



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА



Министерство здравоохранения
Кыргызской Республики

РУКОВОДСТВО

по диагностике и
профилактическому лечению
туберкулезной инфекции

1-е издание

Бишкек 2023

Руководство по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции было разработано с учетом новых рекомендаций ВОЗ при технической поддержке проекта USAID «Вылечить туберкулез», реализуемого JSI. Издание данного руководства стало возможным благодаря помощи американского народа, оказанной через Агентство США по международному развитию (USAID). Содержание данного руководства является ответственностью авторов и не обязательно отражает точку зрения USAID или Правительства США.

Содержание	стр.
Ключевые слова	4
Список сокращений	5
Раздел I. Краткая информация	7
1.1. ТБ инфицирование, основные сведения (МКБ-10 Z20.1) (патогенез)	7
1.2. Ситуационный анализ по ТБИ в Кыргызской Республике (эпидемиология)	8
Раздел II. Ключевые группы лиц с риском прогрессирования ТБИ в активный ТБ	9
Раздел III. Диагностика ТБИ	9
3.1. Этапы исключения активного ТБ	9
3.2. Тесты на выявление ТБИ	10
3.3. Выбор теста для диагностики ТБИ	16
3.4. Алгоритм диагностики и отбор лиц для ПЛТ среди ключевых групп	16
Раздел IV. Профилактическое лечение ТБИ	19
4.1. Режимы и дозировки ПЛТ	19
4.2. Описание режимов ПЛТ	20
4.3. Особенности ПЛТ среди определенных категорий целевой группы	24
4.4. Выбор режима лечения ПЛТ	27
4.5. Нежелательные явления	27
4.6. Клинический мониторинг ПЛТ	28
Раздел V. Ведение лиц с ТБИ на уровне ПМСП	29
5.1. Тактика ведения лиц с ТБИ на уровне ПМСП	29
5.2. Меры, способствующие соблюдению режима ПЛТ	30
5.3. Расследование контактов	30
Раздел VI. Исходы ПЛТ	31
Список литературы	33
Приложение А1. Состав рабочей группы	35
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	36
Приложение Б. Процедуры тестирования на ТБИ	40
Приложение В. Информация для пациента	44

Ключевые слова:

Туберкулез, туберкулезная инфекция, профилактика, профилактическое лечение туберкулезной инфекции, диагностика, контакты, дети контакты, ЛЖВ, скрининг, иммуноферментный анализ, лечение, краткосрочные режимы лечения.

Список сокращений

АРТ	Антиретровирусная терапия
АТР	Аллерген туберкулезный рекомбинантный
БЦЖ (BCG)	Вакцина Кальметта-Герена от французского BCG (Bacillus Calmette–Guérin)
ВЛТБ	Внелегочный туберкулез
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЗТ	Гиперчувствительность замедленного типа
ГСВ	Группа семейных врачей
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
КУБ	Кислотоустойчивые бактерии
КТ	Компьютерная томография
КПФД	Комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами
ЛТБ	Легочный туберкулез
ЛФ	Лекарственные формы
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МБТК	M. tuberculosis complex – группа микобактерий туберкулеза, патогенных для человека
ОЛС	Общая лечебная сеть
ОГК	Органы грудной клетки
ПЛТ	Профилактическое лечение туберкулезной инфекции
ПМСП	Первичная медико-санитарная помощь
ППД-Л	Очищенный дериват туберкулина Линниковой
ТБ	Туберкулез
ТБИ	Туберкулезная инфекция (латентная инфекция, инфицирование)
ТЕ	Туберкулиновая единица
ТКП	Туберкулиновая кожная проба (Манту с 2 ТЕ ППД-Л)
ЦСМ	Центр семейной медицины
ЦОВП	Центр общей врачебной практики
IGRA	Interferon gamma release assays, анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона

Термины и определения

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 иной организации) продолжительное время в течение дня, на протяжении трех месяцев до начала лечения данного эпизода ТБ.

«Бустер-эффект»: это увеличение (boost, англ. – усиление) диаметра папулы при частой (чаще чем 1 раз в 2 недели) постановке пробы.

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

Интерфероновый тест или квантифероновый тест, QuantiFERON – торговое название иммуноферментного диагностического качественного теста ТБ-инфекции, в основе которого лежит метод IGRA (interferon-gamma release assays) – анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона, который высвобождается при встрече с микобактериями туберкулеза.

Дети: категория лиц в возрасте младше 15 лет.

Диаскинтест: внутрикожный тест с применением препарата, который дает возможность подтвердить наличие или отсутствие туберкулезных микобактерий в организме человека. В его основе лежит белок, состоящий из двух антигенов (ESAT-6 и CFP-10), которые присутствуют в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза.

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.

Иммунодиагностические тесты: совокупность диагностических тестов, позволяющих обнаружить реакцию иммунной системы на наличие микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis complex*) в организме человека.

Клинический скрининг: опрос на наличие симптомов: кашель, температура, ночная потливость, потеря веса, слабость.

Контакт в пределах домохозяйства (домашний семейный): 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.

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

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ-ТБ): Туберкулез, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду.

Подросток: лицо в возрасте от 15 до 18 лет.

Поствакцинальная аллергия: формирование гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в ответ на введение вакцинного штамма микобактерий, проявляющейся положительной реакцией на внутрикожное введение туберкулина.

Профилактическое лечение ТБИ (ПЛТ): лечение, предлагаемое людям, которые подвержены риску развития заболевания ТБ, с целью снижения этого риска.

Расследование контактов: систематический процесс, направленный на выявление ранее не диагностированных 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).

ТБ инфицирование (ТБИ): это состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ при отсутствии клинических и рентгенологических признаков активного ТБ.

Туберкулез (ТБ): заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*. Характеризуется признаками и/или симптомами заболевания ТБ и отличается от ТБ инфицирования, при котором признаки или симптомы ТБ отсутствуют.

Туберкулез, подтвержденный бактериологическими методами: диагноз туберкулеза установлен на основании обнаружения микобактерий ТБ (или КУБ) в биологическом образце методом молекулярно-генетического теста, например, XpertMTB/RIF, исследования культуры (посева) или микроскопии мазка, и др.

Раздел I. Краткая информация

1.1. ТБ инфицирование, основные сведения (МКБ-10 Z20.1) (патогенез)

ТБ инфицирование (ТБИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза.

По имеющимся оценкам, в настоящее время примерно четверть всего населения планеты инфицирована *M. tuberculosis*. Инфицированные люди не проявляют признаков или симптомов заболевания ТБ и не являются источниками инфекции, хотя имеют повышенный риск прогрессирования заболевания ТБ.

Риск развития активной формы ТБ у лиц с диагностированным ТБИ в течение жизни составляет 5–10%, причем у большинства из них заболевание развивается в течение первых пяти лет от момента первичного инфицирования. Тем не менее, риск развития ТБ после инфицирования зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма. Особенно высокому риску подвергаются дети в возрасте младше 5 лет и люди с ослабленной иммунной системой.

К методам диагностики ТБИ относятся туберкулиновая кожная проба, квантифероновый и Диаскинтест.

У подавляющего большинства инфицированных лиц отсутствуют признаки или симптомы ТБ, но есть риск развития активного ТБ. Этот риск можно предотвратить с помощью профилактического лечения.

В основу новых режимов ПЛТ, применяемых в виде коротких курсов, входит препарат Рифапентин, который относится к классу рифамицины. В комбинации со вторым противотуберкулезным препаратом, изониазидом, рифапентин образует режим 3НР (принимается один раз в неделю в течение 12 недель) и режим 1НР (принимается один раз в день в течение одного месяца). Режимы 3НР и 1НР представляют собой более короткие альтернативные варианты относительно предшествующего стандарта лечения, называемого профилактической терапией изониазидом, в рамках которого люди принимают изониазид каждый день в течение шести месяцев. Ранее проведенные международные клинические исследования показали эффективность и безопасность режимов, включающих рифапентин в профилактике заболевания туберкулезом (2020 г.).

Данный документ разработан в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2023 г.) по ведению пациентов с ТБИ, который включает тестирование лиц, подлежащих обследованию; обеспечение эффективного профилактического лечения, а также проведение мониторинга безопасности ПЛТ.

1.2. Ситуационный анализ по ТБИ в Кыргызской Республике (эпидемиология)

До 2023 г. в КР вопросы ведения случаев с ТБИ касались только детского населения. Среди иммунологических методов диагностики ТБИ использовался кожный туберкулиновый тест (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Туберкулинодиагностика в стране проводилась только детям из групп повышенного риска ТБ. Охват обследованием контактных лиц составил в 2019 г. – 53,9%, в 2020 г. – 27,0% (период пандемии COVID-19), в 2021 г. - 60%.

Все предыдущие годы приоритет в профилактическом лечении в стране отводился детям из контакта, использовался 6-месячный режим с изониазидом, в то время как современные рекомендации ВОЗ включают новые короткие режимы ПЛТ. В 2019-2022 гг. среднее число лиц, имевших контакт с пациентами с бактериологически подтвержденным легочным туберкулезом и прошедших скрининг на туберкулез, составлял 3,2–3,5 чел. на один индексный случай, из которых дети составляют 35-37%. По статистике, среднее число членов домохозяйств в Кыргызстане составляет 4,2 чел.

Анализ профилактической работы в республике показывает, что профилактическое лечение детям из контакта проводилось недостаточно. По данным НЦФ, в 2022 году детям из контакта с больными ТБ в возрасте до 5 лет профилактическое лечение было назначено только в 23% случаев, из которых лишь 52% завершили полный курс профилактического лечения. Показатель ПЛТ среди впервые выявленных ЛЖВ, за тот же период, составил 45%.

У каждого третьего пациента, контактировавшего с ТБ больными, диагностирована ЛУ форма ТБ. На протяжении предыдущих лет дети с ТБИ из контакта с больными ЛУ ТБ не получали профилактического лечения, находясь только под наблюдением. Среди взрослого населения профилактическое лечение ТБИ проводилось только среди ЛЖВ. Приведенная выше информация свидетельствует о необходимости усиления профилактических мероприятий по ТБ среди населения республики.

Раздел II. Ключевые группы лиц с риском прогрессирования ТБИ в активный ТБ

Классификация

К ключевым группам риска прогрессирования ТБИ в активный ТБ относятся:

1. Лица из контакта с больными легочным ТБ, подтвержденным бактериологическим методом:

- лица из домашнего и близкого контакта;
- воспитанники детских домов, интернатов и приютов;
- беременные женщины и женщины в послеродовом периоде;
- новорожденные, родившиеся от матерей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ.

2. Лица, живущие с ВИЧ:

- взрослые, подростки и дети с ВИЧ.

Основной принцип проведения профилактических мероприятий среди ключевых групп заключается в выявлении случаев ТБ-инфицирования **с целью профилактического лечения**, что в результате приведет к снижению риска развития активного ТБ среди лиц, инфицированных ТБ.

Раздел III. Диагностика ТБИ

Основным условием для начала профилактического лечения ТБИ является **исключение активного ТБ**.

3.1. Этапы исключения активного ТБ

• **Скрининг клинических симптомов ТБ** (жалобы, анамнез, физикальное обследование, лабораторная и инструментальная диагностика):

- *для взрослых*: кашель, иногда с мокротой и кровью, боль в груди, слабость, потеря веса, лихорадка и ночная потливость.
- *для детей*: недостаточная прибавка веса или ее отсутствие, кашель, повышение температуры тела, вялость, снижение игривости, ночная потливость, микрополиаденопатия, наличие параспецифических реакций (узловатая эритема, фликтенулезный кератоконъюнктивит, полисерозиты и др.).

• **Рентгенотомография органов грудной клетки (КТ – по показаниям).**

• **Лабораторная диагностика** проводится при выявлении респираторных симптомов, согласно диагностическому алгоритму (см. КР по диагностике и лечению ЛУ-ТБ).

При дифференциальной диагностике ТБИ необходимо учитывать факторы различия между ТБИ и активным ТБ.

Таблица 1. Различие между ТБИ и активной формой ТБ

ТБ-инфицирование	Активный ТБ
Наличие симптомов	
Симптомов ТБ нет	Присутствуют симптомы, среди которых могут быть: <ul style="list-style-type: none"> · кашель, иногда с мокротой или кровью · боль в груди · слабость · потеря веса · лихорадка · ночная потливость
Общее самочувствие обследуемого лица	
Не чувствует себя больным	Обычно чувствует недомогание
Инфекционность / опасность для окружающих	
Нет	Возможна при положительных бактериологических анализах
Реакция на кожные и in vitro тесты	
В обоих случаях: тест кожной пробы, Диаскинтест или Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA) при положительном результате указывают на присутствие ТБ-инфекции	
Рентгенологические и лабораторные данные	
Рентгенография без патологии, анализы мокроты на туберкулез отрицательные	Возможна патология на рентген-снимке, возможен положительный результат на ТБ методом GeneXpert, посева или микроскопии мазка мокроты
Лечение	
Профилактическое лечение ТБИ для предупреждения развития активного ТБ	Лечение активного ТБ

3.2. Тесты на выявление ТБИ

К методам тестирования на инфицирование *M.tuberculosis* относятся: туберкулиновая кожная проба, Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA) и Диаскинтест.

Применение тестов на ТБИ*

- Интерпретация результата тестов должна осуществляться только в контексте с другими исследованиями и клинической картиной.
- Отсутствие тестов не должно становиться препятствием для оказания ПЛТ лицам с повышенным риском ТБ-инфицирования.
- Положительные результаты тестов не позволяют отличать ТБ-инфицирование от активного ТБ.
- Отрицательный результат не позволяет исключить ТБИ, поскольку у некоторых лиц из групп риска, например, у маленьких детей и недавно инфицированных людей, результаты тестирования могут быть ложноотрицательными.
- Тестирование, при необходимости, проводится независимо от возраста.

*Примечание: Подробное описание проведения иммунологических тестов см. в приложении В.

3.2.1. Туберкулиновая кожная проба

Туберкулинодиагностика – биологический тест, основанный на определении повышенной чувствительности замедленного типа к туберкулину, возникшей в результате заражения вирулентными микобактериями туберкулеза или вакцинации BCG (прил. 1А).

Туберкулин – препарат, полученный из культуральных фильтратов микобактерий туберкулеза. Туберкулин является неполным антигеном - гаптеном, то есть при введении он не сенсибилизирует организм человека, а только вызывает специфическую ответную реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Туберкулин не содержит микобактерий ТБ, а только продукты их жизнедеятельности.

Таблица 2. Интерпретация результатов туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

Результат	Интерпретация
Отрицательный	· Инфильтрат 0 - 4 мм
Положительный	· Инфильтрат 5 мм и более для лиц из групп повышенного риска*: - Лица из контакта с больным ТБ - ВИЧ-инфицированные лица · Везикулонекроз, независимо от размеров инфильтрата

Примечание: *ВИЧ-инфицированным лицам и детям до 5 лет из контакта не обязательно проводить тестирование на ТБИ для назначения ПЛТ, достаточно исключить активный туберкулез.

Положительные туберкулиновые пробы при необходимости подтверждаются Квантифероновым тестом (с использованием метода IGRA) или Диаскинтестом для исключения ложноположительных результатов (табл. 3).

Таблица 3. Причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов ТКП

Причины ложноположительных результатов	Причины ложноотрицательных результатов
<ul style="list-style-type: none"> · Неправильная интерпретация теста · Вакцинация ВСГ · Инфицирование нетуберкулезными микобактериями · «Бустер эффект» * 	<ul style="list-style-type: none"> · Неправильное проведение или интерпретация теста · ВИЧ-инфекция · Нарушение правил хранения туберкулина · Вирусные инфекции (например: корь, ветряная оспа и др.) · Вакцинация живыми вакцинами (в сроки до 6 недель) · Применение препаратов, подавляющих иммунитет (например: кортикостероиды) · Период новорожденности · Первичный иммунодефицит · Заболевания лимфоидных тканей (например: болезнь Ходжкина, лейкемия, саркоидоз) · Белковое голодание · Туберкулез в тяжелой форме
<p>Примечание: * «Бустер-эффект» - увеличение (boost, англ. – усиление) диаметра папулы при частой (чаще чем 1 раз в 2 недели) постановке пробы.</p>	

Противопоказания к проведению ТКП

К противопоказаниям для постановки туберкулиновой кожной пробы относятся:

- кожные заболевания,
- острые и хронические инфекционные заболевания в период обострения, включая реконвалесценцию (не менее 2 месяцев после исчезновения всех клинических симптомов),
- аллергические состояния (ревматизм в острой и подострой фазах, бронхиальная астма, идиосинкразия с выраженными кожными проявлениями),
- эпилепсия.

Не допускается проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в тех коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям.

Интервал между проведением профилактических прививок и ТКП должен составлять не менее 4-х недель. Если профилактическая прививка еще не сделана, то ее проведение разрешается после оценки результата ТКП.

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не должна применяться для контроля эффективности профилактического лечения.

3.2.2. Квантифероновый тест (с использованием метода IGRA) на ТБИ

В основу Квантиферонового теста положен метод определения в крови гамма-интерферона, который продуцируется клетками иммунной системы (Т-лимфоциты) при проникновении туберкулезной палочки в организм (IGRA).

Гамма-интерферон продуцируется сенсibilизированными Т-клетками крови при взаимодействии с пептидами микобактерий туберкулеза - ESAT-6 и CFP-10, входящих в *M. tuberculosis complex*. Гены, кодирующие данные пептиды, отсутствуют в геноме всех штаммов *M. bovis* BCG и у большинства нетуберкулезных микобактерий (за исключением *M. kansasii*, *M. marinum* и *M. szulgai*). Именно поэтому Квантифероновый тест обладает высокой специфичностью, по сравнению с ТКП и не вызывает иммунных реакций, связанных с БЦЖ-вакцинацией.

Для проведения Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) на ТБИ венозная кровь забирается у пациента (натощак или не ранее 2-х часов после еды) в специальные вакуумные пробирки. Весь анализ вместе с активацией Т-лимфоцитов занимает в среднем 20-24 часа (прил. Б). Возрастные ограничения для проведения Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) на ТБИ отсутствуют.

Таблица 4. Интерпретация результатов Квантиферонового теста (с использованием метода IGRA) на ТБИ

Результат	Интерпретация
Отрицательный	Пациент не инфицирован <i>M. tuberculosis</i>
Положительный	ТБ-инфицирование (<i>M. tuberculosis</i>) вероятно
Неопределенный	Результат слабоположительный (от 0.35 до 1.0). Требуется повторное проведение теста через 2-4 недели

3.2.3. Диаскинтест

Диаскинтест - инновационный внутрикожный диагностический тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (прил. Б).

АТР представляет собой белок, содержащий два связанных между собой антигена - ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (*M. tuberculosis* и *M. bovis*). Эти антигены отсутствуют в штаммах *M. bovis* BCG и у большинства нетуберкулезных микобактерий (за исключением *M. kansasii*, *M. marinum* и *M. szulgai*). У лиц, вакцинированных БЦЖ и не инфицированных МБТ, реакция на АТР отсутствует. Инъекцию препарата для проведения Диаскинтеста проводят точно так же, как при пробе Манту: строго внутрикожно, в области средней трети предплечья, тонкой иглой. Возможно проводить Диаскинтест и пробу Манту одновременно (на разных предплечьях), что позволит выявить ложноположительную реакцию Манту.

Таблица 5. Интерпретация результатов Диаскинтеста

Результат	Интерпретация
Отрицательный	Полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или наличие «уколочной реакции» до 2 мм
Сомнительный	Наличие гиперемии без инфильтрата
Положительный	Наличие инфильтрата (папулы) любого размера
Гиперергическая реакция	Размер инфильтрата 15 мм и более; везикулонекротические изменения и/или лимфангоит, лимфаденит, независимо от размера инфильтрата

Противопоказания для проведения Диаскинтеста такие же, как и для ТКП.

3.2.4. Сравнительная характеристика тестов

Тесты на ТБИ используются в качестве вспомогательных средств диагностики инфекции *M. tuberculosis*. Однако ни один из этих тестов не может отличить туберкулезную инфекцию от активного ТБ. В связи с этим необходимо для исключения/подтверждения активного ТБ проводить полный комплекс методов диагностики. При использовании диагностических тестов необходимо учитывать особенности каждого метода (табл. 6).

Таблица 6. Сравнительные данные тестов на ТБИ

	Квантифероновый тест	ТКП	Диаскинтест
Метод исследования	IGRA	Кожная проба	Кожная проба
Чувствительность ^{1,2,3}	99%	68%	96%
Специфичность	98%	78%	85%
Ограничения в применении	Отсутствуют	Имеются	Имеются
Время получения результата	20-24 ч	48-72 ч	48-72 ч
Нежелательные явления	Отсутствуют	Возможны	Возможны

1 Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108749/>

2 Mantoux test: what threshold for what purpose, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/118548>

3 Experience With The New Skin Test Diaskintest® Used To Diagnose Respiratory Tuberculosis In Children And Adolescents In A Tuberculosis Unit. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529925/>

Таблица 7. Отличительные особенности тестов на ТБИ

	Кожные тесты (ТКП и Диаскинтест)	Квантифероновый тест с использованием метода IGRA
Требования к проведению тестирования	<p>Кожные тесты выполняются путем внутрикожного введения 0,1 мл препарата во внутреннюю поверхность предплечья.</p> <p>Тесты требуют наличия холодовой цепи*.</p> <p>Для проведения проб требуется квалифицированный персонал, обладающий навыками введения препарата и интерпретации результатов измерения кожной папулы.</p> <p>Подлежат расшифровке через 72 часа путем измерения инфильтрата (папулы) прозрачной линейкой в поперечнике.</p>	<p>Квантифероновый тест с использованием метода IGRA предназначен для выявления уровня гамма-интерферона в крови с использованием ИФА.</p> <p>Для проведения теста требуются свежие образцы крови, в которые вводятся антигены и контрольные препараты; обработка образцов должна производиться в течение 8–30 часов после забора крови, пока лейкоциты сохраняют жизнеспособность. Требуется эффективный механизм транспортировки образцов крови.</p>
Потенциальная погрешность	<p>Для туберкулиновой кожной пробы - возможны ложноположительные результаты вследствие контакта с вакциной BCG или нетуберкулезными микобактериями, в отличие от Диаскинтеста.</p>	<p>Задержки при транспортировке образцов крови.</p> <p>Возможные ошибки при обработке образцов крови.</p> <p>Неверная расшифровка результатов анализа.</p> <p>Ложноотрицательные результаты могут быть получены при иммунодефицитных состояниях, а также у детей в возрасте младше 2х лет.</p>
Преимущества	<p>Для Диаскинтеста характерно отсутствие ложноположительных результатов при вакцинации БЦЖ или ОРВИ, в отличие от ТКП.</p> <p>Пробы могут проводиться на любом уровне НТП, включая районный. Не требуют специальных лабораторных условий.</p>	<p>Отсутствие ложноположительных результатов при вакцинации БЦЖ или ОРВИ.</p> <p>Для проведения тестирования достаточно одного визита.</p> <p>Возможность получения результатов в течение 24 часов.</p>
Сложности	<p>Необходимость регулярного обучения персонала навыкам внутрикожной инъекции, анализа и расшифровки результатов.</p> <p>Необходимость повторного визита обследуемого</p>	<p>Необходимость выполнения внутривенного забора крови.</p> <p>Требуется специальное лабораторное оборудование и квалифицированный персонал, обладающий навыками выполнения теста и расшифровки его результатов.</p>

Примечание: холодовая цепь – система хранения и транспортировки.

3.3. Выбор теста для диагностики ТБИ

Есть несколько факторов для определения выбора теста.

Туберкулиновая кожная проба – используется рутинно, как основной метод диагностики ТБИ.

Таблица 8. Выбор теста для использования пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Квантифероновый тест с использованием метода IGRA или Диаскинтеста

Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Квантифероновый тест с использованием метода IGRA или Диаскинтест
Используется как основной метод	Используются в случае, если имеются: <ul style="list-style-type: none"> • противопоказания для проведения ТКП • токсико-аллергическая реакция на туберкулин • кожные патологии • судорожные пароксизмы • инфекционные болезни • сведения о недавно проведенной вакцинации БЦЖ (2-3 года после прививки), а также <ul style="list-style-type: none"> • при дифференциальной диагностике: <ul style="list-style-type: none"> · если первоначальный тест ТКП отрицательный, но риск заражения высок, · если первоначальный тест ТКП положительный, но риск заражения низкий

3.4. Алгоритм диагностики и отбор лиц для ПЛТ среди ключевых групп

3.4.1. Контактные лица

Контактные лица - это люди из контакта с больными бактериологически подтвержденным легочным ТБ.

К ним относятся:

- лица в пределах домохозяйств (домашние) и близкие контакты,
- воспитанники детских домов, интернатов и приютов,
- беременные женщины и женщины в послеродовом периоде и
- новорожденные, родившиеся от матерей с бактериологически подтвержденным легочным ТБ.

Показания для ПЛТ

- Всем детям в возрасте до 5 лет из контакта с бактериологически подтвержденным легочным ТБ (включая новорожденных) показано ПЛТ. *Тест на ТБИ проводить не обязательно.*
- Детям старше 5 лет, подросткам и взрослым, которые были в контакте, проводится туберкулиновая кожная проба.

При **положительном** результате теста и при исключении активного ТБ у **лиц из контакта** профилактическое лечение следует начать:

- детям 5-15 лет;
- воспитанникам детских домов, интернатов и приютов;
- беременным женщинам и женщинам в послеродовом периоде.

При **отрицательном** результате ТКП следует провести повторное тестирование через 8 недель после последнего контакта с больным ТБ. Повторный тест необходим, т.к. организм вырабатывает иммунный ответ к 8 неделе после инфицирования *M. tuberculosis*. При положительном результате провести профилактическое лечение, при отрицательном результате проводить дальнейшее наблюдение (рис. 1).

Подросткам старше 15 лет и взрослым из контакта ПЛТ назначается после информированного согласия.

3.4.2. ЛЖВ – у которых не выявлено признаков активного ТБ при соответствующем клиническом обследовании. Тест на ТБИ проводить не обязательно. Всем следует назначить профилактическое лечение ТБ, включая беременных женщин и тех, кто ранее лечился от ТБ, независимо от возраста:

- взрослые, подростки и дети ≥ 12 месяцев с ВИЧ, независимо от приема АРТ, степени иммунодефицита и наличия контакта с больным ТБ;
- дети с ВИЧ в возрасте < 12 месяцев, которые имели контакт с больным ТБ. В случае отсутствия контакта с больным ТБ профилактическое лечение не показано.

Комбинированное использование профилактического лечения ТБ, профилактического лечения котримоксазолом и АРТ среди ЛЖВ способствует как профилактике ТБ, так и снижению смертности от ТБ.

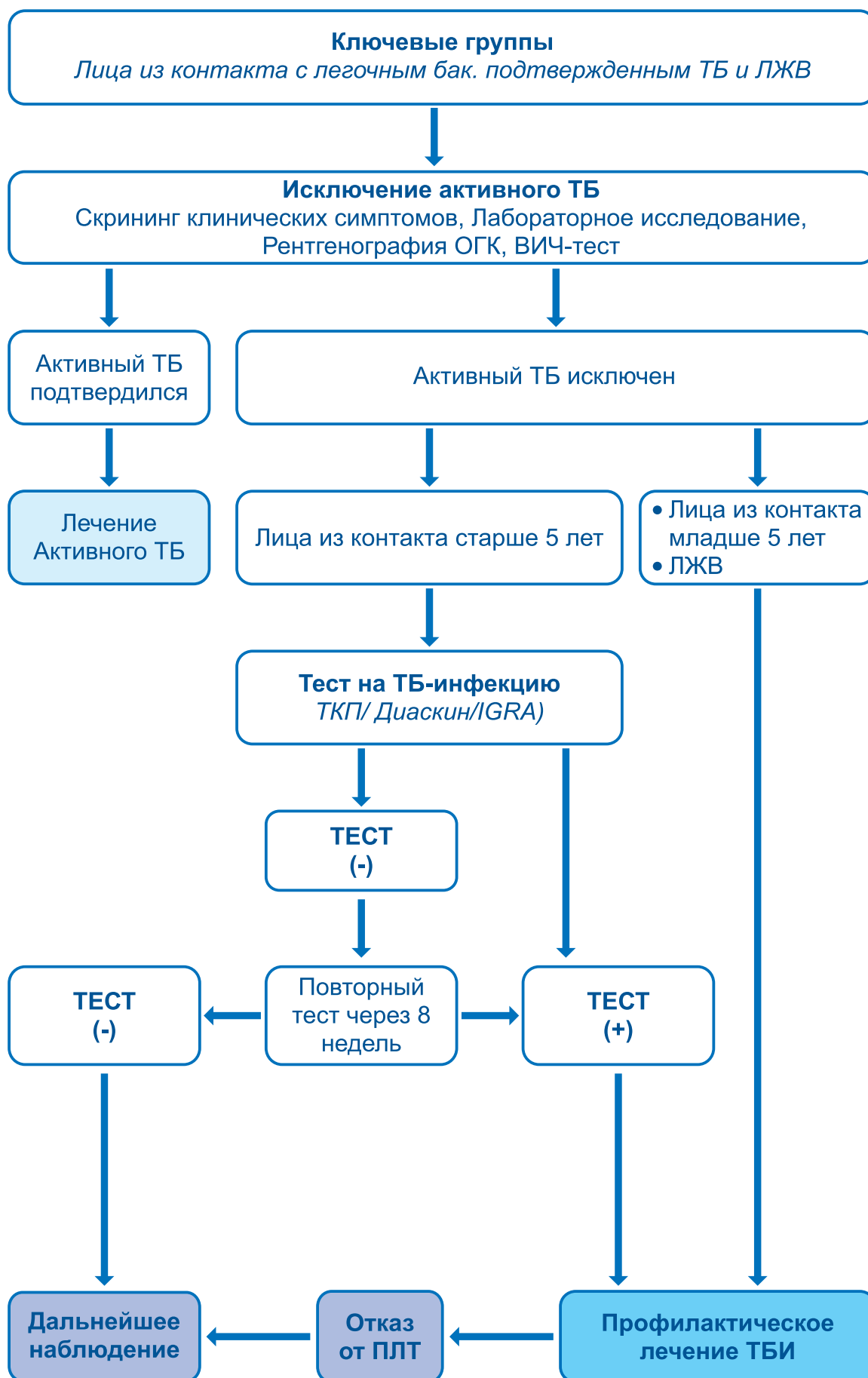


Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения ТБИ

Раздел IV. Профилактическое лечение ТБИ

4.1. Режимы и дозировки ПЛТ

Выбор подходящего режима проводится на основе следующих факторов:

- результаты теста лекарственной чувствительности МБТ у индексного пациента (если известно);
- возможность лекарственного взаимодействия при приеме АРТ, гормональных и пероральных контрацептивов, при опиоидной заместительной терапии и др.;
- возраст.

Существует несколько режимов лечения ТБИ (табл. 9).

Таблица 9. Режимы лечения ТБ-инфицирования

Режимы лечения			Возраст
1.	3НР	3 мес. лечения рифапентином и изониазидом (1 раз в неделю)	старше 2 лет
2.	1НР	1 мес. лечения рифапентином и изониазидом (1 раз в день)	старше 13 лет
3.	3НR	3 мес. лечения изониазидом и рифампицином (1 раз в день)	любой возраст
4.	4R	4 мес. лечения только рифампицином (1 раз в день)	любой возраст
5.	6Н	6 мес. лечения изониазидом (1 раз в день)	любой возраст
6.	6Lfx	6 мес. лечения левофлоксацином (1 раз в день)	любой возраст

Предпочтительными вариантами лечения ТБИ являются **краткосрочные схемы**, т.к. они являются эффективными, безопасными и имеют более высокие показатели завершения курса, чем длительный 6-месячный режим лечения ТБИ изониазидом (Н). Если короткий курс лечения невозможен (например, из-за лекарственного взаимодействия с рифампицином), рекомендуются альтернативные схемы лечения ТБИ (табл. 10).

Таблица 10. Варианты режимов ПЛТ

Возраст	Предпочтительные режимы	Альтернативные режимы
С 2-х лет и выше	3НР 1 раз в неделю	3НR, 4R, 6Н ежедневно
С 13 лет и выше	1НР ежедневно	3НР 1 раз в неделю. 3НR, 4R, 6Н ежедневно
Любой возраст	3НR, 4R, 6Н ежедневно	
При контакте с МЛУ ТБ	6Lfx (рассматривается индивидуально, по решению консилиума)	

Примечание: *Н – изониазид, R – рифампицин, Р – рифапентин, Lfx – левофлоксацин.

При назначении режимов ПЛТ необходимо учитывать следующие факторы:

- Рифампицин (R) и рифапентин (P) не являются взаимозаменяемыми, поэтому необходимо строго соблюдать предписанную схему лечения.
- Рифампицин и рифапентин имеют перекрестную устойчивость.
- Для режима ЗНР существуют диспергируемые лекарственные формы КПФД для детей, которые используются в лечении ТБ.

4.2. Описание режимов ПЛТ

4.2.1. 3-месячный режим лечения изониазидом и рифапентином

Режим ЗНР составляет прием изониазида и рифапентина один раз в неделю в течение 3-х месяцев, всего 12 доз на курс лечения (табл. 11).

Таблица 11. Дозировки препаратов при 3-месячном режиме лечения изониазидом и рифапентином

Режим	Препарат /Дозировка / Возрастная группа						Частота/ количество доз на курс
ЗНР	Возраст 2-14 лет						1 раз в неделю 12 доз
		10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	>34 кг	
	Изониазид, 100 мг*, таб.	3	5	6	7	7	
	Рифапентин 150 мг, таб.	2	3	4	5	5	
	Возраст более 14 лет						
		30–35 кг	36–45 кг	46-55 кг	56–70 кг	>70 кг	
	Изониазид 300 мг, таб.	3	3	3	3	3	
	Рифапентин 150 мг, таб.	6	6	6	6	6	

Примечание: *Может быть использована дозировка 300 мг для уменьшения количества принимаемых таблеток.

Схема ЗНР не рекомендуется:

- детям младше 2 лет;
- лицам с ВИЧ, если имеется несовместимость рифапентина с антиретровирусными препаратами;
- лицам, предположительно инфицированным *M. tuberculosis*, устойчивыми к H или R (в связи с перекрёстной устойчивостью с рифапентином);
- беременным женщинам.

4.2.2. 1-месячный режим лечения изониазидом и рифапентином

Режим 1НР составляет прием изониазида и рифапентина ежедневно в течение 1 месяца, 28 доз (табл. 12).

Схема 1НР не рекомендуется:

- детям младше 13 лет;
- лицам с ВИЧ, если имеется несовместимость рифапентина с антиретровирусными препаратами;
- лицам, предположительно инфицированным *M. tuberculosis*, устойчивыми к H и/или R (в связи с перекрёстной устойчивостью с рифапентином);
- беременным женщинам.

Таблица 12. Дозировки препаратов при 1-месячном режиме лечения изониазидом и рифапентином

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа		Частота/ количество доз на курс
1НР	Возраст ≥ 13 лет		1 раз в день 28 доз
	Изониазид	300 мг/сут.	
	Рифапентин	600 мг/сут.	

4.2.3. 3-месячный режим лечения изониазидом и рифампицином

Режим 3НР составляет прием изониазида и рифампицина ежедневно в течение 3 месяцев, 90 доз (табл.13).

3НР – это один из кратких курсов ПЛТ на основе рифампицина для взрослых и детей всех возрастов, включая ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных пациентов, насколько это позволяет лекарственное взаимодействие.

Таблица 13. Дозировки препаратов при 3-месячном режиме лечения изониазидом и рифампицином

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа					Частота/ количество доз	
3HR	Возраст <10 лет					1 раз в день 90 доз	
	Изониазид	10 мг/кг в сутки (7 - 15 мг)					
	Рифампицин	15 мг/кг в сутки (10 - 20 мг)					
		4–7 кг	8–11 кг	12–15 кг	16–24 кг		> 25 кг
	HR 50/75 мг (КПФД), таб	1	2	3	4		Применение ЛФ для взрослых
	Возраст 10 лет и старше						
	Изониазид	5 мг/кг в сутки					
	Рифампицин	10 мг/кг (7 - 15 мг)					

4.2.4. 4-месячный режим лечения рифампицином

Режим 4R составляет прием рифампицина ежедневно, в течение 4 месяцев, 120 доз (табл. 14).

Четырехмесячный режим рекомендуется для взрослых и детей всех возрастов. Схема 4R особенно рекомендуется для людей, которые не переносят изониазид или подверглись воздействию устойчивого к изониазиду ТБ.

Таблица 14. Дозировки препаратов при 4-месячном режиме лечения рифампицином

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа		Частота/ количество доз на курс
4R	Возраст <10 лет		1 раз в день 120 доз
	Рифампицин	15 мг/кг в сутки (10 - 20 мг)	
	Возраст 10 лет и старше		
	Рифампицин	10 мг/кг в сутки	

4.2.5. 6-месячный режим лечения изониазидом

Режим 6H составляет прием изониазида ежедневно в течение 6 месяцев, всего 180 доз на курс лечения ТБИ (табл. 15). Шесть месяцев ежедневного приема изониазида рекомендуется для ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных взрослых и детей всех возрастов.

Схема лечения изониазидом в течение 6 месяцев имеет более высокий риск гепатотоксичности и более низкие показатели завершения лечения, чем короткие схемы. При назначении изониазида дополнительно следует назначать пиридоксин (50 мг 1 раз

в сутки внутрь) в целях профилактики развития периферической нейропатии, однако отсутствие доступа к пиридоксину не должно быть поводом для отказа в проведении профилактического лечения ТБ.

Таблица 15. Дозировки препаратов при 6-месячном режиме лечения изониазидом

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа		Частота/ количество доз на курс
6H	Возраст <10 лет		1 раз в день 120 доз
	Изониазид	10 мг/кг в сутки (7 - 15 мг)	
	Возраст 10 лет и старше		
	Изониазид	5 мг/кг в сутки	

4.2.6. 6-месячный режим лечения левофлоксацином

Данная схема предназначена для лечения лиц из контакта с легочным МЛУ ТБ. Режим 6 Lfx составляет прием левофлоксацина ежедневно в течение 6 месяцев, всего 180 доз на курс лечения ТБИ (табл. 16).

Решение о профилактическом лечении лиц, контактировавших с МЛУ-ТБ, следует принимать в индивидуальном порядке на консилиуме по ТБ.

Профилактическое лечение может быть рассмотрено на основе результатов ТЛЧ индексного случая ТБ.

Лица из контакта с больным МЛУ ТБ наблюдаются в течение 2-х лет от момента конверсии культуры у индексного пациента.

Таблица 16. Дозировки препаратов при 6-месячном режиме лечения Lfx

Режим	Препарат / Дозировка / Возрастная группа				Частота/ количество доз на курс	
6 Lfx	Возраст <15 лет (15–20 мг/кг/сут.) при весе:					1 раз в день 180 доз
		5–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–34 кг	
	Lfx (мг/сут.)	150	200–300	300–400	500–750	
	Возраст 14 лет и старше при весе:					
		35 кг - 45 кг		> 45 кг		
	Lfx (мг/сут.)	750		1000		

4.3. Особенности ПЛТ среди определенных категорий целевой группы

4.3.1. Беременность, послеродовой период

Для беременных женщин и женщин в послеродовом периоде из контакта с больным легочным ТБ лечение ТБИ не следует откладывать.

Изониазид и рифампицин считаются безопасными для приема во время беременности. Все беременные женщины и кормящие матери, получающие ПЛТ, должны в обязательном порядке принимать пиридоксин (витамин В6 50 мг в день для смягчения возможных НЯ).

Если беременность наступила во время приема ЗНР или 1НР, необходимо перейти на другой режим лечения, поскольку безопасность приема рифапентина во время беременности не изучена.

Рекомендуемые схемы лечения ТБИ для беременных:

- 4-месячный ежедневный режим с рифампицином (4R)
- 3-месячный ежедневный режим приема изониазида и рифампицина (ЗНР)
- 6-месячный ежедневный режим изониазида (6Н).

Женщинам, принимающим лечение ТБИ, следует проводить пробы печени АЛТ и АСТ на протяжении всего курса лечения ТБИ во время беременности и в течение 3 месяцев после родов.

Грудное вскармливание не является противопоказанием для назначения женщинам ПЛТ с изониазидом и/или рифампицином.

4.3.2. Дети, родившиеся у больных ТБ матерей

Дети, родившиеся у женщин, которые болеют бактериологически подтвержденным легочным туберкулезом, подвергаются высокому риску заражения ТБ. Таким детям назначается ПЛТ с последующей вакцинацией БЦЖ при условии отрицательного результата ТКП и при отсутствии противопоказаний.

Рекомендуемые схемы лечения ТБИ для новорожденных:

- 4-месячный ежедневный режим с рифампицином (4R)
- 3-месячный ежедневный режим приема изониазида и рифампицина (ЗНР)
- 6-месячный ежедневный режим изониазида (6Н) – альтернативный метод.

Дети, получающие грудное молоко матери, которая проходит лечение в связи с ТБ и/или ПЛТ, должны принимать В6 в дозировке 5–10 мг/сут. на протяжении всего срока терапии матери.

4.3.3. Женщины, принимающие пероральные или гормональные контрацептивы

Рифампицин и рифапентин взаимодействуют с пероральными и гормональными контрацептивами и могут 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 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.

4.3.4. Лица, употребляющие наркотики

Рифампицин снижает эффективность опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) с использованием таких препаратов, как метадон и бупренорфин. У некоторых людей на фоне приема рифампицина может развиваться опиный абстинентный синдром. В связи с этим необходимо внимательно следить за появлением признаков опиного абстинентного синдрома или других нежелательных явлений у людей, которые получают лечение в режимах 3HR, 3NR 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 ПЛТ людям, употребляющим наркотики, не сопряжено с какими-либо рисками, необходимо тщательно следить за проявлениями гепатотоксичности.

Потребление наркотиков не должно служить основанием для отказа в ПЛТ.

4.3.5. Заболевания печени или печеночная недостаточность в анамнезе

Изониазид и рифампицин/рифапентин оказывают токсическое воздействие на печень. Людям, у которых по результатам анализов были выявлены повышенные базовые показатели трансаминаз (превышение верхней границы нормы в три раза и более), ПЛТ нужно назначать с осторожностью. В то же время, результаты исследований показали, что люди с хроническим гепатитом В и гепатитом С хорошо переносят ПЛТ.

4.3.6. Острый гепатит и острый вирусный гепатит

Профилактическое лечение нужно отложить до устранения острого гепатита.

4.3.7. 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 В6 50 мг) в целях профилактики периферической нейропатии.

4.3.8. ПЛТ для ЛЖВ

Рекомендации по режимам профилактического лечения ТБ среди ЛЖВ не отличаются от режимов профилактического лечения ТБ среди общего населения.

При назначении изониазида дополнительно следует назначать пиридоксин (50 мг 1 раз в сутки внутрь) в целях профилактики развития периферической нейропатии, однако отсутствие доступа к пиридоксину не должно быть поводом для отказа в проведении профилактического лечения ТБ.

Наиболее предпочтительным является режим на основе трех препаратов: изониазид 300 мг + пиридоксин 25 мг + котримоксазол (сульфаметоксазол 800 мг + триметоприм 160 мг).

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.

Схемы, содержащие рифампицин, следует с осторожностью назначать ЛЖВ, получающим АРТ, поскольку возможно потенциальное клинически значимое лекарственное взаимодействие (дозу долутегравира необходимо увеличивать до 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с рифампицином, в случае использования рифапентина коррекция дозы не требуется). Режимы ПЛТ, содержащие рифампицин или рифапентин, не допускают одновременный прием ингибиторов протеазы или невирапина. При одновременном приеме рифапентина или рифампицина с эфавирензом коррекция дозы не требуется. Одновременный прием рифапентина и ралтегравира также хорошо переносится и является безопасным.

Долутегравир можно назначать одновременно с приемом рифапентина 1 раз в неделю (схема 3 НР) без какой-либо коррекции дозы.

Каких-либо значимых фактов лекарственных взаимодействий при одновременном приеме рифапентина и использовании режимов АРТ, содержащих такие препараты, как абакавир (АВС), эмтрицитабин (FTC), тенофовира дизопроксил фумарат (ТДФ), ламивудин (ЗТС) или зидовудин (АЗТ), отмечено не было. Режимы лечения, содержащие эфавиренз и ралтегравир и используемые в сочетании с АВС/ЗТС или ТДФ/FTC, являются совместимыми с ЗНР (табл. 17).

Таблица 17. Лекарственные взаимодействия антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов

	ABC	FTC	ЗТС	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	DTG	RAL
Изониазид												
Левифлоксацин												
Рифампицин												
Рифапентин												

	Эти препараты нельзя применять одновременно.
	Возможно клинически значимое взаимодействие, которое требует дополнительного мониторинга, изменения дозировки препарата или кратности приема.
	Возможное взаимодействие, вероятно, будет слабой интенсивности. Маловероятно, что потребуются дополнительные действия / мониторинг или корректировка дозировки.
	Не ожидается клинически значимого взаимодействия.

4.4. Выбор режима лечения ПЛТ

При назначении профилактического лечения необходимо учитывать, какие режимы лечения ТБИ имеют наибольшую эффективность и наименьшую токсичность.

Выбирать соответствующую схему лечения ТБИ следует на основании результатов определения лекарственной чувствительности МБТ у предполагаемого индексного случая (табл. 18).

Таблица 18. Выбор режима на основании данных ТЛЧ индексного пациента

Если индексный пациент подвергся воздействию известного лекарственно-чувствительного ТБ или лекарственная чувствительность неизвестна:	
Положительный результат теста на ТБИ	➔ Лечение коротким курсом лечения с рифапентином (3НР или 1НР по показаниям), 3НР, 4R Если короткий курс лечения невозможен, альтернативным вариантом является 6 месяцев ежедневного приема изониазида
Если человек подвергается воздействию ТБ с известной устойчивостью к изониазиду и сохраненной чувствительностью к R:	
Положительный результат теста на ТБИ	➔ Лечение R в течение 4 месяцев Перед началом лечения важно подтвердить, что изолят <i>M. tuberculosis</i> индексного случая чувствителен к R
Если человек подвергся воздействию ТБ с известной устойчивостью к R и сохраненной чувствительностью к H:	
Положительный результат теста на ТБИ	➔ Лечение изониазидом 6 мес.
Если человек подвергается воздействию туберкулеза с известной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ):	
Положительный результат теста на ТБИ	➔ Лечение Lfx, по решению консилиума

Режимы лечения с использованием рифапентина, при отсутствии противопоказаний, являются приоритетными.

4.5. Нежелательные явления

Учитывая, что большинство НЯ на ПТП являются незначительными и встречаются редко, основное внимание следует уделять профилактике гепатотоксичности, обусловленной действием лекарственных средств. Назначивший лечение медицинский работник должен разъяснить больному необходимость лечения и важность завершения курса.

Пациенты всех возрастов с сопутствующими факторами риска заболевания печени должны находиться под клиническим наблюдением⁴.

Бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз. Признаки, указывающие на необходимость прекращения приема лекарств: бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз возникает в первые недели лечения.

⁴ Подробное описание см. в Руководстве по нежелательным явлениям при лечении ТБ, 2022 г.

Возобновление лечения: после того как гепатит разрешится, можно возобновить тот же режим приема лекарств. Однако безопаснее перейти на альтернативный режим.

Кожная реакция. Зуд без сыпи или с легкой сыпью: может потребоваться симптоматическое лечение антигистаминными препаратами и одновременно продолжать ПЛТ. Если НЯ возникает повторно при возобновлении ПЛТ, нужно рассмотреть альтернативный режим.

Периферическая нейропатия. Чтобы предотвратить периферическую нейропатию, следует назначить 50 мг в день витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) или комплекс витаминов В. При установленной периферической нейропатии пиридоксин следует назначать в большей дозе, 100–150 мг в день.

Желудочно-кишечные реакции (боль в животе, тошнота, рвота). Если симптомы легкие, эпизод обычно проходит самостоятельно. Если желудочно-кишечные симптомы достаточно серьезны, нужно приостановить прием рифампицина на 3–4 дня, используя лекарства, которые обеспечивают облегчение симптомов, например, метоклопрамид с целью противорвотного действия. Взрослым при рвоте или выраженной тошноте метоклопрамид назначается внутримышечно по 10 мг (2 мл раствора 5 мг/мл) 1–3 раза в сутки. Детям старше 6 лет – по 5 мг 1–3 раза в сутки. Детям младше 6 лет – суточная доза составляет 0,5–1 мг/кг 1–3 раза в сутки.

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 (например, 6Н).

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.

4.6. Клинический мониторинг ПЛТ

Медицинские работники, при каждом контакте с пациентом на ПЛТ или не менее одного раза в месяц, должны оценить:

- появление признаков ТБ, чтобы исключить проявление активного ТБ,
- беременность: если получен положительный тест на беременность - прекратить лечение ЗНР или 1НР, рассмотреть альтернативный ПЛТ режим,
- приверженность: следует обсудить с пациентом, получающим лечение, и его / ее помощником лечения возможные последствия перерывов в приеме препаратов, а также принять меры для решения проблем с соблюдением режима лечения,
- соответствующее медицинское обследование: уточнить, нет ли лекарств, которые могут взаимодействовать с ПЛТ,
- наличие или появление признаков гепатотоксичности.

Лабораторные исследования проводятся перед началом лечения и в последующем ежемесячно до завершения курса лечения для категорий лиц, перечисленных в табл. 19.

Детям рутинный мониторинг ферментов печени в сыворотке крови не требуется, если у ребенка нет факторов риска⁵.

Таблица 19. Клинический мониторинг при ПЛТ

Мониторинг лечения	Частота проведения
Общий анализ крови	Всем в начале лечения, затем – по показаниям
Ферменты сыворотки печени (АЛТ/АСТ)	<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ-инфицированным лицам, • При беременности или послеродовом периоде (в течение 3 месяцев после родов), • При режиме лечения с применением рифапентина (1НР и 3НР), • При регулярном употреблении алкоголя: <ul style="list-style-type: none"> · в начале лечения, затем · каждые 4 недели. • При заболевании печени в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> · в начале лечения, затем · каждую 1-2 недели - в первый месяц лечения, · затем – каждые 4 недели. • Остальным пациентам по показаниям: если имеются другие факторы риска токсичности для печени.
Тестирование на ВИЧ	В начале лечения (кроме лиц, с подтвержденным статусом ЛЖВ)
Тест на беременность	Женщинам детородного возраста проводится в начале лечения, затем – по показаниям

Результаты тестов клинического мониторинга в начале лечения и во время наблюдения должны быть внесены в стандартную форму «Клинический мониторинг нежелательных явлений».

Раздел V. Ведение лиц с ТБИ на уровне ПМСП

5.1. Тактика ведения лиц с ТБИ на уровне ПМСП

1. С пакетом результатов исследований (XpertMTB/RIF, микроскопия, рентген, иммунологические тесты) обследуемый направляется к фтизиатру туб. кабинета при ЦСМ/ГСВ, ЦОВП.
2. Фтизиатр подтверждает или исключает у обследуемого лица активный ТБ и, по показаниям, назначает профилактическое лечение.
3. Перед началом лечения проводится консультирование по вопросам туберкулеза (общие сведения о ТБ, пути передачи, симптомы ТБ и др.) и о необходимости ПЛТ и соблюдении непрерывности приема препаратов.
4. Профилактическое лечение ТБИ проводит семейный врач / семейная медсестра ПМСП в амбулаторных условиях под контролем приема и НЯ.

⁵ LTBI: A Guide for Primary Health Care Providers, CDC, 2020 www.cdc.gov

5. Семейный врач / семейная медсестра ПМСП проводит регулярный скрининг симптомов ТБ при каждом посещении пациентов ОЗ, или при каждом посещении пациента на дому.
6. Семейный врач / семейная медсестра ПМСП также проводит регулярный клинический мониторинг НЯ при ПЛТ.
7. Контроль за качеством осуществления ПЛТ проводит фтизиатр, а также оказывает консультативно-методическую помощь медицинским работникам ПМСП.
8. ПЛТ для ЛЖВ назначает врач-фтизиатр после исключения активного ТБ.
9. По окончании курса профилактического лечения проводится рентгенография органов грудной клетки (контроль).
10. Учет и отчетность проводится на уровне ЦСМ/ГСВ, ЦОВП.

5.2. Меры, способствующие соблюдению режима ПЛТ

Из-за важности приема каждой дозы, особенно при назначении коротких режимов ПЛТ, следует рассматривать все возможные меры. К мероприятиям, способствующим соблюдению режима лечения ТБИ, относятся:

- организация групп взаимной поддержки,
- социально-психологическая поддержка,
- кейс-менеджмент,
- информационно-разъяснительная работа,
- качественное консультирование и
- видеоонтролируемое лечение (ВКЛ), а также
- общественные помощники.

5.3. Расследование контактов

Расследование контактных лиц – процесс поиска контактных лиц индексного случая с целью исключения активного ТБ и начала профилактического лечения.

Десять ключевых шагов при расследовании контактов

1. Изучить историю заболевания индексного пациента.
2. Оценить лабораторные исследования и статус лекарственной чувствительности МБТ у индексного пациента с тем, чтобы определить тактику ведения контактных лиц.
3. Провести консультирование индексного пациента и составить список его домашних контактов.
4. Составить план расследования контактов при участии индексного пациента и членов домохозяйства.

5. Изучить возможные другие (близкие) контакты, подлежащие расследованию (например, на рабочем месте).
6. Организовать визит на дом с целью беседы с контактными лицами.
7. Провести клинический скрининг контактных лиц и направить в медицинскую организацию для прохождения обследования.
8. Организовать лечение туберкулеза или ПЛТ, в соответствии с установленными критериями.
9. Проверить полноту проведенного расследования контактов.
10. Обеспечение систематического учета и отчетности по контактным лицам.

Раздел VI. Исходы ПЛТ

Для всех лиц на ПЛТ оценивается исход по мере завершения профилактического лечения. Помимо исхода завершения полного курса лечения, в качестве основания для возможного пересмотра режима к ведению конкретного случая и, в некоторых ситуациях, для коррекции терапии предлагается оценивать варианты неуспешных исходов (табл. 20).

Таблица 20. Исходы профилактического лечения ТБ

Исходы	Определение
Лечение завершено	Завершен полный курс ПЛТ
Неэффективное лечение	Развитие заболевания ТБ на любом сроке курса ПЛТ
Умер	Смерть по любой причине во время курса ПЛТ
Потерян для наблюдения	Прекращение ПЛТ: <ul style="list-style-type: none"> · сроком на 8 и более недель подряд, если речь идет о режимах 3НР, 3НР и 4R, и · сроком на 10 дней подряд и более при режиме 1НР Отказ от ПЛТ (родителей или опекунов): <ul style="list-style-type: none"> · для лиц до 5 лет, независимо от результата теста, · для лиц от 5 до 15 лет, при положительном тесте.
Прекращение ПЛТ в связи с НЯ	Осуществляется на основании предписания врача в связи с НЯ

Для оценки исхода «Лечение завершено» необходимо завершение полного курса профилактического лечения или не менее 80% от рекомендованных доз.

В случае пропуска приема необходимых доз возможно увеличение количества дней, в течение которого должны быть получены все дозы, т.е. исходная продолжительность курса + 33% дополнительных дней. Например, если для режима 1НР исходная продолжительность приема препаратов составляет 28 дней, к этой цифре прибавляется дополнительное время 33%, полученное количество дней (38 дней) показывает максимально увеличенное время, в течение которого необходимо принять полный курс лечения (табл. 21).

Таблица 21. Расчет полного курса профилактического лечения ТБ

Режимы	Продолжительность	Количество доз	80% от рекомендованных доз принято	Увеличение срока полного курса лечения (дни) +33%
<u>3</u> HP	3 месяца еженедельно	12	11*	12
<u>1</u> HP	1 месяц ежедневно	28	23	38
<u>3</u> HR	3 месяца ежедневно	84	68	120
<u>4</u> R	4 месяца ежедневно	120	96	160
<u>6</u> H	6 месяцев ежедневно	182	146	239
6 Lfx	6 месяцев ежедневно	182	146	239

Примечание: *90% от рекомендованных доз только для режима 3 HP.

Список литературы:

1. 3HP Drug-Drug Interactions, Including Art, 2019 3hp Drug Drug Interactions Including Art Impaact4tb.
2. A Guide for Primary Health Care Providers, CDC, 2020.
3. Banaei N, Gaur RL, Pai M. 2016.; Interferon gamma release assays for latent tuberculosis: what are the sources of variability? J Clin Microbiol 54:845–850. doi:10.1128/JCM.02803-15.
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. Experience with the new skin test Diaskintest® used to diagnose respiratory tuberculosis in children and adolescents in a tuberculosis unit. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529925/>
6. FAQs on LTBI <https://www.reliasmedia.com/articles/126242-faqs-from-cdc-treating-latent-tb-infection> 2019.
7. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020.
8. Handbook of laboratory methods for the diagnosis of tuberculosis in the European Union. Technical report. 2018.
9. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management: World Health Organization; 2018.
10. Mantoux test: what threshold for what purpose, <http://apps.who.int/iris/handle/10665/118548>
11. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. World Health Organization, 2022.
12. Sensitivity and specificity of QuantiFERON-TB Gold Plus compared with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29108749/>
13. Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
14. Use of alternative interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection - WHO Policy Statement, 2022.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2021.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents, 2022.

18. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2021.
19. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
20. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva, 2018.
21. Клинический протокол по туберкулезу у детей, Бишкек, 2017.
22. Отчетные данные НЦФ, 2019-2021 гг.
23. Практический справочник по ТБ: профилактическое лечение ТБ. ВОЗ, 2021 г.
24. Руководство по ведению пациентов с ТБ-инфекцией. ВОЗ, обновление 2020 г.
25. Руководство по препарату рифапентин для лечения туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2020 г.
26. Сводное руководство по профилактике, тестированию, лечению, предоставлению услуг и мониторингу ВИЧ: рекомендации в отношении подхода общественного здравоохранения. Женева: ВОЗ; 2019.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Токтогонова А.А.	Заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с.
Галиева Р.Ш.	Доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н.
Курманова Н.К.	Ассистент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н.
Кусякова Н.И.	Врач-фтизиопедиатр ГЦБТ г. Бишкек
Искакова А.	Врач-лаборант РРЛ НЦФ
Матаева Г.	Врач-лаборант РРЛ НЦФ
Сарымсаков У.	Клинический специалист по улучшению качества Проект РЦ «СПИД»/СиДиСи
Токторгазиева К.А.	Заведующая отделением легочного ТБ №2
Байтелиева А.	Ассистент кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева
Нургазиева Ч.Б.	Специалист по мониторингу и оценке ОИиЭ НЦФ
Темирбеков С.Т.	Специалист по профилактике инфекционных заболеваний проекта USAID «Вылечить ТБ»
Сулайманова М.	Специалист по лекарственному менеджменту проекта USAID «Вылечить ТБ», к.м.н.

Рецензенты:

1. Чубаков Т.Ч., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, д.м.н., профессор.
2. Азыкова А.Б., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиопульмонологии медицинского факультета КРСУ им. Б. Ельцина, к.м.н.
3. Идрисова М., советник по клиническим вопросам ТБ, USAID/STAR.

Экспертная оценка:

1. Матоморова А.А. – зав. отделом доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР.
2. Абдрахманова Э.Д. – врач-эксперт отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР.

Редакционная группа:

Токтогонова А.А.	заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atyrcul7@gmail.com 0771 110 117
Галиева Р.Ш.	доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru 0552 017 506

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Руководство по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции принято Экспертным советом МЗ КР по оценке качества клинических руководств/протоколов и утвержден Приказом МЗ КР №816 от 7 июля 2023 года.

Клиническая проблема

ТБ-инфицирование

Название документа:

Руководство по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции

Целевые группы

Настоящее руководство предназначено для медицинских работников ПМСП, противотуберкулезных организаций, центров профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора, службы СПИД и всех других заинтересованных организаций, вовлеченных в профилактические мероприятия по туберкулезу.

Цель разработки руководства:

Усиление эффективности и качества профилактических мероприятий, направленных на улучшение диагностики и лечения ТБ-инфицирования, способствующих снижению распространения ТБ среди населения. Руководство применимо к лицам из групп риска прогрессирования ТБИ в активную форму ТБ. Данная версия руководства разработана на основании современных рекомендаций ВОЗ, в дальнейшем будет обновляться по мере появления новых доказательств.

Этапы оказания помощи

Первичный, вторичный и третичный уровни оказания медицинской помощи

Дата создания:

Создано в 2023 г. Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2028 году.

Адрес для переписки с рабочей группой:

Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 90а, 720020, Национальный центр фтизиатрии, e-mail: tbkgprogram@gmail.com

Декларация конфликта интересов

Перед началом работы по разработке руководства по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции все члены рабочей группы сообщили в письменной форме об отсутствии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Все члены авторского коллектива подтвердили отсутствие коммерческой заинтересованности или другого.

Руководство по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции подготовлено с учетом новых рекомендаций ВОЗ. Разработано при технической и финансовой поддержке проекта USAID «Вылечить туберкулез», реализуемого JSI, который оказывает техническую помощь Национальному центру фтизиатрии.

Содержание данного руководства является ответственностью авторов и не обязательно отражает точку зрения USAID или Правительства США.

Поиск информации

Поиск данных доказательных исследований для разработки Руководство по диагностике и профилактическому лечению туберкулезной инфекции осуществлялся в международных доступных электронных базах данных в сети Интернет.

Таблица 22. Наименование интернет-ресурсов

Название ресурса	Интернет-адрес
Всемирная организация здравоохранения (World Health Organizations)	https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503 https://www.who.int/publications/i/item/9789240002906 https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614 https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf https://data.worldbank.org/ https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763969/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31221810/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4810628/

Оценка найденных клинических рекомендаций и доказательств. В результате проведенного поиска было найдено 26 основных источников, которые содержали соответствующую информацию, из них 10 руководств были приняты за основу при разработке данного руководства (табл. 23).

Все публикации, перечисленные в списке использованной литературы, были проанализированы, и в тексте документа имеется ссылка на источники.

Таблица 23. Характеристика отобранных источников для рекомендаций

№	Название	Качество	Новизна	Приместность	Описание вариантов действий
1	Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение, 2020.	+	+	+	Рекомендации по выявлению, диагностике, лечению, профилактике
2	Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. ВОЗ, обновление 2020 г.	+	+	+	Рекомендации по ведению пациентов с ЛТИ
3	Сводное руководство по профилактике, тестированию, лечению, предоставлению услуг и мониторингу ВИЧ: рекомендации в отношении подхода общественного здравоохранения. ВОЗ; 2021.	+	+	+	Рекомендации по профилактике, тестированию, лечению, предоставлению услуг и мониторингу ВИЧ
4	Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. World Health Organization, 2022	+	+	+	Рекомендации по диагностике ТБ-инфекции
5	WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control 2019 update. The End TB Strategy. ВОЗ.	+	+	+	Рекомендации по выявлению, диагностике, лечению, профилактике
6	Guidelines for the Prevention and treatment of oropharyngeal infections in adults and adolescents with HIV. 2021. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America	+	+	+	Рекомендации по профилактике и лечению среди взрослых и ВИЧ-инфицированных
7	WHO operational handbook on TB, 2021 Systematic screening for TB disease	+	+	+	Рекомендации по систематическому скринингу на ТБ-заболевание
8	Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции, ВОЗ, 2018	+	+	+	Рекомендации по программному ведению случаев ЛТИ
9	Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020	+	+	+	Рекомендации по лечению ЛТИ
10	Руководство по препарату рифапентин для лечения туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2020 г.	+	+	+	Рекомендации по проведению профилактического лечения и применению рифапентина

Таблица 24. Достоверность доказательств и сила рекомендаций⁶

Определенность в доказательствах	Определения
Настоятельная ^{7,8}	Дальнейшее исследование очень маловероятно, чтобы изменить нашу уверенность в оценке эффективности
Условная ^{9,10}	Дальнейшее исследование, вероятно, окажет существенное влияние на нашу уверенность в эффекте и может изменить оценку
Низкая ¹¹	Дальнейшее исследование, весьма вероятно, окажет значительное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта
Очень низкая	Любая оценка эффекта очень неопределенная

В настоящем Руководстве были использованы следующие два уровня доказательности:

1. Настоятельная рекомендация – это рекомендация, в отношении которой группа экспертов ВОЗ уверена в том, что эффективность соблюдения рекомендации превысит неэффективность.
2. Условная рекомендация – это рекомендация, в отношении которой группа экспертов ВОЗ пришла к заключению о том, что эффективность соблюдения рекомендации, вероятно, превышает неэффективное воздействие, однако причинами неуверенности в эффективности могли быть следующие: новые данные могут привести к изменению соотношения пользы и риска; имеются незначительные преимущества или преимущества, не соответствующие затратам (включая затраты на реализацию рекомендации).

6 WHO operational handbook on TB, 2021 Systematic screening for TB disease

7 Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Всемирная организация здравоохранения, 2018.

8 Руководство по препарату рифапентин для лечения туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2020 г.

9 Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2018.

10 Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2018.

11 Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. ВОЗ, 2018.

Приложение Б. ПРОЦЕДУРЫ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ТБИ

Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л

Туберкулинодиагностика - стандартный метод выявления лиц, инфицированных *M.tuberculosis*.

Подготовка инструментария

- Для проведения пробы Манту необходимо применять только туберкулиновые шприцы. Для каждого обследуемого используется одноразовый стерильный шприц и стерильная игла. Шприц не должен пропускать раствор ни через поршень, ни через канюлю иглы. Необходимо перед началом работы тщательно определить, какому числу делений шприца соответствует 0,1 мл раствора.
- Забор туберкулина из ампул. Ампулы с препаратом тщательно протирают тампоном, смоченным 70% этиловым спиртом. Затем шейку ампулы подпиливают и отламывают. Извлечение туберкулина из ампулы производится стерильным шприцем, которым осуществляется проба Манту.
- Набирают 0,2 мл (т.е. две дозы) туберкулина, выпускают раствор до метки 0,1 мл. Ампулы после вскрытия сохраняют в асептических условиях не более 2 часов.

Техника проведения

Поместить предплечье ладонью вверх на твердую поверхность. Предварительно на внутренней поверхности средней трети предплечья участок кожи обрабатывается 70% этиловым спиртом и просушивается ватой. Тонкая игла срезом вверх под углом 5°-15° вводится в верхние слои кожи внутрикожно. По введении отверстия иглы в кожу тотчас из шприца вводят строго по делению шкалы 0,1 мл раствора туберкулина, т.е. одну дозу (2ТЕ) (рис. 2).

При правильной технике в коже образуется папула, типа «лимонной корочки» беловатого цвета.

Пробу Манту ставит по назначению врача специально обученная медицинская сестра, имеющая документ-допуск к проведению туберкулинодиагностики. Результаты туберкулиновой пробы могут быть оценены врачом или специально обученной медицинской сестрой, проводившей эту пробу.

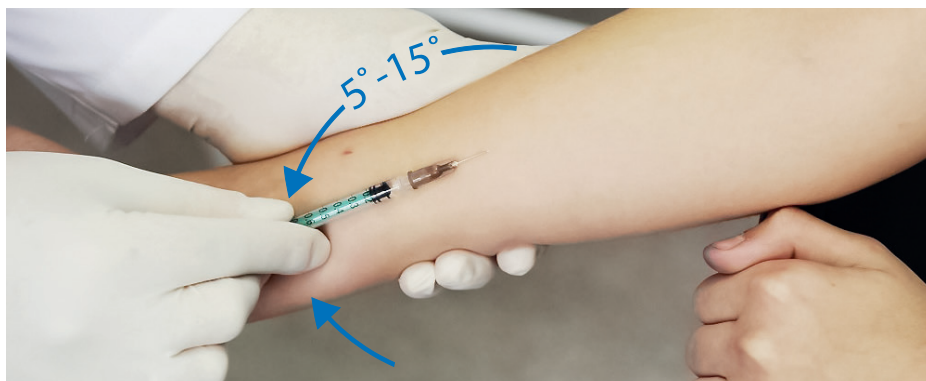


Рис. 2. Проведение внутрикожной туберкулиновой пробы Манту

Оценка результатов пробы Манту

Результат оценивается через 72 часа путем измерения инфильтрата (папулы) прозрачной линейкой в поперечнике (рис. 3).

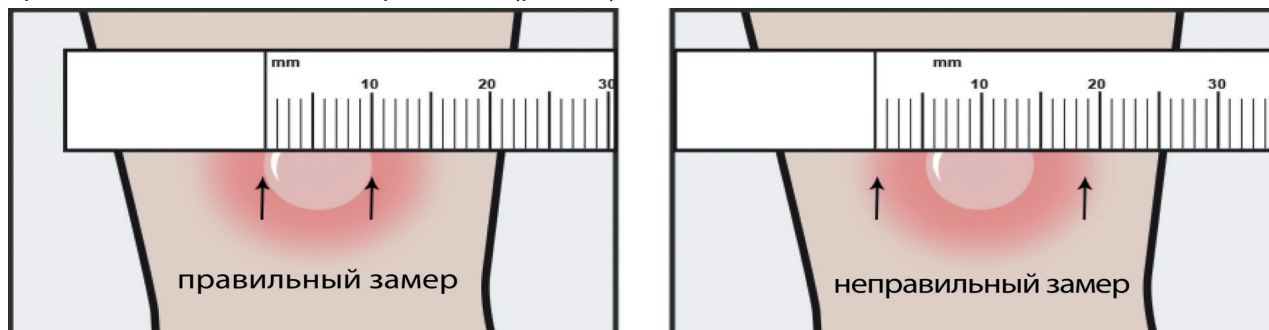
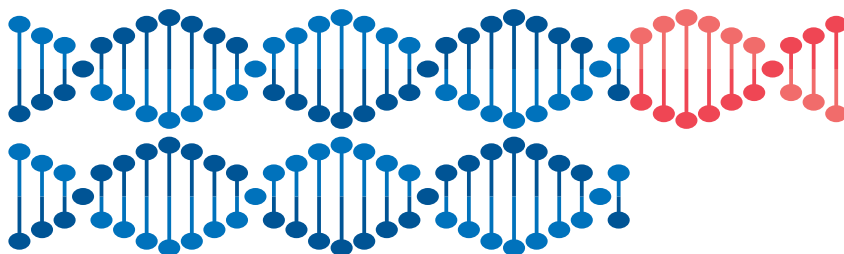


Рис. 3. Измерения инфильтрата (папулы)

Квантифероновый тест с использованием метода (QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) ELISA)

Расшифровка генома *M.tuberculosis* и *M.bovis* BCG позволила создать новые диагностические системы на основе рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10. Гены в секторе RD1 кодируют синтез протеинов (ESAT-6 и CFP-10), которые являются высокоспецифическими индикаторами *M.tuberculosis*. ESAT-6 и CFP-10 отсутствуют в *M.bovis* BCG и во многих других микобактериях, не входящих в *M.tuberculosis* complex (рис. 3).

M.Tuberculosis



M.bovis BCG

Рис. 4. Специфические протеины *M.tuberculosis* для диагностики ТБИ

Процедура постановки Квантиферонового теста с использованием метода IGRA

После добавления к крови пациента специфических антигенов ESAT-6 и CFP-10 сенсibilизированные Т-лимфоциты выделяют гамма-интерферон.

1. Забор цельной крови для исследования. Цельная кровь объемом по 1 мл забирается в каждую из 4-х специально разработанных пробирок: пробирки с антигенами, с митогеном и в нулевую (контрольную) пробирку (рис. 4). Проводится количественное определение γ -интерферона, высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими антигенами *M. tuberculosis*.



Рисунок 5. Пробирки для исследования крови


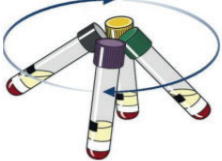
- Пробирка Nil является отрицательно-контрольной. В нее добавляют гепарин. В норме гамма-интерферон выделяться не должен.
- Пробирка Mitogen положительно-контрольная. В нее добавляют фитогемагглютинин. В ответ выделяется гамма-интерферон. В этих двух пробирках проверяют нормальную реакцию иммунных клеток крови по выработке интерферона.
- Пробирка TB1 содержит пептиды, полученные из ESAT-6 и CFP-10, предназначенные для выявления клеточного иммунного ответа от CD4-T-лимфоцитов хелперов.
- Пробирка TB2 содержит новые пептиды, способные стимулировать секрецию гамма-интерферона CD4 и CD8 лимфоцитами.

2. Получение плазмы крови. Проводится центрифугирование (15 мин) и инкубирование пробирок в течение 16-24 ч, сбор плазмы для проведения анализа.

3. Измерение уровня ИНФ-γ. Определение ИНФ-γ в плазме крови методом ИФА с использованием любого имеющегося оборудования для ИФА.

4. Анализ результатов.

Шаг 1: Инкубация цельной крови

 <p>Nil Control ESAT-6 CFP-10 Mitogen Control</p> <p>1) 1mL цельной крови (x4) инкубируют при +37°C 16-24 часа.</p>	 <p>2) 15 минут центрифугируют</p>	<p>IFN-γ стабилен при температуре 2-8° C не менее 4 недель</p>
--	--	--

Шаг 2: INF-γ ИФА постановка

<p>3) Добавление плазмы и конъюгата. Инкубация 2 часа при комнатной температуре</p> 	<p>4) Промывка с последующим добавлением субстрата . OD считывание после 30 мин</p> 	<p>5) Калькуляции и выдача результата</p> 
---	---	---

Диаскинтест – кожная проба с АТР (аллерген туберкулезный рекомбинантный)

Диаскинтест – это внутрикожный диагностический тест. Одна доза (0,1 мл) препарата содержит: рекомбинантный белок CFP10-ESAT6 (0,2 мкг), фенол (0,25 мг) в качестве консерванта, полисорбит 80 (твин 80) в качестве стабилизатора, натрий фосфорнокислый двузамещенный 2-водный, натрия хлорид, калий фосфорнокислый однозамещенный, воду для инъекций – до 0,1 мл.

Технология - такая же, как при проведении пробы Манту - внутрикожная проба. Инъекцию препарата для проведения Диаскинтеста проводят так же, как при пробе Манту: строго внутрикожно, в области средней трети предплечья, тонкой иглой. Результат считывается через 72 ч с момента инъекции. Врач оценивает диаметр красного пятна (гиперемии) и уплотнения (папулы), которые образовались на месте инъекции.

В детских коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям, проба проводится только после снятия карантина.

Если профилактические прививки уже проведены, то пробу с препаратом осуществляют не ранее чем через 1 месяц после прививки.

Учет результатов тестирования

Результаты тестов фиксируются в учетной форме №063/У, у детей, посещающих детские учреждения (ясли, сад, школу) – в медицинской карте (форма №026/У), у неорганизованных детей – в истории развития ребенка (форма №112/У).

При этом отмечается:

- учреждение, выпустившее препарат, серия, контрольный номер и дата его годности;
- дата проведения теста;
- использование правой или левой руки (для ТКП);
- результаты теста (для ТКП результаты фиксируются обязательно в виде размера инфильтрата в мм).

Приложение В. Информация для пациента

Зачем нужно проводить профилактическое лечение туберкулезной инфекции, если я не болею туберкулезом?

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.

Я веду здоровый образ жизни – как я могу заразиться туберкулезом?

Вероятность инфицирования туберкулезными бактериями значительно повышается в том случае, если человек, с которым вы близко контактируете, болен ТБ, так как туберкулезные бактерии передаются по воздуху. С целью защиты от ТБ людям из близкого (домашнего) контакта назначается профилактическое лечение ТБИ.

Могут ли окружающие заразиться от меня туберкулезом, если я инфицирован палочкой?

Нет! «Инфицирование» еще не значит, что человек болен туберкулезом. Поэтому при положительном анализе крови вы не представляете опасности для окружающих.

Можно ли заболеть, если есть еду из одной чашки?

Нет! Поскольку бактерии, которые попадают внутрь при проглатывании, не могут вызвать туберкулез. Туберкулез передается, когда человек вдыхает туберкулезные бактерии с воздухом.

Возможно ли развитие заболевания ТБ в период профилактического лечения?

Несмотря на то, что перед началом ПЛТ обычно проводится обследование с целью исключения заболевания ТБ, людям, получающим ПЛТ, следует сохранять бдительность, так как переход ТБ-инфекции в активный туберкулез возможен и во время терапии. При возникновении таких симптомов, как кашель, повышение температуры тела, быстрая утомляемость и ночная потливость, человек должен незамедлительно уведомить об этом медработника и пройти тест на ТБ.

На какие симптомы у детей нужно обратить внимание, если начнется заболевание ТБ?

Такие неспецифические признаки у детей, как отставание в росте и развитии, снижение активности и желания играть, а также плохой аппетит, требуют тщательного обследования, поскольку они могут быть ранними проявлениями заболевания ТБ.

Когда лучше принимать противотуберкулезные препараты?

Желательно выбрать определенное время суток или день недели для приема препарата. Прием ПТП должен осуществляться в одинаковое время суток, за один прием. Можно подобрать способ напоминания о приеме лекарств, например, использовать будильник в мобильном телефоне.