирусные заболевания (корь и ветряная оспа);
- тяжелая форма заболевания ТБ (милиарный ТБ, туберкулезный менингит);
- ошибка при выполнении ТКП (подкожная инъекция, недостаточная доза) или интерпретации реакции.

Как проявляются нежелательные реакции на ТКП?

- **В течение 12 часов:** повышение температуры тела, болезненные ощущения в месте инъекции, зуд, дискомфорт, покраснение кожи, сыпь.
- **В течение трех дней после ТКП:** подкожное кровоизлияние или гематома в месте инъекции, везикулы, язвы и некроз (у людей с высоким уровнем сенсибилизации). В случае резко положительной реакции на месте инъекции также может образоваться шрам.

Кому может быть проведена ТКП?

Туберкулиновую кожную пробу можно делать большинству людей. Она противопоказана лишь тем, у кого в прошлом наблюдались тяжелые реакции на ТКП (такие как некроз, вздутие, анафилактический шок или язвы). Противопоказания для ТКП также отсутствуют у детей грудного и младшего возраста, беременных женщин, ЛЖВ или людей, которые были вакцинированы БЦЖ.

Как часто можно повторять ТКП?

Как правило, повторное выполнение ТКП не сопряжено с какими-либо рисками. Если пациент не возвращается для расшифровки результатов ТКП в течение 48–72 часов после пробы, допускается постановка повторной пробы в кратчайшие сроки.

Какие существуют противопоказания для ТКП?

- Подтвержденная гиперчувствительность к любому из компонентов ТКП.
- Тяжелая реакция на туберкулиновые пробы в прошлом.
- Ситуации, в которых повторение теста не даст какой-либо новой информации (например, реакция на ТКП в прошлом, когда размер папулы составил ≥15 мм, диагностированное заболевание ТБ или подтвержденное заболевание ТБ в анамнезе).
- Возраст ребенка младше 12 недель.

Что такое бустер-эффект?

Если сенсибилизация к микобактериям возникла много лет назад, то первоначальная ТКП может вызвать отрицательный или слабоположительный отклик, поскольку уровень сенсибилизированных лимфоцитов в крови недостаточен для возникновения серьезной местной реакции. Однако при повторении теста реакция может усилиться из-за того, что первый тест спровоцировал иммунный ответ. Введение второй ТКП после первоначальной отрицательной реакции называется двухэтапным тестированием. Расшифровка второй, усиленной реакции проводится для принятия решения или проведения сравнения в будущем. Бустер-эффект достигает максимума в течение одной-пяти недель с момента постановки первой пробы и может сохраняться до двух лет *(145)*.

Почему проводится двухэтапное тестирование?

Двухэтапное тестирование полезно при проведении первоначальной кожной пробы у взрослых, которые будут периодически проходить тестирование повторно, например у медработников. Такой двухэтапный подход может снизить вероятность того, что бустер-эффект, возникший в ответ на последующую ТКП, будет ошибочно интерпретирован как недавняя инфекция (такой метод используется в местах с низким бременем ТБ).

Что такое «вираж» ТКП?

Если бустер-эффект является вторичной реакцией гиперчувствительности при отсутствии новой инфекции, то «вираж» – это формирование новой или усиленной гиперчувствительности в связи с инфицированием туберкулезными или нетуберкулезными микобактериями, включая вакцинацию БЦЖ. Изменение реактивности ТКП в течение двух лет после отрицательного результата пробы *(146)* называется «виражом», когда отрицательный результат меняется на положительный, а размер папулы вырастает до 10 мм и более по сравнению с результатом предыдущей пробы.

Именно с «виражом» связаны 4% случаев ежегодной заболеваемости ТБ среди подростков *(147)* и до 6% среди тех, кто контактировал с больными ТБ, которые имели положительные результаты мазка мокроты *(148)*. В случае принятия решения о необходимости повторного тестирования контактного лица на наличие «виража» вторая туберкулиновая проба должна проводиться через восемь недель после последнего контакта с индексным пациентом.

Что такое конверсия ТКП?

Конверсия ТКП – это изменение результата ТКП с положительного на отрицательный. У здоровых людей такая реакция встречается редко, однако это явление наблюдается у пожилых людей в ходе двухэтапного тестирования.

Можно ли проводить ТКП лицам, которые прошли вакцинацию?

Вакцинация с использованием «живых вирусов» может отразиться на ТКП. В случае запланированной ТКП ее следует проводить:

- либо в день введения вакцины с использованием «живых вирусов»,
- либо спустя 4–6 недель после вакцинации (сюда относят вакцины против коклюша, кори, краснухи, полиомиелита и желтой лихорадки).

Как вакцинация БЦЖ влияет на результаты ТКП?

Вакцинация БЦЖ может становиться причиной ложноположительного результата у детей. При вакцинации БЦЖ новорожденных, как это происходит в большинстве регионов мира, такая вакцина может оказывать непостоянное и небольшое влияние на результаты ТКП. В то же время получение вакцины БЦЖ в прошлом очень незначительно влияет на интерпретацию результатов ТКП у людей во взрослом возрасте.

Приложение 6. Ответы на часто задаваемые вопросы об IGRA

Что такое IGRA?

Анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA) – это группа анализов цельной крови, которые могут помочь в диагностике инфекций *M. tuberculosis (43)*. Как и ТКП, IGRA не может отличить туберкулезную инфекцию от заболевания ТБ. ВОЗ рассмотрела имеющиеся фактические данные о двух наиболее распространенных в 2017 г. тест-системах на базе IGRA – тест QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) и тест T-SPOT.TB (T-Spot), чтобы подтвердить рекомендацию в отношении их использования для выявления лиц с туберкулезной инфекцией.

Как работают тесты на основе IGRA?

Лейкоциты пациентов, инфицированных *M. tuberculosis*, выделяют интерферон-гамма (ИФН-γ) при смешивании с антигенами, полученными от *M. tuberculosis*. Признание того, что интерферон-гамма играет важнейшую роль в регулировании клеточного иммунного ответа на инфекцию *M. tuberculosis*, привело к разработке IGRA *(149–151)*. IGRA позволяет выявить степень сенсибилизации по отношению к *M. tuberculosis* за счет определения выделения ИФН-γ в ответ на антигены, служащие моделью M. tuberculosis. IGRA также позволяет оценить ответ на синтетические перекрывающиеся пептиды, служащие моделью определенных белков *M. tuberculosis*, такие как ранняя секреторная антигенная мишень 6 (ESAT-6) и белок культурального фильтрата 10 (CFP-10). Эти белки присутствуют у всех видов комплекса *M. tuberculosis* и стимулируют измеримое высвобождение ИФН-γ у большинства инфицированных лиц, однако отсутствуют у штаммов вакцины БЦЖ и у большинства нетуберкулезных микобактерий. Для того чтобы тест IGRA мог точно определить уровень выделения ИФН-γ, нужен свежий образец крови, содержащий жизнеспособные лейкоциты.

QFT-GIT[13]: В случае QFT-GIT контрольные материалы и антигены содержатся в специальных пробирках, использующихся для забора крови при проведении теста, что позволяет тестировать свежую кровь без дополнительных промежуточных этапов. В одной пробирке содержится гепарин и используемые в тесте антигены (единая смесь 14 пептидов, представляющих собой все аминокислотные последовательности ESAT-6 и CFP-10 и часть последовательности TB7.7), а две вспомогательные пробирки служат отрицательным и положительным контролем. В пробирке отрицательного контроля содержится только гепарин, а в пробирке положительного контроля – гепарин, декстроза и фитогемагглютинин. Кровь (1 мл) отбирается в каждую из трех пробирок, смешивается с реагентами, уже присутствующими в пробирках, и инкубируется в течение 16–24 часов. Плазму отделяют, а концентрацию ИФН-γ в плазме определяют с помощью чувствительного ИФА. Для интерпретации QFT-GIT ответ рассчитывают как *разность концентрации ИФН-γ в плазме крови, обработанной антигеном* (т. е. единым коктейлем пептидов, соответствующих ESAT-6, CFP-10 и TB7.7), и *концентрации ИФН-γ в плазме крови, инкубированной без антигена* (т. е. холостой опыт).

---

[13] Следует обратить внимание на то, что в данном руководстве освещены лишь рекомендованные на данный момент тесты на основе IGRA, присутствующие в Руководстве ВОЗ по программному ведению ПЛТ, которые основаны на обзорах, проведенных в 2017 г. Производители QFT-GIT планируют прекратить выпуск этого теста и заменить его на тест QFT plus с четырьмя пробирками.

T-SPOT: Мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) инкубируют с контрольными материалами и двумя смесями пептидов: одна из них представляет собой перекрывающиеся последовательности всей аминокислотной последовательности ESAT-6, а другая – всю аминокислотную последовательность CFP-10. Это позволяет выявить эффекторные Т-лимфоциты, сенсибилизированные к *M. tuberculosis*, которые активируются в присутствии антигенов CFP 10 и ESAT-6. Эффекторные Т-лимфоциты обладают коротким жизненным циклом, однако их присутствие указывает на то, что иммунная система в настоящее время сталкивается и борется с патогеном, присутствующим где-то в организме. Таким образом, наличие эффекторных Т-лимфоцитов в образце крови указывает на персистентную туберкулезную инфекцию. Образец крови центрифугируют, а полученный материал разбавляют, чтобы стандартное количество МКПК можно было внести в каждую из четырех используемых в тесте лунок (холостой контроль, панель с антигеном CFP-10, панель с антигеном ESAT-6, положительный контроль), которые покрыты антителами к ИФН-γ и рассчитаны на инкубацию в течение 16–20 часов. В присутствии активированных эффекторных Т-лимфоцитов (у инфицированных лиц) специфические антигены микобактерии туберкулеза, ESAT-6 и CFP-10 стимулируют выделение ИФН-γ, который связывается с антителами к ИФН-γ на дне лунки. Лунки промывают и добавляют вторичное антитело к ИФН-γ. После еще одной инкубации и отмывки прибавляют субстрат. В результате на донышке лунок образуются пятна, в которых Т-лимфоциты выделяли ИФН-γ. Для получения результата теста пятна в каждой лунке подсчитывают и сравнивают разность между панелями с антигенами и холостым опытом. Считывание производится вручную или с помощью сканера Elispot.

Имеющиеся тесты на базе IGRA

	QFT-GIT	T-Spot
Начальная обработка	Обработка цельной крови в течение 16 часов	Обработка МКПК в течение 8 часов или, при использовании T-Cell Xtend®, в течение 30 часов
Антигены *Mycobacterium tuberculosis*	Единая смесь синтетических пептидов, моделирующих ESAT-6 и CFP-10	Отдельные смеси синтетических пептидов, моделирующих ESAT-6 и CFP-10
Измерение	Концентрация ИФН-γ	Количество клеток-продуцентов ИФН-γ (пятна)
Критерии интерпретации	В качестве положительного оценивается отклик в размере 25–50% относительно холостого опыта, в качестве отрицательного – <25%	Для интерпретации результатов количество пятен в отрицательном (холостом) контроле отнимают от количества пятен на панелях A и B: положительный >8 пятен, отрицательный <4 пятен, пограничный – 5, 6 или 7 пятен, а также недействительный
Возможные результаты	Положительный, отрицательный, неопределенный	Положительный, отрицательный, пограничный, недействительный

Каковы преимущества IGRA?

- Для проведения теста требуется одно посещение. Но поскольку получение результатов занимает около суток, нужно и второе посещение.
- Ранее проведенная вакцинация БЦЖ не вызывает ложноположительного результата теста IGRA.

- У IGRA имеется ряд технических, логистических и, возможно, экономических преимуществ по сравнению с ТКП, когда речь идет о проведении систематического и регулярного скрининга людей, которые могли контактировать с больными ТБ в силу своей профессиональной деятельности (например, в рамках программ эпиднадзора для медработников). Двухэтапное тестирование для IGRA не требуется, так как тест IGRA не дает бустер-эффекта в случае последующих тестов.
- Американская академия педиатрии пересмотрела свои рекомендации, допустив использование IGRA у детей в возрасте двух лет и старше *(152)*.

В чем заключаются недостатки и ограничения IGRA?

- Образцы крови следует обработать в течение 8–30 часов после сбора, пока лейкоциты не потеряли жизнеспособность.
- Ошибки в сборе и транспортировке образцов крови и проведении теста могут приводить к снижению его точности.
- Высокая стоимость тестов.
- Более высокий риск изменения отрицательного результата теста на положительный вследствие получения **ложноположительных** результатов IGRA при тестировании **медработников из группы низкого риска**, у которых при предыдущем скрининге был получен отрицательный результат. «Вираж» по IGRA определяется как смена отрицательного результата на положительный в течение двух лет. Связь между «виражом» по IGRA и риском последующего заболевания не доказана.
- Ограниченный объем данных об использовании IGRA не позволяет прогнозировать развитие заболевания ТБ в будущем.
- Ограниченный объем данных об использовании IGRA для тестирования детей младше двух лет (более высокий риск неопределенных результатов), людей, недавно контактировавших с *M. tuberculosis*, и людей с иммуносупрессией, а также для систематического тестирования.

Из каких этапов состоит тест IGRA?

- IGRA следует проводить и интерпретировать в соответствии с принятыми протоколами.
- Условия для тестирования с использованием IGRA должны быть организованы до отбора крови, чтобы гарантировать сбор проб в пробирки надлежащего типа.
- Сбор образца крови следует проводить согласно инструкциям производителя теста.
- Тест IGRA следует проводить и интерпретировать в соответствии с принятыми национальными протоколами.
- Доставка образцов крови должна быть организована в указанный лабораторией срок, чтобы провести тестирование, пока лейкоциты не потеряли жизнеспособность.
- Для получения результатов теста требуется повторный визит.
- Во время повторного визита следует провести последующий осмотр пациента на основании результатов теста и при необходимости назначить лечение.

Медсестры и другие медработники, обладающие навыками проведения флеботомии, могут запросить IGRA, передать результат пациенту и объяснить его значение.

Как интерпретировать результаты тестов IGRA?

Интерпретация результатов IGRA основана на количестве выработанного ИФН-γ или на количестве клеток-продуцентов ИФН-γ. Следует регистрировать как стандартную качественную интерпретацию теста (положительный, отрицательный или неопределенный), так и количественные аналитические показатели (отрицательный контроль, ТБ-антигены и положительный контроль или точечный подсчет). Это позволит более точно оценивать результаты и будет способствовать более глубокому их пониманию. Как и ТКП, IGRA следует использовать в качестве одного из вспомогательных средств диагностики инфекции *M. tuberculosis*. Положительный результат теста показывает, что инфекция *M. tuberculosis* является

вероятной, а отрицательный – что она маловероятна. Неопределенный результат указывает на неопределенную вероятность инфицирования *M. tuberculosis*. Пограничный результат (только для T-Spot) также указывает на неопределенную вероятность наличия инфекции *M. tuberculosis*.

У здоровых людей с малой вероятностью туберкулезной инфекции и ее перехода в заболевание ТБ один положительный результат IGRA или ТКП не должен рассматриваться как надежное доказательство инфицирования *M. tuberculosis*. Ввиду малой вероятности наличия инфекции чаще встречается ложноположительный результат. В таких ситуациях следует еще раз оценить вероятность инфекции *M. tuberculosis* и развития заболевания, а также подтвердить результаты первоначального теста. В зависимости от конкретного случая можно либо рассмотреть возможность повторного тестирования с использованием того же или иного теста, либо исходить из предположения о том, что первоначальный результат был ложноположительным без проведения дополнительного тестирования.

Библиография

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLOS Med. 2016;13(10):e1002152.
2. 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.
3. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med. 2015;372(22):2127–35.
4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99(2):131–8.
5. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Revisiting the timetable of tuberculosis. BMJ. 2018;362:k2738.
6. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. Int J Epidemiol. 2011;40(4):964–70.
7. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения [веб-сайт] (http://www.who.int/tb/strategy/en/ по состоянию на 31 марта 2021 г.).
8. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения [веб-сайт]; 2013 (https://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/ по состоянию на 31 марта 2021 г.).
9. Framework towards tuberculosis elimination in low-Incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254256/, accessed 15 March 2020).
10. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed 15 March 2020).
11. Политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом. Семьдесят третья сессия Генеральной ассамблеи ООН; 2018 https://undocs.org/ru/A/RES/73/3, по состоянию на 31 марта 2021 г.).
12. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf, accessed 15 March 2020).
13. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://www.who.int/healthinfo/systems/WHO_MBHSS_2010_full_web.pdf, accessed 15 March 2020).
14. 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.
15. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, Vries G de, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015;45(4):928–52.
16. Ford N, Matteelli A, Shubber Z, Hermans S, Meintjes G, Grinsztejn B, et al. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Int AIDS Soc. 2016;19(1):20714.

17. 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.
18. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventative therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf, accessed 15 March 2020).
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. Cotton M, Schaaf HS, Lottering G, Weber HL, Coetzee J, Nachman S. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(2):225–7.
21. Cranmer LM, Kanyugo M, Jonnalagadda SR, Lohman-Payne B, Sorensen B, Maleche Obimbo E, et al. High prevalence of tuberculosis infection in HIV-1 exposed Kenyan infants: Pediatr Infect Dis J. 2014;33(4):401–6.
22. Kali PBN, Gray GE, Violari A, Chaisson RE, McIntyre JA, Martinson NA. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 2006;42(3):379–81.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Chaisson RE, Churchyard GJ. Recurrent tuberculosis – relapse, reinfection and HIV. J Infect Dis. 2010;201(5):653–5.
29. Naidoo K, Dookie N. Insights into recurrent tuberculosis: relapse versus reinfection and related risk factors. London: IntechOpen; 2018 (https://www.intechopen.com/books/tuberculosis/insights-into-recurrent-tuberculosis-relapse-versus-reinfection-and-related-risk-factors, accessed 15 March 2020).
30. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/tb/tbscreening/en/, accessed 15 March 2020).
31. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/, accessed 15 March 2020).
32. WHO Guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/2019/guidelines-tuberculosis-infection-prevention-2019/en/, accessed 15 March 2020).
33. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503006_eng_Annexes.pdf, по состоянию на 31 марта 2021 г.).
34. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013;41(1):140–156.

35. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2008;8(6):359–368.

36. Gupta A, Swindells S, Kim S, Hughes MD, Naini L, Wu X, et al. Feasibility of identifying household contacts of rifampin-and multidrug-resistant tuberculosis cases at high risk of progression to tuberculosis disease. Clin Infect Dis. 2020; 70(3):425–35.

37. Lung T, Marks GB, Nhung NV, Anh NT, Hoa NLP, Anh LTN, et al. Household contact investigation for the detection of tuberculosis in Vietnam: economic evaluation of a cluster-randomised trial. Lancet Glob Health. 2019;7(3):e376–84.

38. Sulis G, Combary A, Getahun H, Gnanou S, Giorgetti PF, Konseimb A, et al. Implementation of tuberculosis prevention for exposed children, Burkina Faso. Bull World Health Organ. 2018;(96):386–92.

39. Prevent TB: a mobile app to support programmatic management of LTBI. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/tb/prevent-tb-digital-platform/en/, по состоянию на 31 марта 2021 г.).

40. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/, по состоянию на 31 марта 2021 г.).

41. Chest radiography in tuberculosis detection – summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 (who.int/tb/publications/chest-radiography/en/, accessed 15 March 2020).

42. Samandari T, Bishai D, Luteijn M, Mosimaneotsile B, Motsamai O, Postma M, et al. Costs and consequences of additional chest x-ray in a tuberculosis prevention program in Botswana. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(8):1103–11.

43. TB Elimination. Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs) – Blood tests for TB infection. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention (https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA.pdf, accessed 15 March 2020).

44. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1) (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000171.pub3/abstract, accessed 15 March 2020).

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

46. 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.

47. 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, accessed 16 March 2020).

48. 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.

49. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 (https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf, по состоянию на 31 марта 2021 г.).

50. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf, accessed 16 March 2020).

51. January 2020. Medicines catalogue. Geneva: Global Drug Facility; 2020 (http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf, accessed 16 March 2020).
52. 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.
53. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, Calvet G, La Rosa A, Infante R, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. AIDS. 2016;30(10):1607–15.
54. 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.
55. Landmark deal secures significant discount on price of medicine to prevent TB. Press realease 2019. Unitaid [веб-сайт] (https://unitaid.org/news-blog/landmark-deal-secures-significant-discount-on-price-of-medicine- to-prevent-tb/#en, accessed 16 March 2020.
56. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection Revisiting and revising concepts. Tuberculosis. 2015;95(4):373–84.
57. Catalyzing pediatric tuberculosis innovations (CaP TB): Short-course treatment regimens to prevent TB: 3HP and 3RH. Technical Brief. IMPAACT4TB [веб-сайт], 2019 (https://www.impaact4tb.org/catalyzing-pediatric-tuberculosis-innovations-cap-tb-short-course-treatment-regimens-to-prevent-tb-3hp-and-3rh/, accessed 16 March 2020).
58. TPT implementation tools. IMPAACT4TB [веб-сайт], 2019 (https://www.impaact4tb.org/3hp-documents/, по состоянию на 31 марта 2021 г.).
59. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. Tubercle 1980;61(4):191–6.
60. 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.
61. Oestreicher R, Dressler SH, Middlebrook G. Peripheral neuritis in tuberculous patients treated with isoniazid. Am Rev Tuberc. 1954;70(3):504–8.
62. 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.
63. Money GL. Isoniazid neuropathies in malnourished tuberculous patients. J Trop Med Hyg. 1959;62(8):198–202.
64. Toman K, Frieden TR. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring; questions and answers. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
65. McCune R, Deuschle K, Mcdermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. Am Rev Tuberc Pulm Dis. 1957;76(6):1100–5.
66. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. N Engl J Med. 1983;309(8):445–8.
67. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. J Clin Neuromuscul Dis. 2014;16(1):25–31.
68. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, Girardi E, Schepisi MS, Centis R, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. Eur Respir J. 2015;45(4):1170–3.
69. 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.
70. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? Am Rev Respir Dis. 1970;101(5):780–2.

71. 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.

72. 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.

73. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563–76.

74. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf, accessed 18 March 2020).

75. Leveraging differentiated ART delivery models for stable clients to scale up TB preventive therapy. Differentiated Service Delivery [Supplement]. Geneva: International AIDS Society (https://differentiatedservicedelivery.org/Portals/0/adam/Content/3qTmUzah5kWCdeEogdiJ5A/File/IAS%20TPT%20supplement%208-Pager%20DIGITAL.pdf, accessed 18 March 2020).

76. Differentiated models of delivering HIV care: Perspectives from people living with HIV and health care workers in 7 African countries. ICAP HIV learning network_the CQUIN project for differentaited service delivery [веб-сайт] (https://cquin.icap.columbia.edu/resources/issue-brief-differentiated-models-of-delivering-hiv-care//, accessed 18 March 2020).

77. 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.

78. 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.

79. Isoniazid tablet, USP. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008678s028lbl.pdf, accessed 18 March 2020).

80. Rifadin® (rifampin capsules USP) and Rifadin® IV (rifampin for injection USP). Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/050420s073,050627s012lbl.pdf, accessed 18 March 2020).

81. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, et al. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. N Engl J Med. 2019;381(14):1333–46.

82. Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, et al. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. Antimicrob Agents Chemother. 2015;60(3):1234–41.

83. 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.

84. 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, accessed 18 March 2020).

85. 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.

86. 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.

87. McIlleron H, Denti P, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann JD, Shembe S, et al. Prevention of TB using rifampicin plus isoniazid reduces nevirapine concentrations in HIV-exposed infants. J Antimicrob Chemother. 2017;72(7):2028–34.

88. Becerra MC, Huang C-C, Lecca L, Bayona J, Contreras C, Calderon R, et al. Transmissibility and potential for disease progression of drug resistant Mycobacterium tuberculosis: prospective cohort study. BMJ. 2019;367:l5894.

89. 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.

90. 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.

91. 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, accessed 18 March 2020).

92. Friedland G. Infectious disease co-morbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(Suppl1):S37–42.

93. McCance-Katz EF, Moody DE, Prathikanti S, Friedland G, Rainey PM. Rifampin, but not rifabutin, may produce opiate withdrawal in buprenorphine-maintained patients. Drug Alcohol Depend. 2011;118(2–3):326–34.

94. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. Clin Infect Dis. 2009;48(1):72–82.

95. Mike F. An activist's guide to rifapentine for the treatment of TB infection. New York: Treatment Action Group; 2019 (https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-rifapentine-for-the-treatment-of-tb-infection//, accessed 18 March 2020).

96. Aquinas SM, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Hung-Yan W, Girling D, et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Br Med J. 1972;1(5803):765–71.

97. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. Rev Infect Dis. 1983;5(Suppl 3):S440–6.

98. 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.

99. 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.

100. Priftin (rifapentine) tablets. Highlights of prescribing information. Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2016 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021024s009lbl.pdf, accessed 18 March 2020).

101. 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.

102. 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.

103. Pellagra and its prevention and control in major emergencies. Geneva: World Health Organization; 2000 (https://www.who.int/nutrition/publications/emergencies/WHO_NHD_00.10/en/, accessed 18 March 2020).

104. Nursing guide for managing side effects to drug-resistant TB treatment. Berkeley: Curry international tuberculosis centre; 2018 (https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/nursing-guide-managing-side-effects-drug-resistant-tb-treatment, accessed 18 March 2020).

105. William JB, Keith G, Charles P. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001;40:327–41.

106. HIV drug interaction checker. University of Liverpool [веб-сайт] (https://www.hiv-druginteractions.org/checker, accessed 18 March 2020).

107. Dolutegravir (DTG) and the fixed dose combination (FDC) of tenofovir/lamivudine/dolutegravir (TLD). HIV/AIDS. World Health Organization [веб-сайт]; 2018 (https://www.who.int/hiv/topics/treatment/dtg-tld-briefing-web/en/ accessed 18 March 2020).

108. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfected with tuberculosis and human immunodeficiency virus: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. Clin Infect Dis. 2020; 70(4):549–56.

109. 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.

110. 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.

111. 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-naive 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.

112. Dooley KE, Churchyard G, Savic RM, Gupta 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 (https://www.croiconference.org/abstract/safety-pk-weekly-rifapentineisoniazid-3hp-adults-hiv-dolutegravir/, accessed 18 March 2020).

113. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciana 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.

114. 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.

115. 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 (http://www.croiconference.org/sites/default/files/abstracts/493.pdf, accessed 18 March 2020).

116. Medication Guide. Descovy® (emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets). Foster City: Gilead Sciences (https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/descovy/descovy_patient_pi.pdf, accessed 18 March 2020).

117. Cerrone M, Alfarisi O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. J Antimicrob Chemother. 2019;74(6):1670–8.

118. 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.

119. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. Clin Infect Dis. 2015;60(4):639–45.

120. Churchyard GJ, Fielding KL, Lewis JJ, Coetzee L, Corbett EL, Godfrey-Faussett P, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. N Engl J Med. 2014;370(4):301–10.

121. 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.

122. Wisaksana R, Hartantri Y, Lestari M, Azzahra D, Karjadi T, Yunihastuti 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 (http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/8205).

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

124. 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.

125. 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.

126. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int Union Tuberc Lung Dis. 1999;3(10):847–50.

127. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database Syst Rev. 1999 (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001363/full, accessed 18 March 2020).

128. Churchyard G, Cardenas V, Chihota V, Mngadi K, Sebe M, Brumskine WL, Charalambous S, Martinson NA, Yimer G. Effectiveness of 3HP annually vs. once for HIV-positive people: the WHIP3TB trial. In: TUBERCULOSIS, OPPORTUNISTIC INFECTIONS, AND HIV TESTING. Boston, Massachusetts, USA; 2020. (https://www.croiconference.org/sessions/effectiveness-3hp-annually-vs-once-hiv-positive-people-whip3tb-trial, accessed 18 March 2020).

129. 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.

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

131. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. AIDS. 2010;24(7):1051.

132. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A guide for low-income countries. 2nd edition. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2017. (https://theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/best-practice-2017-ENG.pdf accessed 18 March 2020).

133. Lutge EE, Wiysonge CS, Knight SE, Sinclair D, Volmink J. Incentives and enablers to improve adherence in tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD007952. doi: 10.1002/14651858.CD007952.pub3.

134. 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.

135. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/tb/publications/2017/ethics-guidance/en/, accessed 18 March 2020).

136. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. Respirology. 2010;15(4):603–22.

137. Chaisson RE, Golub JE. Preventing tuberculosis in people with HIV – no more excuses. Lancet Glob Health. 2017;5(11):e1048–9.

138. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(25):723–6.

139. TB elimination. Tuberculin skin testing. Atlanta: Centre for Disease Control and Prevention; 2011 (https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf, accessed 18 March 2020).

140. Morán-Mendoza O, Tello-Zavala MC, Rivera-Camarillo M, Ríos-Meza Y. Comparison of different methods and times for reading the tuberculin skin test. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(10):1273–8.

141. 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.

142. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):111–5.

143. Chaturvedi N, Cockcroft A. Tuberculosis screening in health service employees: who needs chest X-rays? Occup Med. 1992;42(4):179–82.

144. Starke JR. Tuberculosis skin testing: new schools of thought. Pediatrics. 1996;98(1):123–5.

145. Nayak S, Acharjya B. Mantoux test and its interpretation. Indian Dermatol Online J. 2012;3(1):2–6.

146. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Morb Mortal Wkly Rep. 2000;49(RR06):1–54.

147. Sutherland I. The evolution of clinical tuberculosis in adolescents. Tubercle. 1966;47(3):308.

148. Veening GJ. Long term isoniazid prophylaxis. Controlled trial on INH prophylaxis after recent tuberculin conversion in young adults. Bull Int Union Tuberc. 1968;41:169–71.

149. 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.

150. 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.

151. 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.

152. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon-g release assay performance for tuberculosis in childhood. Pediatrics. 2018;141(6):e20173918.

Всемирная организация здравоохранения

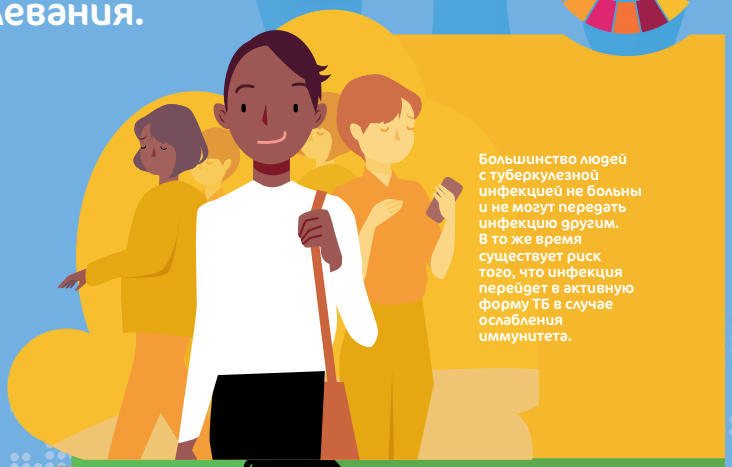
Профилактическое лечение туберкулеза

Профилактическое лечение туберкулеза может предотвратить переход инфекции в активную форму заболевания.

Что такое туберкулезная инфекция?

Туберкулез (ТБ) вызывают бактерии, которые распространяются воздушным путем и могут стать причиной инфицирования любого человека. Иногда человек в результате контакта с бактериями заражается туберкулезной инфекцией, но ее перехода в активную форму не происходит. В этом случае туберкулезные бактерии присутствуют в организме человека, не активизируясь, и у человека диагностируется туберкулезная инфекция.

У людей с туберкулезной инфекцией не наблюдается никаких симптомов заболевания.



Большинство людей с туберкулезной инфекцией не больны и не могут передать инфекцию другим. В то же время существует риск того, что инфекция перейдет в активную форму ТБ в случае ослабления иммунитета.

Вхожу ли я в группу риска?

Вы может иметь туберкулезную инфекцию, не будучи больным. В действительности, по имеющимся оценкам, туберкулезная инфекция есть у каждого четвертого жителя планеты, и большинство этих людей чувствует себя хорошо.

Однако у некоторых людей с туберкулезной инфекцией она переходит в активную форму заболевания.



Вероятность того, что инфекция перейдет в заболевание ТБ, повышается в том случае, если вы:

- проживаете в одном домохозяйстве с человеком, у которого диагностирован ТБ, или тесно контактируете с ним;
- живете с ВИЧ.

К другим группам риска относятся люди, начинающие терапию ингибиторами ФНО, или находящиеся на диализе, или готовящиеся к трансплантации органов/пересадке костного мозга, люди с силикозом, а также заключенные, работники здравоохранения, иммигранты из стран с высоким бременем ТБ, бездомные и люди, употребляющие наркотики.

Нужно ли мне профилактическое лечение ТБ?

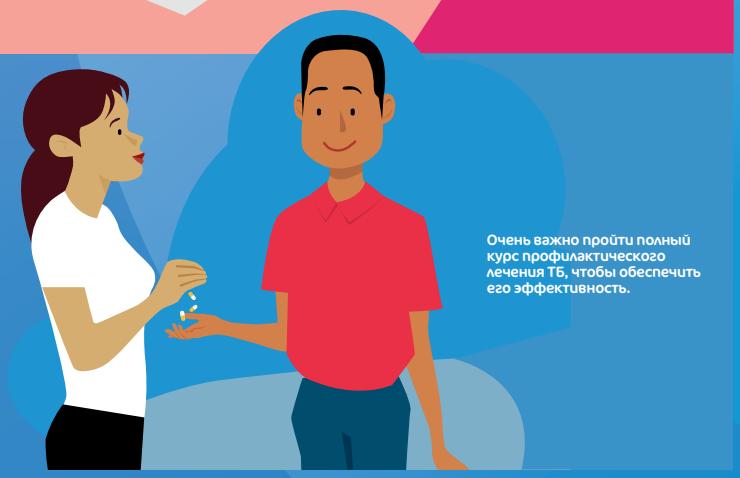
Если вы входите в группу риска, ваш медработник должен сначала исключить заболевание ТБ, а затем оценить необходимость профилактического лечения ТБ.



Для выявления людей с туберкулезной инфекцией можно использоватьтуберкулиновую кожную пробу (ТКП) или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест).

Какие существуют варианты лечения?

На сегодняшний день существует множество вариантов профилактического лечения.
Новые укороченные режимы лечения позволяют обеспечить защиту от ТБ на много лет вперед, а их продолжительность составляет всего 1–3 месяца, а не 6 и более, как прежде.



Очень важно пройти полный курс профилактического лечения ТБ, чтобы обеспечить его эффективность.

Защитите себя и своих близких!

9789240032743