

WHO/HTM/TB/2006.371  
WHO/FCH/CAH/2006.7

**Руководство по лечению туберкулеза у детей,  
для национальных программ борьбы с  
туберкулезом**



**Всемирная организация  
здравоохранения**

**© Всемирная организация здравоохранения**  
Все права защищены

Обозначения, использованные в настоящем издании, и приводимые в нем материалы не выражают позиции Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района, структуры их управления, существующих границ и пограничных линий. Пунктирные линии на картах обозначают приблизительные демаркационные линии, которые могут быть еще не полностью согласованы.

Упоминание конкретных компаний и продукции отдельных производителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает им предпочтение по сравнению с другими компаниями и производителями, не упомянутыми в настоящем издании. Исключая ошибки и пропуски, патентованные названия выделяются начальными прописными буквами.

При подготовке настоящего издания Всемирная организация здравоохранения предприняла все возможные меры для проверки достоверности представленной в нем информации. Вместе с тем, опубликованный материал распространяется без какой-либо прямой или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материала лежит на читателе. Всемирная организация здравоохранения не несет ответственности за любые убытки, понесенные в результате использования данного материала.

Перевод: Завольский В. В.

Научная редакция: Ловачева О.В., Г. Цогт, Б.Бабамурадов

Европейское Региональное Бюро ВОЗ, Противотуберкулезная программа для стран ЦАР  
2007

Отпечатано в Узбекистане

## Содержание

Выражение признательности .....	5
Список сокращений .....	6
Предисловие .....	7
<b>Введение</b> .....	<b>8</b>
Ссылки .....	10
Библиография .....	10
<b>Раздел 1. Диагностика туберкулеза у детей</b> .....	<b>11</b>
Рекомендуемый подход к диагностике туберкулеза у детей .....	12
Стандартные определения случаев детского туберкулеза .....	16
Ссылки .....	18
Библиография .....	18
<b>Раздел 2. Лечение туберкулеза у детей</b> .....	<b>19</b>
Исходная информация .....	19
Рекомендуемые режимы лечения .....	19
Проведение лечения и обеспечение соблюдения лечебного режима .....	22
Наблюдение во время лечения .....	22
Реконституция иммунной системы .....	23
Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты .....	23
Случаи повторного лечения .....	23
Дети с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции .....	24
Ссылки .....	24
Библиография .....	25
<b>Раздел 3. Выявление контактов</b> .....	<b>26</b>
Оценка и терапия .....	27
Особые случаи .....	27
Работа, проводимая в рамках НПТ, с детьми, находящимися в контакте с источниками туберкулезной инфекции .....	29
Организация в рамках НПТ скрининга и лечения детей, находящихся в контакте с больными туберкулезом .....	29
Библиография .....	30
<b>Раздел 4. Обязанности и сферы ответственности</b> .....	<b>31</b>
Уровни лечебно-диагностической помощи .....	31
<b>Раздел 5. Регистрация и отчетность</b> .....	<b>32</b>
<b>Раздел 6. Иммунизация детей вакциной БЦЖ</b> .....	<b>33</b>
Ссылки .....	34
Библиография .....	34
<b>Приложение 1. Проведение туберкулиновых кожных проб и оценка результатов</b> .....	<b>35</b>
Постановка пробы .....	35
Считывание результата пробы .....	36
Интерпретация результатов пробы .....	36
<b>Приложение 2. Процедура получения клинических образцов для микроскопии</b> .....	<b>37</b>
А. Отхаркивание .....	37
В. Получение желудочных смывов .....	38
С. Принудительное отсасывание слизи из верхних дыхательных путей .....	39
Ссылки .....	40

<b>Приложение 3. Лечение детей, больных МЛУ-ТБ .....</b>	<b>40</b>
Моно- и полirezистентность .....	40
Библиография.....	42
<b>Приложение 4. Лечение туберкулезного менингита и милиарного туберкулеза....</b>	<b>42</b>
Диагностика.....	43
Лечение .....	43
Ссылки.....	44
Библиография.....	44
<b>Приложение 5. Диагностика и лечение детей с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза.....</b>	<b>45</b>
Диагностика.....	45
Лечение туберкулеза у детей с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза.....	45
Профилактика котримоксазолом.....	47
Антиретровирусная терапия.....	47
Лечение БЦЖ-инфекции у детей с иммунодефицитом, вызванным ВИЧ или другими причинами .....	50
Ссылки.....	50
Библиография.....	50

## **Выражение признательности**

Настоящий документ представляет собой руководство, которое отражает согласованную позицию членов подгруппы по детскому туберкулезу (одной из подгрупп Рабочей группы по расширению стратегии DOTS<sup>1</sup>, действующей под эгидой Партнерства “Остановить туберкулез”).

### **Члены подгруппы по детскому туберкулезу**

Валентина Аксенова, Hastings Tom Banda, Nulda Beyers, Gertrude Bitu, Gunnar Bjune, Chifumbe Chintu, Mark Cotton, Olberg Desinor, Peter Donald, Asma El Sony, Donald Enarson, Penny Enarson, Kristina Feja, Robert Gie (Председатель), Stephen Graham, Jan van den Homberg, Dermot Maher (Секретарь), Mamodikoe Makhene, Anna Mandalakas, Davide Manissero, Fatima Pombo March, Ezekiel Mupere, Philippa Musoke, Charles Mwansambo, Lisa Nelson, Kosuke Okada, Isadore-Evans Pazvakavambwa, Clydette Powell, Shamim Qazi, Nastiti N. Rahajoe, Mary Riechler, Annelies van Rie, Clemax Sant’Anna, Simon Schaaf, Jane Schaller, Leslie Serchuck, Rebecca Sinfield, Christine Sizemore, Jeffrey Starke, Hugo Vrakking, Martin Weber, Charles Wells.

### **Авторский коллектив**

Gunnar Bjune, Mark Cotton, Asma El Sony, Rob Gie, Stephen Graham, Dermo Maher, Anna Mandalakas, Davide Manissero, Lisa Nelson, Isidore-Evans Pazvakavambwa, Mary Riechler, Clemax Sant’Anna, Simon Schaaf, Leslie Serchuck, Jeffrey Starke.

Авторский коллектив выражает признательность Siobhan Crowley, Zaifang Jiang и Fraser Wares за ценные комментарии и предложения.

---

<sup>1</sup> Рекомендованная на международном уровне стратегия борьбы с туберкулезом.

## **Список сокращений**

АРТ	- антиретровирусная терапия
БЦЖ	- от англ. BCG (Bacilles Calmette-Guerin) - вакцина Кальметта-Герена
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
DOTS	- рекомендованная на международном уровне стратегия борьбы с туберкулезом
МЛУ	- множественная лекарственная устойчивость
НПТ	- национальная программа борьбы с туберкулезом
ППД	- очищенный дериват протеина
РГК	- рентгенография грудной клетки
СМК	- сульфаметоксазол
ТБ	- туберкулез
ТЕ	- туберкулиновая единица
ТКП	- туберкулиновая кожная проба
ТМП	- триметоприм
ЦРТ	- Цели Развития Тысячелетия

## Предисловие

По мере развития Стратегии ВОЗ “Остановить туберкулез” и с началом выполнения Глобального плана “Остановить туберкулез” 2006-2015 гг., определяющего этапы реализации стратегии во всем мире, 2006 год, по всей вероятности, будет рассматриваться как поворотный пункт в глобальной борьбе с туберкулезом. Цель Стратегии “Остановить туберкулез” заключается в том, чтобы “обеспечить равный доступ к медицинской помощи в соответствии с международными стандартами для всех больных туберкулезом, независимо от возраста (взрослые, дети), эпидемической опасности (наличие-, отсутствие бактериовыделения), статуса в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также в случаях заболевания лекарственно устойчивым туберкулезом” (*Стратегия “Остановить туберкулез”, Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2006 г.*). Таким образом, Стратегия предусматривает устранение недостаточного внимания борьбе с туберкулезом у детей. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом, способствует решению задачи по обеспечению равного доступа всем детям, больным туберкулезом, к медицинской помощи, соответствующей международным стандартам.

Настоящий документ дополняет национальные руководства и стандарты по борьбе с туберкулезом, многие из которых содержат положения по борьбе с туберкулезом у детей. Документ призван восполнить пробелы, имеющиеся в текущих материалах, и содержит рекомендации, основанные на доказательных принципах. Национальные и региональные программы борьбы с туберкулезом могут использовать данное руководство, адаптировав его к местным условиям.

В документе отражены изменения в политике борьбы с туберкулезом, произошедшие в последнее время. Во-первых, национальные программы должны вести учет и представлять отчетность по двум детским возрастным группам (0 – 4 года и 5 – 14 лет), используя для этого квартальные отчетные формы. Представление текущей отчетности по этим двум возрастным группам обладает рядом преимуществ. Определение числа детей, больных туберкулезом, исключительно важно для оказания медицинской помощи в соответствии с принципами Стратегии “Остановить туберкулез”, которая должна стать составной частью мероприятий, проводимых в рамках национальных программ борьбы с туберкулезом. Предлагаемое деление на возрастные группы имеет большое значение для правильного медикаментозного лечения (поскольку выбор лекарственных средств имеет особое значение для детей в возрасте 0 – 4 лет) и для определения тенденций заболеваемости в этих возрастных группах (так как дети в возрасте 0 – 4 лет наиболее подвержены заболеванию, а заболевание в этом возрасте указывает на относительно недавнее заражение возбудителем туберкулеза). Кроме того, рутинный сбор данных, проводимый национальными программами борьбы с туберкулезом, в этих возрастных группах, позволит получить ценную информацию, поступающую на постоянной основе, о потребностях в противотуберкулезных препаратах для лечения детей. Во-вторых, пересмотрена рекомендуемая суточная доза этамбутола, которая теперь составляет 20 мг/кг (в пределах 15 – 25 мг/кг). Ранее этамбутол часто не включался в число противотуберкулезных препаратов, рекомендуемых для детей, что было связано с предполагаемой токсичностью этамбутола (в особенности, из-за возможности развития неврита зрительного нерва как побочного действия этого препарата). Однако новейшие данные, представленные в медицинской литературе, свидетельствуют, что применение этамбутола в таких дозах не представляет опасности для детей.

К числу основных рекомендаций, содержащихся в настоящем документе, следует отнести следующие положения:

- лечение детей, больных туберкулезом, должно проводиться в соответствии со Стратегией “Остановить туберкулез” в рамках мероприятий, предусмотренных национальной программой борьбы с туберкулезом;
- необходимо обеспечить основные средства диагностики, включая рентгенографию грудной клетки и проведение туберкулиновых кожных проб;
- обязательному обследованию подлежат дети, имеющие тесный контакт с больными туберкулезом, у которых положительный результат бактериоскопии мокроты;
- особое внимание следует уделять диагностике и лечению туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией; в регионах, характеризующихся высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, все дети, больные туберкулезом, должны проходить обследование на наличие ВИЧ и консультирование; для детей с ВИЧ-инфекцией должен предоставляться весь спектр медицинских услуг по лечению ВИЧ-инфекции;

- приоритетное значение имеют диагностика и лечение лекарственно устойчивого туберкулеза у детей;
- в соответствии с требованиями Расширенной программы иммунизации, в странах с высокой распространенностью туберкулеза необходимо проводить прививки всех новорожденных вакциной БЦЖ.

## Введение

Согласно оценкам, треть населения планеты инфицирована *Mycobacterium tuberculosis* (возбудитель туберкулеза), при этом каждый год приблизительно у 9 миллионов человек развивается туберкулез, 2 миллиона из них умирают. Из регистрируемых ежегодно 9 миллионов случаев заболевания туберкулезом около 1 миллиона (11%) приходится на детей в возрасте до 15 лет. Из них 75% случаев регистрируют в 22 странах с наиболее тяжелым бременем туберкулеза, что составляет около 80% случаев туберкулеза у детей, регистрируемых во всем мире. В целом в разных странах на долю детей приходится от 3-25% и более от общего числа заболевших туберкулезом.

Как правило, инфицирование микобактериями туберкулеза происходит при дыхании в результате попадания в легкие воздушно-капельных частиц, которые выделяются при кашле больного легочным туберкулезом. Для детей источником инфекции обычно является взрослый больной, находящийся в близком контакте с ребенком (чаще всего, проживающий в одной семье). В результате заражения развивается первичное специфическое воспаление и формируется комплекс, состоящий из пораженного участка легочной паренхимы (затем образуется очаг Гона) и зоны туберкулезного воспаления в регионарных лимфатических узлах. Иммунный ответ (гиперчувствительность замедленного типа и клеточный иммунитет) развивается через 4 - 6 недель после первичного инфицирования микобактериями туберкулеза. Чаще всего иммунный ответ подавляет рост *M.tuberculosis*, при этом о наличии в организме инфекции может свидетельствовать лишь положительный результат туберкулиновой кожной пробы (ТКП).

В некоторых случаях иммунный ответ оказывается недостаточно сильным, чтобы сдержать развитие инфекционного процесса, тогда через несколько месяцев развивается заболевание туберкулезом. Риск развития заболевания увеличивается, если заражение происходит в допубертковом возрасте (до 10 лет) и, в особенности, у детей младшего возраста (0 – 4 года), а также у детей с ослабленным иммунитетом. Развитие заболевания может происходить несколькими путями: i) прогрессирование первичного очага в легком с образованием или без образования каверн; ii) прогрессирование патологического процесса в лимфатических узлах; iii) распространение процесса гематогенным и/или лимфогенным путем. Если туберкулез развивается в детском возрасте в течение двух лет после контакта и инфицирования, то это первичный туберкулез. У незначительного числа детей (как правило, старших возрастных групп) развивается постпервичный (вторичный) туберкулез, что является результатом реактивации латентной туберкулезной инфекции или повторного заражения.

Туберкулез может развиваться у детей в любом возрасте, но чаще всего в возрасте от 1 до 4 лет. Количество выявляемых случаев детского туберкулеза зависит от распространенности заболевания среди населения, возрастной структуры детского населения, используемых средств диагностики, а также интенсивности работы по выявлению контактов.

Стратегия “Остановить туберкулез (1), которая базируется на стратегии DOTS, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным союзом борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, играет ключевую роль в снижении бремени туберкулеза в мире и защите детей от туберкулезной инфекции и развития заболевания (вставка 1). Лечение детей, больных туберкулезом, должно проводиться в соответствии со Стратегией “Остановить туберкулез” с учетом специфики эпидемических и клинических проявлений заболевания у детей.



<p><b>Вставка 1.</b>  <b>Перспектива:</b>  <b>Цель:</b></p> <p><b>Задачи:</b></p> <p><b>Целевые показатели</b></p>	<p><b>Стратегия “Остановить туберкулез”</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мир, свободный от туберкулеза</li> <li>• Резко сократить глобальное бремя туберкулеза к 2015 г. в соответствии с Целями Развития Тысячелетия (ЦРТ) и целевыми показателями Партнерства “Остановить туберкулез”</li> <li>• Обеспечить всеобщий доступ к высококачественной диагностике и лечению, ориентированных на пациента</li> <li>• Снизить бремя человеческих страданий и социально-экономических последствий, связанных с заболеванием туберкулезом</li> <li>• Защитить бедные и наиболее уязвимые категории населения от туберкулеза, в том числе, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), а также туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)</li> <li>• Способствовать разработке новых средств диагностики и лечения и их своевременному и эффективному внедрению в практику</li> <li>• ЦРТ-6, целевой показатель 8: “К 2015 г. остановить и уменьшить заболеваемость (туберкулезом)”</li> <li>• Целевые показатели, связанные с Целями Развития Тысячелетия и одобренные Партнерством “Остановить туберкулез”: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ К 2015 г. выявлять не менее 70% новых случаев заболевания туберкулезом с положительной микроскопией мокроты и излечивать не менее 85% впервые выявленных больных;</li> <li>◆ К 2015 г. снизить распространенность и смертность от туберкулеза на 50% по сравнению с 1990 г.;</li> <li>◆ К 2050 г. ликвидировать туберкулез как проблему общественного здравоохранения (&lt; 1 случая на 1 млн. населения).</li> </ul> </li> </ul>
--	--

**Компоненты Стратегии “Остановить туберкулез” и подходы к реализации**

**1. Способствовать расширению и совершенствованию стратегии DOTS<sup>a</sup>**

- Политическая приверженность в сочетании с возросшим и постоянным финансированием
- Выявление случаев заболевания на основе качественных бактериологических исследований
- Проведение стандартного лечения при постоянном контроле за приемом пациентом лекарственных препаратов, оказание поддержки больным
- Эффективная система лекарственного обеспечения и управления запасами лекарственных средств
- Система мониторинга и оценки, в том числе, количественная оценка результатов лечения

**2. Решение проблем, связанных с ТБ/ВИЧ, МЛУ ТБ и др.**

- Проведение совместных мероприятий по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией
- Профилактика и контроль МЛУ-ТБ
- Решение задач по борьбе с туберкулезом среди заключенных, беженцев, других категорий населения с высоким риском заболевания, и в специальных ситуациях

**3. Содействие укреплению систем здравоохранения**

- Активное участие в проведении мероприятий по совершенствованию политики в области здравоохранения, развития кадровых ресурсов, финансирования, управления, предоставления медицинских услуг и развития информационных систем
- Обмен инновационными подходами в сфере укрепления систем здравоохранения, включая *Практический подход к здоровью легких (2)*
- Внедрение инновационных подходов из других областей медицины и здравоохранения

**4. Вовлечение всех поставщиков медицинских услуг**

- Использование подходов, основанных на сотрудничестве, как между государственными организациями, так и между государственным и частным секторами
- *Применение международных стандартов оказания медицинской помощи больным туберкулезом (3)*

**5. Активное участие больных туберкулезом и населения в целом**

- Просветительная работа, информирование и социальная мобилизация
- Привлечение общественности к оказанию помощи больным туберкулезом
- *Хартия пациентов о медицинской помощи больным туберкулезом (4)*

**6. Поддержка и развитие научных исследований**

- Прикладные научные исследования на основе программ борьбы с туберкулезом
- Научные исследования, направленные на разработку новых диагностических средств, лекарственных препаратов и вакцин

<sup>a</sup> Рекомендованная на международном уровне стратегия борьбы с туберкулезом, предпринята в 1994 г. (позднее известна под названием DOTS)

Международные стандарты оказания медицинской помощи больным туберкулезом (3), Руководство ВОЗ по лечению больных туберкулезом (5) и учебное пособие по оказанию медицинской помощи больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, применимы к пациентам всех возрастных групп. Настоящее руководство предназначено не только дополнить уже существующие национальные и международные руководства по реализации Стратегии “Остановить туберкулез”, но и устранить недостающие звенья, с тем, чтобы дети, инфицированные возбудителем туберкулеза или уже заболевшие туберкулезом, выявлялись в кратчайшие сроки и получали эффективное лечение.

Для успешной борьбы с заболеванием национальные программы борьбы с туберкулезом (НПТ) должны руководствоваться стандартными схемами лечения, основанными на убедительной доказательной базе. Важно обеспечить участие всех медицинских работников в проведении противотуберкулезных мероприятий среди детей (педиатров и врачей других специальностей). Стандартные подходы к лечению туберкулеза у детей необходимо включить в действующие руководства и стратегии, разработанные национальными программами борьбы с туберкулезом. Для снижения бремени детского туберкулеза потребуется изменить и улучшить текущую медицинскую практику, в частности, по выявлению и расследованию контактов детей с больными туберкулезом. Пандемия ВИЧ-инфекции подрывает усилия по борьбе с туберкулезом, особенно, в странах Африки, где велик риск заражения ВИЧ. Дети с ВИЧ-инфекцией подвергаются повышенному риску заболевания туберкулеза. С учетом этого в настоящее руководство включены рекомендации по профилактике и лечению туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией.

В основу данного руководства положена надежная доказательная база. Однако следует иметь в виду, что регионы с высокой распространенностью туберкулеза у детей характеризуются недостатком эпидемиологических данных. Кроме того, иммунный ответ и клиническая картина заболевания в детском и взрослом возрастах различны, что, в значительной степени определяет специфику профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей. Необходимы дальнейшие исследования эпидемиологии детского туберкулеза, а также разработки вакцин и лекарственных препаратов, более совершенных методов диагностики, оптимальных составов и доз противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда для лечения туберкулеза у детей.

## **Ссылки**

1. The Stop TB Strategy. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/HTM/TB/2006.368).
2. Practical approach to lung health (PAL): a primary health care strategy for the integrated management of respiratory conditions in people five years of age and over. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/HTM/TB/2005.351).
3. International standards for tuberculosis care. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
4. Patients' charter for tuberculosis care. Geneva, World Care Council, 2006.
5. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).
6. TB/HIV: a clinical manual, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).

## **Библиография**

- Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2006. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.362).
- Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2003, 8:636–647.

## Раздел 1. Диагностика туберкулеза у детей

Успешная диагностика туберкулеза у детей зависит от тщательного и внимательного рассмотрения всех данных, включая анамнез, результаты клинического обследования и соответствующих исследований, в их числе, результаты туберкулиновых кожных проб (ТКП), рентгенографии грудной клетки (РГК), микроскопия мокроты. У большинства детей, больных туберкулезом, развивается легочная форма заболевания. Хотя метод бактериологического подтверждения заболевания не всегда доступен, но по возможности, он должен использоваться, прежде всего, микроскопия мокроты, при подозрении на туберкулез у детей в возрасте, когда у них можно получить пробу мокроты. Не следует прибегать к пробному лечению противотуберкулезными препаратами с диагностической целью. Решение о медикаментозном лечении необходимо принимать продуманно, и, как скоро такое решение принято, ребенок должен пройти полный курс химиотерапии. Предлагаемый подход к диагностике туберкулеза у детей (который, подробно обсуждается ниже и кратко представлен на вставке 2) основан на ограниченных данных, полученных из медицинской литературы, поэтому применять его следует при должной экспертной оценке.

### Вставка 2. Рекомендуемый подход к диагностике туберкулеза у детей

1. Тщательное изучение анамнеза (включая контакты ребенка с больными туберкулезом и симптомы заболевания туберкулезом)
2. Физикальное обследование (с учетом возрастных данных)
3. Результат туберкулиновой кожной пробы
4. Бактериологическое обследование (при возможности)
5. Исследования в связи с подозрением на легочный или внелегочный туберкулез
6. Обследование на ВИЧ (в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции)

У большинства детей с пониженным иммунитетом после контакта с заразным больным туберкулезом появляются симптомы, характерные для хронического заболевания. Основные факторы риска представлены во вставке 3.

### Вставка 3. Основные факторы риска заболевания туберкулезом:

- семейный контакт с больным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты;
- возраст ребенка < 5 лет;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- сильное истощение

Основные признаки заболевания туберкулезом представлены на вставке 4. В абсолютном большинстве случаев наличие туберкулезной инфекции может быть подтверждено положительным результатом туберкулиновой кожной пробы. У детей младшего возраста симптомы туберкулеза могут быть ярко выражены, напоминая тяжелую пневмонию, в этом случае туберкулез можно заподозрить по слабой положительной динамике на лечение антибиотиками. В таких случаях легко выявляется источник заражения, чаще всего, мать ребенка.

### Вставка 4. Основные признаки заболевания туберкулезом

Наличие трех и более факторов, перечисленных ниже, указывает на большую вероятность заболевания туберкулезом:

- хронические симптомы, указывающие на возможность заболевания туберкулезом;
- физические признаки, ясно указывающие на возможность заболевания туберкулезом;
- положительный результат туберкулиновой кожной пробы;
- результаты рентгенографии грудной клетки, характерные для туберкулеза.

Существующие средства диагностики туберкулеза у детей обладают определенными недостатками. Кроме того, в большинстве регионов с высокой распространенностью туберкулеза отсутствуют возможности для проведения необходимых диагностических тестов (например, культуральных исследований и туберкулиновых кожных проб). Разработка доступных диагностических тестов для выявления туберкулеза у детей должна стать первоочередной задачей исследователей и лиц, принимающих политические решения.

В некоторых странах для диагностики туберкулеза применяются цифровые диагностические таблицы, которые, однако, до настоящего времени не были в необходимой степени верифицированы и соотнесены с “золотым стандартом”. Поэтому такие таблицы могут быть использованы лишь при проведении скринингов, а не для постановки окончательного диагноза. Диагностические таблицы еще в меньшей степени применимы для диагностики легочного (наиболее часто встречающегося) туберкулеза у детей, а также при обследовании на туберкулез детей с ВИЧ-инфекцией.

### **Рекомендуемый подход к диагностике туберкулеза у детей**

#### **1. Тщательное изучение анамнеза (наличие контакта ребенка с больными туберкулезом, симптомы заболевания туберкулезом)**

##### ***а. Контакт***

Близкий контакт имеет место в случае проживания в одной семье или нахождения в постоянном контакте (например, в случае опекуна) с лицом, больным легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты. Находящийся в контакте с ребенком больной туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии мокроты, но положительным культуральным исследованием, также представляет опасность заражения, но в гораздо меньшей степени.

Заслуживает пристального внимания соблюдение следующих принципов при проведении диагностики туберкулеза у детей:

- Все дети в возрасте 0 – 4 лет, а также дети возрасте от 5 лет с симптомами заболевания, имевшие контакты с больными туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты, должны обследоваться на туберкулез (см. Раздел 3).
- Если у ребенка в возрасте до 15 лет диагностирован туберкулез, необходимо установить источник заражения (как правило, им является взрослый больной легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты или имеется еще не диагностированный источник заражения в семье).
- Если у ребенка обнаружен туберкулез с бактериовыделением, необходимо выявить и обследовать все контакты данного ребенка, как это делается во всех случаях при обследовании контактов больных туберкулезом с бактериовыделением. Больного ребенка следует рассматривать как источник туберкулезной инфекции, если у него обнаружена легочная форма заболевания с положительным результатом микроскопии мокроты или кавернозная форма туберкулеза по результатам рентгенографического обследования.

##### ***б. Симптомы заболевания туберкулезом***

В большинстве случаев у детей с клиническим проявлением заболевания наблюдаются хронические симптомы. К наиболее распространенным из них относятся:

- ***Длительный кашель***  
Постоянный кашель без видимого улучшения в течение более 21 дня.
- ***Повышенная температура***  
Повышение температуры > 38°C в течение 14 дней при исключении других заболеваний (напр., малярии или пневмонии).
- ***Снижение массы тела или замедление роста***

Спрашивая родителей о похудании или замедлении роста ребенка, следует также свериться с графиком возрастной нормы соотношения масса тела и роста и определить их у данного ребенка.

В диагностике туберкулеза очень важно точно установить симптоматику заболевания.

## **2. Клиническое обследование (включая оценку роста ребенка)**

При легочном туберкулезе нет клинических симптомов, характерных только для этого заболевания. У ребенка могут быть проявления, указывающие на возможность туберкулеза внелегочной локализации (например, если в патологический процесс вовлечены другие органы, а не легкие). Клинические проявления при туберкулезе носят общий характер и должны явиться отправным пунктом обследования ребенка на туберкулез. К числу наиболее часто встречающихся при физикальном обследовании признаков относятся:

*а. признаки, которые могут свидетельствовать о высокой вероятности заболевания внелегочным туберкулезом:*

- кифоз (особенно, недавно образовавшийся, может быть результатом туберкулезной деструкции позвонков);
- безболезненные образования в области шеи, могут быть результатом поражения лимфатических узлов с образованием свищей;

*б. признаки, требующие специального расследования, чтобы исключить заболевание внелегочным туберкулезом:*

- менингит, не поддающийся лечению антибиотиками, с подострой начальной фазой или повышенным внутричерепным давлением;
- наличие жидкости в плевральной полости;
- наличие жидкости в перикарде;
- увеличение живота, с наличием асцита;
- безболезненное увеличение лимфатических узлов без наличия свищей;
- безболезненное увеличение суставов;
- признаки туберкулиновой гиперчувствительности (напр., фликтенулезный конъюнктивит, узловатая эритема (erithema nodosum)).

Установленная потеря массы тела (или прекращение увеличения массы тела), в особенности, после специальной диеты, могут свидетельствовать о наличии у ребенка хронического заболевания, в частности, туберкулеза.

## **3. Туберкулиновая кожная проба**

Положительный результат туберкулиновой кожной пробы (ТКП) указывает на наличие у пациента туберкулезной инфекции, но не обязательно свидетельствует о заболевании туберкулезом. Тем не менее, ТКП может применяться в качестве дополнительного теста при диагностике туберкулеза у детей с симптомами этого заболевания, этот метод используется наряду с другими методами диагностики. Существует несколько видов ТКП, однако на практике рекомендуется применять пробу Манту.

### *Применение теста*

Порядок проведения ТКП должен быть стандартным в каждой стране, рекомендуется использовать 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) очищенного деривата протеина туберкулина (PPD)-S или 2 ТЕ туберкулина PPD RT23, поскольку эти два препарата вызывают одинаковую реакцию у детей с туберкулезной инфекцией. Медицинские работники должны пройти специальную подготовку по проведению и оценке результатов ТКП (см. Приложение 1).

Результат ТКП считается положительным в следующих случаях:

- у детей в группах повышенного риска (дети с ВИЧ-инфекцией и дети с признаками истощения, т.е. с клиническими признаками истощения или детской пеллагры) – кожное уплотнение (индурация) диаметром  $\geq 5$  мм;

- у всех других детей (вне зависимости от того, были они вакцинированы БЦЖ или нет) – диаметр индурации должен составлять  $\geq 10$  мм.

#### *Значение теста*

ТКП может применяться при обследовании детей, подвергшихся воздействию туберкулезной инфекции (напр., в результате семейного контакта с больным активным туберкулезом). Таким детям можно назначить курс профилактической химиотерапии, если провести ТКП не представляется возможным (см. Раздел 3).

Проведение ТКП оказывается также полезным при диагностике сочетанной ТБ/ВИЧ инфекции, а также в качестве дополнительного метода выявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией. Хотя лишь у незначительного числа детей с ВИЧ-инфекцией туберкулиновая кожная проба дает положительный результат, поскольку для этого необходим достаточный иммунный ответ, а при ВИЧ-инфекции иммунитет, как правило, ослаблен.

Кроме того, возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты ТКП. Возможные причины таких результатов представлены в таблице А1.1, приложение 1. В некоторых случаях целесообразно проводить повторные ТКП после улучшения общего статуса ребенка или после снятия симптомов тяжелого заболевания (в том числе, туберкулеза), поскольку сначала ТКП может дать отрицательный результат, но через 2-3 месяца после начала лечения результат окажется положительным. Отрицательный результат ТКП никогда не исключает наличие туберкулеза у детей.

#### **4. Бактериологическое подтверждение диагноза (при возможности проведения бактериоскопии)**

При любых обстоятельствах диагноз туберкулеза у ребенка рекомендуется подтвердить направляя пробы патологического материала для лабораторных исследований. Пробы для микроскопии необходимо получать из предполагаемых очагов инфекционного процесса, а при наличии технических и финансовых возможностей желательно проводить и культуральные тесты (а также морфологические исследования). К числу подходящих материалов относятся мокрота, смывы из желудка и некоторые другие пробы (напр., биоптаты лимфатических узлов). Для проведения бактериоскопии с окрашиванием на кислотоустойчивые микобактерии и гистологических исследований хорошо зарекомендовали себя материалы, полученные при тонкоигольной биопсии лимфатических узлов.

Для увеличения выявляемости туберкулеза большое значение имеет проведение культуральных тестов, поскольку только такие исследования позволяют дифференцировать *M.tuberculosis* и нетуберкулезные микобактерии. Бактериологическое подтверждение диагноза туберкулеза особенно важно у детей, у которых

- имеется подозрение на лекарственно-устойчивый туберкулез;
- диагностирована ВИЧ-инфекция;
- заболевание протекает в тяжелой форме;
- имеются трудности с постановкой окончательного диагноза.

При заборе проб мокроты для микроскопии применяются следующие методы:

##### *а. Отхаркивание*

Пробы мокроты при подозрении на туберкулез собираются в обязательном порядке у взрослых пациентов и у детей старшего возраста (> 10 лет). У детей младшего возраста, в особенности, до 5 лет, получить пробы мокроты достаточно трудно, при этом у большинства детей результаты микроскопии мокроты отрицательны. Однако, если у ребенка удалось получить пробы мокроты, желательно направить их на микроскопию (а при возможности, и для культурального анализа). Количество выделяемых с мокротой микобактерий несколько выше у детей старшего возраста (старше пяти лет) и у

подростков, а также у пациентов всех возрастов с тяжелой формой заболевания. Как и у взрослых пациентов, у детей при подозрении на туберкулез необходимо исследовать три пробы мокроты: первую – собранную во время посещения медицинского учреждения, вторую – собранную дома утром, и третью – собранную при повторном посещении медицинского учреждения.

#### ***б. Смывы из желудка***

Смывы из желудка получают с помощью назогастрального зонда у детей младшего возраста, у которых, как правило, не удается собрать пробы мокроты. Смывы из желудка получают в течение трех дней подряд в утренние часы и направляются на микроскопию и культуральные исследования.

#### ***в. Индукция отделения мокроты***

Результаты недавно проведенных исследований показывают, что индукция отделения мокроты – безопасный и эффективный способ получения патологического материала у детей всех возрастных групп, а количество микобактерий в индуцированной мокроте такое же или даже больше, чем в смывах из желудка. Однако для проведения этой процедуры необходимо специальное оборудование и подготовленный персонал.

В приложении 2 содержатся конкретные рекомендации, которым необходимо следовать для правильного проведения диагностики туберкулеза у детей. Для вновь созданных и еще недостаточно развитых лабораторных служб по диагностике туберкулеза основной задачей является качественное проведение микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии патологического материала, чаще всего, это пробы мокроты.

### ***5. Исследования, проводимые при подозрении на легочный и внелегочный туберкулез***

#### ***а. При подозрении на легочный туберкулез***

В диагностике туберкулеза легких у детей большое значение имеет рентгенография грудной клетки, которая в большинстве случаев выявляет изменения, указывающие на заболевание туберкулезом. Чаще всего наблюдается интенсивное затемнение легочной ткани и увеличение прикорневых лимфатических узлов. Наличие диссеминированного процесса в легких у детей с отрицательным ВИЧ-статусом с большой долей вероятности свидетельствует о заболевании туберкулезом. Пациенты с ограниченным процессом в легких, который не исчезает после лечения антибиотиками, должны в обязательном порядке обследоваться на туберкулез.

У подростков, больных туберкулезом, рентгенологическая картина поражения легких схожа с таковой у взрослых. Чаще всего наблюдается массивный плевральный выпот и инфильтрация легочной ткани с образованием каверн. У подростков может также развиваться первичный туберкулез с прикорневым лимфаденитом, что можно видеть на рентгенограмме.

Хорошее качество рентгенограмм – необходимое условие для успешной диагностики туберкулеза. Оценка результатов рентгенографии должна проводиться специалистом-рентгенологом или медицинским работником, прошедшим специальную подготовку. Разработано практическое руководство по оценке результатов рентгенографического обследования (1).

#### ***б. При подозрении на внелегочный туберкулез***

В таблице 1 представлены исследования, которые обычно проводятся при диагностике наиболее распространенных форм внелегочного туберкулеза. В большинстве случаев подозрение на внелегочный туберкулез основывается на результатах клинического обследования, а диагноз подтверждается гистологическими и другими специальными методами.

**Таблица 1. Распространенные формы внелегочного туберкулеза у детей**

<b>Локализация</b>	<b>Методы диагностики</b>
Периферические лимфатические узлы (в особенности, шейные)	Биопсия лимфатических узлов или тонко-игольная аспирация
Милиарный туберкулез (напр., диссеминированный)	Рентгенография грудной клетки и спинномозговая пункция (тест на менингит)
Туберкулезный менингит	Спинномозговая пункция (и, при возможности, томография головного мозга)
Плевральный выпот (у детей старшего возраста и подростков)	Рентгенография грудной клетки, плевральная пункция для проведения биохимического анализа (концентрация протеинов и глюкозы), подсчет числа микроорганизмов, культуральное исследование
Абдоминальный туберкулез	УЗИ и биопсия синовиальных оболочек
Туберкулез костей и суставов	Рентгенография, пункция полости суставов или биопсия синовиальных оболочек
Туберкулезный перикардит	УЗИ и биопсия перикарда

### *с. Другие методы исследования*

Серологические тесты и метод амплификации нуклеиновых кислот (напр., полимеразная цепная реакция) в настоящее время не рекомендуются в качестве рутинных методов диагностики туберкулеза у детей, поскольку они еще не достаточно изучены и по результатам нескольких исследований зарекомендовали себя не с лучшей стороны. В этом направлении предстоит провести дальнейшие исследования и, возможно, эти методы подтвердят свою эффективность.

Другие специальные методы исследования, такие, как компьютерная томография грудной клетки и бронхоскопия также не рекомендованы в качестве рутинных методов диагностики туберкулеза у детей.

### **6. Исследование на ВИЧ**

В регионах, которые характеризуются высокой распространенностью ВИЧ-инфекции среди населения в целом, и где возможно сочетание этого заболевания с туберкулезом (ТБ/ВИЧ), необходимо проводить тесты на ВИЧ и консультирование всех больных туберкулезом. Эти мероприятия должны стать неотъемлемой частью ведения больных туберкулезом. В регионах с незначительной распространенностью ВИЧ-инфекции тесты на ВИЧ и консультирование достаточно проводить только у больных туберкулезом, имеющих симптомы и/или признаки, характерные для ВИЧ-инфекции, и анамнез которых указывает на высокий риск заражения ВИЧ.

### **Стандартные определения случаев детского туберкулеза**

Установление диагноза туберкулеза подразумевает определение заболевания в активной фазе, т.е. выявление пациента с симптомами заболевания, вызванными туберкулезной инфекцией. Кроме диагностики туберкулеза, определение случая должно включать выявление формы заболевания туберкулезом, что определяет выбор надлежащего лечения и оценку исходов лечения. Определение случая заболевания туберкулезом включает: (i) локализацию патологического процесса; (ii) результаты всех видов бактериологических исследований; (iii) тяжесть протекания заболевания и (iv) сведения о ранее проведенном лечении туберкулеза. Все дети, больные туберкулезом, должны быть зарегистрированы национальной программой борьбы с туберкулезом по следующим категориям: случаи туберкулеза легких с положительной микроскопией мокроты; случаи туберкулеза легких с отрицательной микроскопией мокроты; случаи внелегочного туберкулеза; впервые выявленные/ранее леченные случаи заболевания туберкулезом. Стандартные определения случаев приведены ниже.

### **Случаи туберкулеза легких с положительной микроскопией мокроты**

Данная категория определяется по следующим критериям:



- положительные результаты двух или более проб мокроты при микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии; **или**
- один положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии плюс рентгенологическое заключение врача, указывающее на заболевание туберкулезом в активной фазе; **или**
- один положительный результат микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии плюс положительный результат культурального исследования на *M.tuberculosis*.

У детей любого возраста и подростков, если легочный туберкулез протекает в тяжелой форме, то вероятность положительного результата микроскопии мокроты резко повышается.

#### ***Случаи туберкулеза легких с отрицательной микроскопией мокроты***

К данной категории относятся все случаи заболевания легочным туберкулезом, не отвечающие вышеприведенным критериям. К этой категории относятся также случаи, когда тесты не дают определенных результатов, что довольно редко встречается у взрослых больных, но относительно часто имеет место у детей.

В соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и практики здравоохранения, диагностические критерии случаев легочного туберкулеза с отрицательным результатом микроскопии мокроты включают:

- не менее трех проб мокроты с отрицательным результатом микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии; **и**
- результаты рентгенографического исследования, указывающие на наличие легочного туберкулеза в активной фазе; **и**
- отсутствие эффекта от лечения антибиотиками широкого спектра действия; **и**
- решение врача приступить к проведению полного курса противотуберкулезной химиотерапии.

#### ***Случаи внелегочного туберкулеза***

К данной категории относятся дети, у которых диагностирован только внелегочный туберкулез. Дети, у которых диагностированы и легочная, и внелегочная формы туберкулеза, подлежат учету как случаи легочного туберкулеза.

#### ***Случаи лекарственно-устойчивого туберкулеза***

У детей может быть как лекарственно-чувствительный, так и лекарственно-устойчивый туберкулез. Лекарственно-устойчивый туберкулез устанавливается в результате лабораторного исследования. Тем не менее, имеются все основания подозревать наличие лекарственно-устойчивого туберкулеза при наличии следующих обстоятельств:

##### ***1. Наличие источника лекарственно-устойчивой туберкулезной инфекции:***

- контакт с больным, у которого имеется лекарственно-устойчивый туберкулез;
- результаты микроскопии мокроты неизменно остаются положительными после 3-месячного курса противотуберкулезного лечения;
- в анамнезе имеются сведения о ранее проведенном лечении туберкулеза;
- в анамнезе имеются сведения о прерывании курса противотуберкулезного лечения .

##### ***2. Подозрение на заболевание лекарственно-устойчивым туберкулезом у ребенка:***

- контакт с больным, у которого установлено заболевание лекарственно-устойчивым туберкулезом;
- отсутствие положительной динамики при проведении предписанного режима противотуберкулезной химиотерапии;
- рецидив заболевания после завершения курса противотуберкулезного лечения.

Диагностика и лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей – сложная задача, осуществлять ее необходимо в условиях специализированных противотуберкулезных учреждений. Дополнительная информация по этому вопросу представлена в Приложении 3.

## **Ссылки**

1. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2003.

## **Библиография**

\* Crofton J, Horn N, Miller F. Clinical tuberculosis, 2nd ed. London, MacMillan Press, 1999.

Hesseling AC et al. A critical review of scoring systems used in the diagnosis of childhood tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2002, 6:1038–1045.

\* Management of tuberculosis: a guide for low income countries, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2005.

\* TB/HIV: a clinical manual, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).

Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

Zar HJ et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet, 2005, 365:130–134.

\* данный источник переведен и издан на русском языке

## **Раздел 2. Лечение туберкулеза у детей**

### **Исходная информация**

Основные задачи противотуберкулезной терапии заключаются в следующем:

1. вылечить больного от туберкулеза (посредством быстрого и эффективного уничтожения основной части популяции микобактерий туберкулеза);
2. предотвратить смерть от туберкулеза и отдаленные последствия заболевания туберкулезом;
3. предотвратить рецидив заболевания (посредством эффективного уничтожения оставшейся популяции микобактерий туберкулеза);
4. предотвратить развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (благодаря комбинированному применению противотуберкулезных препаратов);
5. снизить передачу туберкулеза другим людям.

Как правило, заболевание туберкулезом у детей характеризуется олигобациллярностью (выделением относительно небольшого количества микобактерий туберкулеза), поскольку каверны при легочном туберкулезе у детей моложе 13 лет встречаются довольно редко (не более 6% от общего количества случаев). Известно, что наибольшее количество микобактерий туберкулеза у взрослых больных концентрируется именно в кавернах. При этом у детей по сравнению с взрослыми относительно чаще развиваются внелегочные формы туберкулеза. Тяжелые и распространенные формы туберкулеза (напр., туберкулезный менингит и милиарный туберкулез) встречаются чаще у детей младшего возраста (до 3-х лет). Эффективность режимов химиотерапии зависит в равной мере от размера популяции микобактерий туберкулеза и от формы туберкулеза. При своевременном и правильном проведении химиотерапии результаты лечения детского туберкулеза, как правило, хорошие. Это касается и детей младшего возраста, и детей со сниженным иммунитетом, которые подвержены повышенному риску прогрессирования заболевания и развития генерализованного туберкулеза. Кроме того, применение рекомендуемых режимов химиотерапии способствует значительному снижению количества нежелательных реакций на прием противотуберкулезных препаратов. Представленные ниже рекомендации по лечению туберкулеза у детей основаны на принципах доказательной медицины.

### **Рекомендуемые режимы лечения**

Курс противотуберкулезной терапии состоит из двух составляющих: фаза интенсивного лечения и фаза продолжения лечения. Фаза интенсивного лечения включает мероприятия по максимальному сокращению популяции микобактерий туберкулеза и по профилактике развития лекарственной устойчивости возбудителя. В фазе продолжения лечения задача состоит в ликвидации оставшейся популяции микобактерии туберкулеза. В этой фазе, как правило, применяется ограниченное число противотуберкулезных препаратов, учитывая, что риск развития лекарственной устойчивости достаточно низок ввиду того, что большая часть микобактерий туберкулеза уже удалена из организма больного. В обеих фазах лечения прием препаратов проводится ежедневно или три раза в неделю. В таблице 2 представлены противотуберкулезные препараты первого ряда (основные препараты) и рекомендуемые дозы.

**Таблица 2. Рекомендуемые дозы препаратов первого ряда для взрослых и детей<sup>а</sup>**

Препарат	Рекомендуемая доза			
	Ежедневно		Три раза в неделю	
	Доза и диапазон доз (мг/кг массы тела)	Максимальная доза (мг)	Доза и диапазон доз (мг/кг массы тела)	Максимальная доза (мг)
Изониазид	5 (4-6)	300	10 (8 – 12)	-
Рифампицин	10 (8 –12)	600	10 (8 – 12)	600
Пиразинамид	25 (20 – 30)	-	35 (30 – 40)	-
Этамбутол	Дети: 20 (15 – 25) <sup>б</sup> Взрослые: 15 (15 – 20)	-	30 (25 – 35)	-
Стрептомицин <sup>в</sup>	15 (12 – 18)	-	15 (12 – 18)	-

<sup>а</sup> Источник: *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes* (2).

<sup>б</sup> Рекомендуемая доза этамбутола больше у детей (20 мг/кг) по сравнению с взрослыми (15 мг/кг), что определяется фармакокинетическими особенностями (пиковые концентрации этамбутола в сыворотке крови у детей ниже, чем у взрослых, при одной и той же дозе из расчета на килограмм массы тела. Ранее этамбутол, как правило, не применялся для лечения детей младшего возраста, в частности, из-за сложности отслеживания в этом возрасте токсического эффекта (вероятность развития неврита глазного нерва). Однако, последние данные медицинской литературы свидетельствуют о безопасности этамбутола в дозе 20 мг/кг (в пределах 15 – 25 мг/кг) (3).

<sup>в</sup> Следует по возможности избегать применения стрептомицина при лечении туберкулеза у детей, поскольку инъекции этого препарата причиняют сильную боль и возможно необратимое токсическое воздействие на слуховой нерв. Стрептомицин, как правило, резервируется для лечения туберкулезного менингита в течение первых двух месяцев.

Расхождения между национальными рекомендациями в отношении доз препаратов, применяемых при лечении туберкулеза у детей, диктуют необходимость получения дополнительных данных об особенностях фармакокинетики противотуберкулезных препаратов в детском организме. Это особенно касается изониазидов (в некоторых руководствах, например, выпущенных Американским торакальным обществом, (1), рекомендованная дневная доза изониазидов составляет 10 – 15 мг/кг). Тиоацетазон в настоящее время не рекомендуется к применению в качестве препарата первого ряда при лечении туберкулеза, поскольку, согласно имеющимся данным, применение этого препарата связано с серьезными нежелательными реакциями (синдром Стивенса-Джонсона) у детей и взрослых, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Как правило, рекомендуемые для каждой категории больных режимы химиотерапии (см. таблицу 3) одинаковы для детей и взрослых. Новые (впервые выявленные) случаи заболевания туберкулезом подразделяются на три категории. Категория I (а именно: новые случаи легочного туберкулеза с положительной микроскопией мокроты; новые случаи легочного туберкулеза с отрицательной микроскопией мокроты, но обширным поражением паренхимы легких; случаи тяжелых форм внелегочного туберкулеза; случаи тяжелого течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией). Категория III (а именно: случаи туберкулеза легких с отрицательной микроскопией мокроты, не входящие в категорию I; случаи нетяжелых форм внелегочного туберкулеза). Чаще всего у детей диагностируют туберкулез легких с отрицательной микроскопией мокроты (смыслов из желудка) или туберкулез других органов дыхания, или нетяжелые формы внелегочного туберкулеза. В результате чего случаи туберкулеза у детей, как правило, подпадают под определение категории III. Дети с легочным туберкулезом и положительной микроскопией мокроты, интенсивным развитием патологического процесса в легких, а также с тяжелыми формами внелегочного туберкулеза (напр. абдоминальный туберкулез или туберкулез костей и суставов) относятся к категории I. Однако случаи заболевания детей туберкулезным менингитом и милиарным туберкулезом требуют особого внимания (см. приложение 4). Все ранее леченые случаи относятся к категории II (ранее леченые случаи с положительным результатом микроскопии мокроты) или категории IV (случаи хронического течения туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)). Особое внимание следует уделять лечению детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Этот вопрос обсуждается более подробно в приложении 5.

**Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиотерапии для каждой категории детей, больных туберкулезом.**

Категория	Случаи заболевания туберкулезом	Режимы химиотерапии <sup>а</sup>	
		Интенсивная фаза лечения	Фаза продолжения лечения
III	Новые случаи легочного туберкулеза с отрицательной микроскопией мокроты (за исключением случаев, перечисленных в категории I) Случаи с не тяжелой формой внелегочного туберкулеза	2HRZ <sup>б</sup>	4 HR или 6HE
I	Новые случаи легочного туберкулеза с положительной микроскопией мокроты Новые случаи легочного туберкулеза с отрицательной микроскопией мокроты, но с интенсивным поражением паренхимы легких Тяжелые формы внелегочного туберкулеза (кроме туберкулезного менингита – см. ниже) Новые случаи тяжелого течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией	2HRZE	4HR или 6H <sup>в</sup>
I	Туберкулезный менингит	2RHZS <sup>г</sup>	4RH
II	Ранее леченые случаи легочного туберкулеза с положительной микроскопией мокроты: Рецидив Возобновление прерванного лечения Неудачный исход лечения	2HRZES/1HRZE	5HRE
IV	Хроническое течение туберкулеза и МЛУ-ТБ	Специально разработанные стандартные или индивидуальные режимы лечения (см. Руководство по лечению больных с МЛУ-ТБ (4) и приложение 3	

**Обозначения:** E – этамбутол; H – изониазид; R – рифампицин; S – стрептомицин; Z – пипразинамид.

<sup>а</sup> Рекомендуется контролировать прием каждой дозы препаратов пациентом в фазе интенсивного лечения и во всех случаях в фазе продолжения лечения, если режим химиотерапии включает рифампицин.

<sup>б</sup> В отличие от режима химиотерапии, предусмотренного для больных категории I, этамбутол в интенсивной фазе лечения можно не применять больным туберкулезом легких при отсутствии каверн, с отрицательной микроскопией мокроты, отрицательным ВИЧ-статусом, а также детям младшего возраста с первичным туберкулезным комплексом.

<sup>в</sup> Данный режим (2HRZE/6HE) связан со значительным риском неудачного лечения и последующего рецидива, чем 6-месячный курс лечения, включающего рифампицин.

<sup>г</sup> По сравнению с режимом химиотерапии, предусмотренным для больных категории I, стрептомицин применяется вместо этамбутола при лечении туберкулезного менингита.

Для лечения больных туберкулезом разработаны стандартные схемы химиотерапии, в которых применяются комбинации противотуберкулезных препаратов, для обозначения препаратов используют сокращения: изониазид (H), рифампицин (R), пипразинамид (Z), этамбутол (E). Курс химиотерапии включает две фазы: интенсивную фазу и фазу продолжения лечения. Каждая фаза имеет свою схему химиотерапии, которая обозначается цифрами и буквами. Цифра, с которой начинается обозначение фазы лечения, указывает на продолжительность данной фазы в месяцах. Нижний индекс (например, 3), следующий за сокращенным названием препарата, означает количество доз данного препарата в течение недели. Если после сокращенного названия препарата нижний индекс не проставлен, это означает, что данный препарат следует принимать ежедневно. Альтернативный препарат (препараты) указывается в сокращенном виде в скобках.

Пример: 2HRZ/4H<sub>3</sub> R<sub>3</sub>

Это означает, что лечение в интенсивной фазе проводится комплексом противотуберкулезных препаратов 2HRZ. Продолжительность интенсивной фазы – 2 месяца. Принимаются препараты ежедневно (рядом с обозначением препаратов отсутствуют нижние индексы). В фазе продолжения лечения больной принимает комплекс противотуберкулезных препаратов 4H<sub>3</sub> R<sub>3</sub>. Продолжительность фазы продолжения

лечения – 4 месяца, принимаются препараты изониазид и рифампицин три раза в неделю (рядом с обозначением препаратов цифра 3 в нижнем индексе). \

### **Кортикостероиды**

Кортикостероидные препараты могут применяться при лечении некоторых тяжелых форм туберкулеза, например, туберкулезного менингита, туберкулезного перикардита. Согласно результатам клинических исследований, на поздней стадии туберкулезного менингита кортикостероиды облегчают течение заболевания, способствуют снижению смертности, поэтому они показаны при лечении всех больных туберкулезным менингитом. С этой целью у детей наиболее часто применяется преднизон в дозах от 2 мг/кг в день, в наиболее тяжелых случаях туберкулезного менингита дозы увеличиваются до 4 мг/кг в день. Максимальная доза может составлять 60 мг в сутки в течение 4 недель (см. Приложение 4). После этого срока доза препарата постепенно снижается в течение 1-2 недель до полного прекращения приема препарата.

### **Проведение лечения и обеспечение соблюдения лечебного режима**

Дети, их родители, другие члены семьи и опекуны должны быть подробно информированы о туберкулезе и о необходимости проведения полного курса лечения. Поддержка со стороны родителей ребенка и других членов семьи совершенно необходима для успешного завершения лечения. Чаще всего лечение проводит врач или другой медицинский работник, он же следит за приемом препаратов. Но если это по каким-либо причинам неудобно для семьи, то необходимо привлечь кого-либо из близких к семье или соседей (но, желательно, не самих родителей и не членов семьи), для наблюдения за приемом препаратов. Лечение детей должно проводиться бесплатно вне зависимости от того, являются ли результаты микроскопии положительными или отрицательными. Следует также, при возможности, применять комбинированные препараты с фиксированными дозами, что облегчает прием лекарств и способствует соблюдению режима лечения. Рекомендуется вести картотеку пациентов, в которой отмечать соблюдение ими предписанного режима лечения.

Дети с тяжелыми формами заболевания должны, при возможности, госпитализироваться для прохождения интенсивного курса лечения. В пользу госпитализации следует рассматривать следующие условия: (i) наличие заболевания туберкулезным менингитом или милиарным туберкулезом, длительность госпитализации – не менее 2 месяцев с начала заболевания; (ii) выраженная одышка; (iii) туберкулез позвоночника; (iv) тяжелые нежелательные реакции на прием противотуберкулезных препаратов, например, клинические симптомы токсического гепатита (напр. желтуха). Если в амбулаторных условиях не представляется возможным обеспечить надлежащее соблюдение режима и успешный результат лечения, в некоторых случаях может потребоваться госпитализация по социальным или бытовым показателям.

### **Наблюдение во время лечения**

Лучше всего, если ребенок будет обследоваться представителем национальной программы (или лицом, назначенным для проведения лечения) в следующие сроки: через 2 недели после начала курса лечения, при завершении фазы интенсивного лечения и затем один раз в два месяца до завершения полного курса лечения. Обследование должно включать как минимум: оценку симптомов заболевания, проверку соблюдения предписанного режима лечения, опрос на предмет выявления побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов и взвешивание ребенка. Дозы противотуберкулезных препаратов должны пересматриваться с учетом изменения массы тела ребенка. Контроль соблюдения предписанного режима лечения следует проводить по карточке учета приема противотуберкулезных препаратов. У всех детей с положительным результатом микроскопии мокроты при лечении необходимо контролировать бактериовыделение, отправляя для микроскопии пробы мокроты один раз в два месяца. Контрольную рентгенографию грудной клетки у детей во время лечения проводить, как правило, необязательно, поскольку у большинства детей изменения на рентгенограммах происходят очень медленно. Дети, у которых не наблюдается улучшение в результате лечения противотуберкулезными препаратами, должны направляться в

специализированные клиники для дальнейшего обследования и лечения. В таких случаях нельзя исключить наличие лекарственно-устойчивого туберкулеза, каких-либо осложнений туберкулеза, иных легочных заболеваний. Не исключается также и нарушение предписанного лечебного режима.

Национальная программа борьбы с туберкулезом (НТП) отвечает за организацию лечения детей, больных туберкулезом, в соответствии с требованиями Стратегии «Остановить туберкулез», за учет и отчетность по случаям заболевания туберкулезом и результатам лечения. Большое значение имеет надежная коммуникация между НТП и лечащими врачами. Лечащие врачи обязаны направлять в НТП информацию обо всех случаях неблагоприятных побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов.

### **Реконституция иммунной системы**

Одно время известная как «эффект парадоксальной реакции» реконституция иммунной системы проявляется в виде ухудшения клинической картины сразу после начала противотуберкулезной терапии (появляются новые или обостряются имевшиеся клинические симптомы, ухудшается рентгенологическая картина). Этот эффект связан с обострением воспалительных процессов, что вызвано ответной реакцией иммунной системы, может сопровождаться повышением температуры, увеличением лимфатических узлов или туберкулем. Реконституция иммунной системы может иметь место на фоне улучшения статуса питания больного или в ходе лечения от туберкулеза. У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, ухудшение клинической картины, связанное с иммунной реконституцией, может наблюдаться в начале проведения курса антиретровирусной терапии (АРТ). В данном случае этот эффект носит название синдрома реконституции иммунной системы (СРИС) (5). Несмотря на симптоматику СРИС, лечение больного следует продолжать. В отдельных случаях может потребоваться применение кортикостероидов. Если возникают сомнения в успешном исходе, больного необходимо перевести под наблюдение более опытного медицинского персонала.

### **Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты**

Нежелательные реакции на прием противотуберкулезных препаратов наблюдаются у детей гораздо реже, чем у взрослых больных туберкулезом. К наиболее распространенным нежелательным эффектам относится гепатотоксические реакции, возникающие при применении изониазида, рифампицина и пиперазинамида. В регулярном контроле уровня ферментов печени нет необходимости, поскольку бессимптомное их повышение (в 5 раз по сравнению с нормой) не является противопоказанием для продолжения химиотерапии. Однако при болях в печени, появлении признаков гепатомегалии или желтухи необходимо проверить уровни энзимов печени и немедленно прекратить прием всех потенциально гепатотоксичных препаратов. Больного необходимо обследовать на предмет выявления других причин гепатита и ни в коем случае не возобновлять прием препаратов до окончательного восстановления функционального состояния печени. Необходимо также проконсультироваться у специалиста, имеющего опыт лечения лекарственного токсического гепатита, прежде чем возобновить прием препаратов. Если у больного имеется туберкулез в тяжелой форме, следует начать прием негепатотоксичных противотуберкулезных препаратов (напр., этамбутол, аминогликозидный препарат или один из препаратов группы фторхинолонов).

Применение изониазида может вызвать недостаточность пиридоксина с соответствующей симптоматикой, особенно у детей с пониженным питанием или у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ. Восполнение пиридоксина (5-10 мг/день) рекомендовано детям: (i) с пониженным питанием; (ii) с ВИЧ-инфекцией; (iii) младенческого возраста, находящимся на грудном вскармливании; а также (iv) в случае подростковой беременности.

### **Случаи повторного лечения**

У всех детей, больных туберкулезом при неудачном результате противотуберкулезной химиотерапии, а также в случае рецидива заболевания важно выяснить причину неудачи. Так необходимо, по возможности, провести культуральные исследования патологического материала и тесты на лекарственную чувствительность выделенного возбудителя.

Случаи неудачного лечения у больных, относящихся к категории I, встречаются достаточно редко. При неудачном результате лечения туберкулеза у детей принимаются те же меры, что и у взрослых, т.е. изменяют категорию больного на II или IV и применяют режимы лечения, предназначенных для больных этих категорий в зависимости от информации о наличии у них МЛУ-ТБ. Стандартный режим химиотерапии больных, относящихся к категории II, включает 2HRZES/1HRZE/5HRE. Режимы лечения больных категории IV могут быть как стандартными, так и индивидуальными. В случае, когда известен взрослый больной – источник инфекции, лечение ребенка должно проводиться с учетом лекарственной устойчивости штамма данного взрослого больного, если не удастся получить изолят штамма у ребенка. В случае явно неудачного результата лечения необходимо включить в режим повторного курса лечения два или более новых препаратов дополнительно, а продолжительность лечения увеличить до 9 месяцев. Лечение детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом подробно рассмотрено в Приложении 3.

### **Дети с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции**

Большинство современных руководств по лечению туберкулеза у детей рекомендуют лечить туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией в течение 6 месяцев, т.е. так же, как у детей, имеющих отрицательный статус по ВИЧ. При возможности, дети с ВИЧ-инфекцией при лечении туберкулеза должны получать рифампицин на протяжении всего курса лечения, поскольку имеются данные, что взрослые больные, получавшие этамбутол в фазе продолжения лечения, имеют высокую частоту рецидивов. Большинство детей, больных туберкулезом, в том числе и с ВИЧ-инфекцией, имеют положительные результаты лечения по истечении 6-месячного курса химиотерапии. К возможным причинам неудовлетворительных исходов лечения следует отнести несоблюдение режима химиотерапии, плохую переносимость противотуберкулезных препаратов, лекарственную устойчивость возбудителя, а также неправильно поставленный диагноз. Все эти причины должны тщательно расследоваться в каждом конкретном случае неудачного результата противотуберкулезной терапии.

Все дети с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции должны пройти обследование на наличие показаний к применению АРТ во время противотуберкулезной химиотерапии. Необходимо обеспечить доступность антиретровирусных препаратов для всех больных, которым показано такое лечение. Учитывая сложность одновременного проведения противотуберкулезной химиотерапии и АРТ, важно проконсультироваться с соответствующими специалистами, прежде чем приступать к одновременному лечению. Однако не следует откладывать лечение туберкулеза. Дети с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, должны также принимать котримаксазол в качестве профилактического средства от других инфекций.

У детей с ВИЧ-инфекцией и подтвержденным диагнозом туберкулеза или с подозрением на туберкулез, противотуберкулезная химиотерапия должна иметь приоритетное значение. При этом нет достоверных данных об оптимальном времени начала АРТ во время курса лечения от туберкулеза. Решение, в какой именно момент химиотерапии туберкулеза приступить к АРТ, следует принимать с учетом многих факторов. К ним относятся возраст ребенка, медикаментозная нагрузка, возможное взаимодействие и кумулятивное токсическое действие лекарственных препаратов, а также вероятность появления синдрома реконституции иммунной системы с учетом риска дальнейшего снижения иммунитета и, как следствие, усугубления тяжести заболевания и возможности летального исхода. Многие клиницисты приступают к проведению АРТ через 2-8 недель после начала курса противотуберкулезной химиотерапии. Этот вопрос обсуждается более подробно в разделе 5.

### **Ссылки**

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care*



*Medicine*, 2003, 167: 603–662.

2. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

3. Ethambutol efficacy and toxicity. Literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.365).

4. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361)\*.

5. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, et al. Immune Reconstitution Inflammatory syndrome. Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002; 81: 213-27.

\* данный источник переведен и издан на русском языке

## Библиография

Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2006.

Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin and pyrazinamide. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *The American Review of Respiratory Disease*, 1991, 143:700–706.

Driver CR et al. Relapse in persons treated for drug-susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33:1762–1769.

Espinal MA et al. Human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis in Santo Domingo, Dominican Republic: prevalence, clinical findings, and response to antituberculosis treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1996, 13:155–159.

Graham SM et al. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? *Archives of Disease in Childhood*, 1998, 79:274–278.

Hesseling AC et al. The clinical features and outcome of confirmed tuberculosis (TB) in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(Suppl. 1):S181.

Hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva, World Health Organization, 2005.

Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*, 2004, 364(9441):1244–1251.

\* Management of tuberculosis: a guide for low income countries, 5th ed. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2005.

Schaaf HS et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14:189–194.

Te Water Naude JM et al. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19(5):405–410.

Trébuçq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:12–15.

Tuberculosis. In: Pickering LJ, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2003:642–660.

\* данный источник переведен и издан на русском языке

### Раздел 3. Выявление контактов

#### Исходная информация и доводы

Результаты многих исследований свидетельствуют, что расследование контактов больного туберкулезом является ценным инструментом выявления новых случаев заболевания туберкулезом. Расследование контактов как метод работы рекомендуется Всемирной организацией здравоохранения и Международным союзом по борьбе с туберкулезом и болезнями легких. В настоящем разделе описывается порядок проведения расследования контактов больных туберкулезом в самых разных условиях при наличии соответствующих ресурсов. Национальные программы борьбы с туберкулезом рекомендуют обследовать бытовые контакты для выявления симптомов заболевания у членов семьи. НПТ также рекомендуют находящимся в контакте детям в возрасте до 5 лет, а также всем детям с ВИЧ-инфекцией, прием изониазида в качестве профилактического средства (т.е. ежедневно в течение не менее 6 месяцев). В некоторых странах обследования проводятся во всех семьях, в которых есть больные туберкулезом, а профилактика изониазидом осуществляется среди всех детей и взрослых, находящихся в контакте с больным туберкулезом. Поскольку лица, находящиеся в контакте с больным, подвергаются риску заражения и развития туберкулеза, данная стратегия рекомендуется к применению везде, где это возможно.

Дети младшего возраста, находящиеся в тесном контакте с больным легочным туберкулезом в активной фазе, подвергаются наибольшему риску заражения. Степень риска передачи инфекции тем выше, чем ближе и продолжительнее контакт (например, контакт ребенка с матерью, а также с проживающими в одной семье другими близкими родственниками или опекуном). Риск развития заболевания после заражения гораздо выше у младенцев и детей в возрасте до 5 лет, чем у детей старшего возраста. Если туберкулез переходит в клиническую стадию, то заболевание развивается, как правило, в течение 2 лет после заражения, но у детей младшего возраста этот период может сократиться до нескольких недель. Профилактическая терапия изониазидом инфицированных детей помогает значительно снизить риск заболевания в детские годы. Наиболее эффективный метод выявления наличия туберкулезной инфекции у пациента – проведение туберкулиновой кожной пробы, в то время как для выявления случаев заболевания туберкулезом требуется проведение рентгенографии грудной клетки. Эти методы обследования, при возможности, должны применяться во всех случаях. Однако они часто оказываются недоступными (в частности, при отсутствии препарата туберкулина) во многих регионах, располагающих недостаточными ресурсами. Отсутствие возможностей для проведения туберкулиновых кожных тестов и рентгенографии не должно служить препятствием по осуществлению мероприятий по выявлению и расследованию контактов, поскольку эта работа может быть основана на клинических данных.

Главные цели выявления контактов заключаются в следующем:

- выявление детей, больных туберкулезом (т.е. неизвестных ранее случаев заболевания среди детей любого возраста);
- проведение профилактической терапии среди детей, имеющих высокий риск заражения возбудителем туберкулеза (т.е. детей в возрасте до 5 лет без симптомов заболевания, находящихся в тесном контакте с больным легочным туберкулезом с положительным результатом бактериоскопии мокроты).

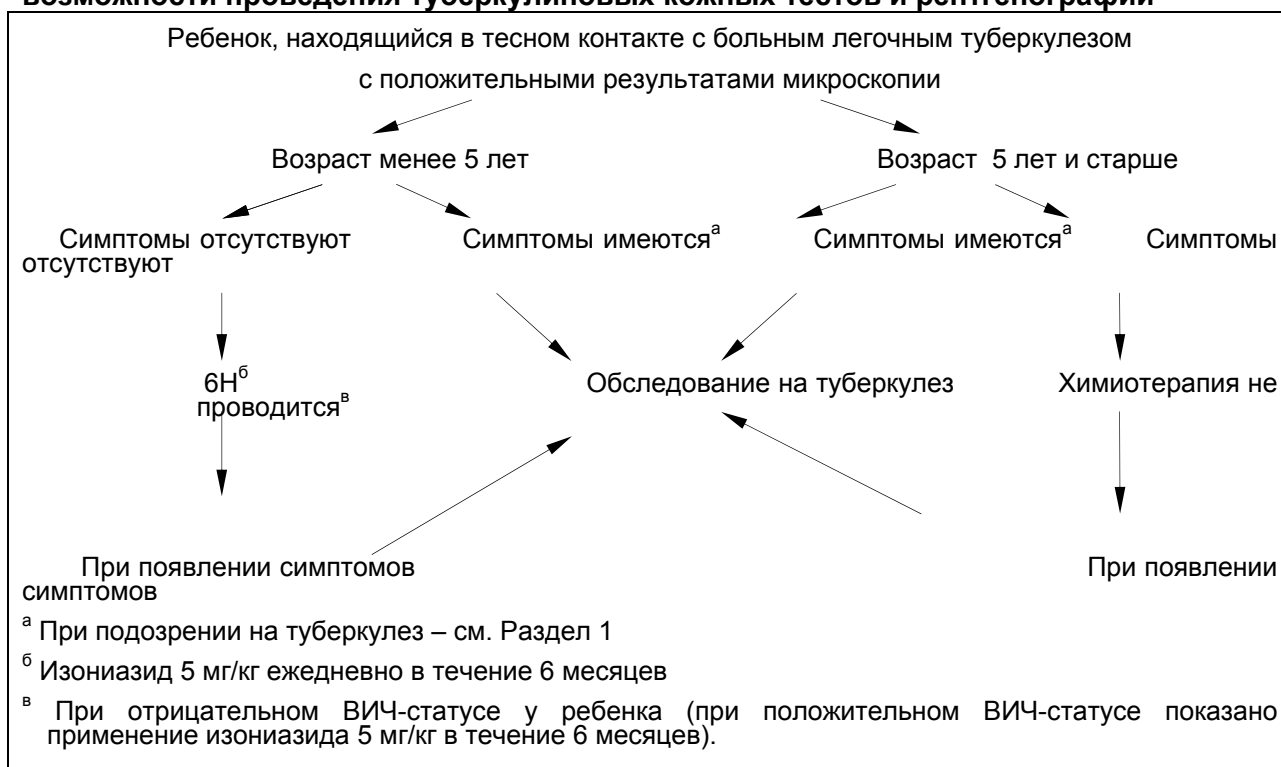
#### **Вставка 5. Определения, используемые при выявлении контактов**

<b>Источник заражения</b>	Больной легочным туберкулезом (обычно с положительным результатом микроскопии мокроты), от которого инфекционному заражению или заболеванию подвергаются окружающие лица
<b>Контактные лица (контакты), подлежащие обследованию</b>	Все дети в возрасте до 5 лет (как больные, так и здоровые) и дети в возрасте от 5 лет и старше (при наличии клинических симптомов), которые находились в контакте с источником заражения
<b>Тесный контакт</b>	Проживание в одной семье с лицом, являющимся источником заражения (напр., опекуном), или наличие частого контакта с источником заражения.

## Оценка и терапия

Проведение клинической оценки оказывается, как правило, недостаточным для принятия решения о том, является ли контактное лицо здоровым или у него имеются симптомы заболевания. Для проведения обычного обследования не требуются данные рентгенографического обследования и результаты туберкулинового кожного теста (Рис. 1). Рентгенография проводится, как правило, для обследования контактных лиц, а также больных легочным туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии мокроты. Если у пациента, имевшего контакт с больным легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии, отмечаются симптомы заболевания, то данное лицо независимо от возраста должно обследоваться на туберкулез согласно описанной выше процедуре. Если у контактного лица отсутствуют симптомы заболевания туберкулезом, то порядок дальнейших медицинских обследований и наблюдения определяется политикой и практикой здравоохранения данной страны.

**Рис. 1. Подходы к обследованию контактных лиц, применяемые при отсутствии возможности проведения туберкулиновых кожных тестов и рентгенографии**



## Особые случаи

### **Дети с ВИЧ-инфекцией, контактирующие с больными туберкулезом в активной фазе**

Детям с ВИЧ-инфекцией без симптомов заболевания туберкулезом, но контактирующим с больными туберкулезом, показана профилактическая терапия изониазидом во всех возрастных группах, в том числе, для детей в возрасте 5 лет и старше. Как и в отношении других контактных лиц, прежде чем назначать детям с ВИЧ-инфекцией курс профилактической терапии изониазидом, необходимо исключить заболевание туберкулезом в активной фазе. Дети с положительным ВИЧ-статусом и симптомами похожими на туберкулез подлежат тщательному обследованию на туберкулез и в случае диагностирования заболевания должны направляться в учреждения НПТ для регистрации и лечения.

### **Больные-источники сочетанной инфекции (возбудителя туберкулеза и ВИЧ) и контактные лица**

В странах эндемичных по ВИЧ-инфекции высокая частота сочетания туберкулеза в активной фазе и ВИЧ-инфекции. Если источником инфекции является один из родителей,

дети подвергаются особо высокому риску заражения, как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией. Поэтому важно знать ВИЧ статус источника инфекции и ребенка и при необходимости провести тесты на ВИЧ и консультирование.

В условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции, например, при генерализованной эпидемии, или высокой распространенности ВИЧ-инфекции среди определенных категорий населения (см. таблицу 4), мероприятия по выявлению источников инфекции и детей, находящихся в контакте, предоставляют хорошую возможность для выявления больных, как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией. В странах с генерализованной ВИЧ-эпидемией, национальным программам борьбы с туберкулезом следует проводить совместные скрининговые мероприятия со службами по контролю ВИЧ.

**Таблица 4. Тип (стадии) эпидемии ВИЧ-инфекции**

<b>Тип</b>	<b>Распространенность ВИЧ-инфекции</b>
Генерализованная эпидемия	Устойчиво > 1% среди беременных женщин
Концентрированная эпидемия	Устойчиво > 5%, по крайней мере, у одной определенной категории населения (напр., среди потребителей инъекционных наркотиков, сексуальных работников, гомосексуалистов) Устойчиво < 1% среди беременных женщин
Начальная эпидемия	Устойчиво не превышает 5% среди какой-либо определенной категории населения

#### ***Контакты детей с заразными больными МЛУ-ТБ***

К настоящему времени в достаточной степени исследованы режимы профилактической химиотерапии с применением изониазида и, в несколько меньшей степени, рифампицина. Поскольку МЛУ-ТБ по определению резистентен к обоим этим препаратам, представляется совершенно очевидным, что применение этих препаратов у детей, инфицированных штаммами с множественной лекарственной устойчивостью, не предотвратит развитие туберкулеза. Дети, имеющие близкий контакт с лицами, больными МЛУ-ТБ, должны находиться под постоянным клиническим наблюдением в течение не менее двух лет. В случае развития у них заболевания, рекомендуется сразу приступить к химиотерапии по схеме, разработанной для лечения больных с МЛУ-ТБ. С учетом накопленных к настоящему времени данных, ВОЗ не рекомендует применять противотуберкулезные препараты второго ряда для профилактического лечения детей, имеющих контакт с больными МЛУ-ТБ.

#### ***Профилактика туберкулеза у детей, родившихся у женщин с туберкулезом легких в активной фазе***

После, по крайней мере, 2-3-недельного курса химиотерапии беременная женщина, как правило, перестает быть источником инфекции. Если больная туберкулезом беременная женщина пройдет курс лечения от туберкулеза в течение нескольких недель перед родами, то вероятность заражения новорожденного снижается. Однако риск заражения младенца достигает максимальных значений, если у женщины туберкулез диагностирован во время родов или вскоре после родов. Если легочный туберкулез у будущей матери выявлен незадолго до родов, то младенец (при возможности и плацента) должен быть обследован на наличие врожденной туберкулезной инфекции. Если таковая будет обнаружена, новорожденного необходимо лечить.

Дети, родившиеся у женщин, больных легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты, подвергаются высокому риску заражения при грудном вскармливании. Таким детям предписывается 6-месячный курс профилактической терапии изониазидом с последующей вакцинацией БЦЖ. Кормление грудью в течение всего этого времени можно продолжать. В качестве альтернативного подхода можно применить 3-месячный курс профилактической терапии изониазидом, а затем провести туберкулиновую кожную пробу. При положительном результате пробы прием изониазида следует продолжить в течение 3-х месяцев, после чего, прекратив прием препарата, сделать прививку БЦЖ.

## **Работа, проводимая в рамках НПТ, с детьми, находящимися в контакте с источниками туберкулезной инфекции**

Мероприятия по выявлению, проведению профилактики и лечению лиц, находящихся в тесном контакте с источниками туберкулезной инфекции, находят отражение в рекомендациях многих НПТ. Но в регионах с ограниченными ресурсами такая работа проводится редко, хотя именно в таких регионах имеется большое число контактов между источниками туберкулезной инфекции и детьми. Кроме недостатка необходимых ресурсов, существует еще одна проблема, заключающаяся в том, что НПТ не предусматривают мер контроля за детьми, находящимися в контакте с источниками инфекции. В частности, дети, получающие превентивную терапию изониазидом, не подлежат обязательной регистрации. При этом следует иметь в виду, что нет необходимости создавать отдельную структуру в рамках НПТ для проведения этой работы. Вполне достаточно проводить необходимые мероприятия в рамках существующей структуры НПТ силами имеющихся специалистов. Целесообразно создавать “контактные клиники”, т.е. назначать определенное место и время для еженедельного приема детей с целью проведения клинического обследования. Подобная клиника может действовать на первичном уровне (т.е. в районной больнице, амбулатории, туберкулезном диспансере или медицинском центре в зависимости от местных условий).

Важно построить работу таким образом, чтобы ответственность за выявление детей из контактов и последующее их наблюдение возлагалась на тех же медицинских работников, которые регистрируют и/или проводят лечение лиц-источников инфекции. Эти же медицинские работники должны иметь возможность проводить курсы профилактической терапии изониазидом или лечение детей из контактов. Возможно, именно такой подход окажется более приемлемым для родителей и, будет способствовать соблюдению предписанных режимов лечения. Для того, чтобы медицинский работник не забыл, кого именно из детей он должен принять для обследования, достаточно прикрепить к обратной стороне карты больного туберкулезом дополнительный листок с соответствующей информацией. Детей, которым предписан курс профилактической терапии изониазидом, следует регистрировать отдельно и для них должна быть заведена карта ребенка, находящегося на профилактической терапии. Для отслеживания контактов можно использовать журнал регистрации детей, находящихся на профилактическом лечении (Рис. 2).

**Рис. 2 Образец журнала регистрации детей, находящихся на профилактическом лечении**

Имя	Возраст (лет)	Симптомы ТБ (да/нет)	Лечение от ТБ (да/нет)	Проф. лечение изониазидом (да/нет)	Рег. номер больного туберкулезом	Результат лечения	ВИЧ-статус <sup>а</sup>

<sup>а</sup> Заполнение графы “ВИЧ-статус” рекомендуется для стран с генерализованной эпидемией ВИЧ.

## **Организация в рамках НПТ скрининга и лечения детей, находящихся в контакте с больными туберкулезом**

Руководству НПТ необходимо обсудить со всеми заинтересованными сторонами наиболее эффективные пути внедрения и мониторинга выявления и лечения детей из контактов. Для большинства программ борьбы с туберкулезом это явится новой инициативой, поэтому важно применить поэтапный подход, постепенно подключая к программе ограниченное число районов и постепенно увеличивая их число. Важно, чтобы прежде чем приступить к реализации этой инициативы, НПТ разработала определенные положения в отношении: численности персонала, порядка проведения лечения с контролируемым приемом препаратов, критериев оценки результатов лечения для всех больных туберкулезом. Для успешной реализации инициативы также потребуются

обучение персонала разъяснительной работе среди населения о целях скрининга и лечения детей, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом. Целесообразно также разделить контингент детей не менее чем на две возрастные категории (0 – 4 года, и 5 – 14 лет), чтобы облегчить мониторинг, контроль за результатами лечения и выбор лечебного режима.

Большое внимание следует уделить вопросам мониторинга и анализу результатов лечения, как с точки зрения организации оптимального лечения, так и для выявления возможных организационных недостатков с последующим их исправлением. Наиболее важные данные могут собираться на местном уровне и затем направляться в центральное учреждение для анализа. К таким данным следует отнести:

- количество обследованных детей с разбивкой по возрастным категориям;
- количество пролеченных детей с указанием результатов лечения;
- количество проведенных курсов профилактической терапии с указанием результатов и количества завершенных курсов лечения;
- данные о возникших нежелательных реакциях на прием препаратов.

На каждого ребенка (независимо от вида лечения) должна быть заведена отдельная карта с указанием сведений о больном, явившемся источником туберкулезной инфекции. Информация может храниться в местных учреждениях и представляться в центральное учреждение вместе с квартальными отчетами о выявленных новых случаях заболевания туберкулезом. Желательно также вести отдельный журнал для регистрации детей, находящихся на превентивном лечении изониазидом. По мере развития инициативы следует регулярно рассылать информацию НПТ врачам-педиатрам, руководству центральных и местных органов здравоохранения, а также районным фтизиатрам о работе по скринингу и лечению детей из контактов.

#### **Библиография**

Beyers N et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997, 1:38-43.

*Breastfeeding and maternal tuberculosis*. Division of Child Health and Development Update. Geneva, World Health Organization, 1998.

\* *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).

Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, 2002.

Schaaf HS et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109:765-771.

Singh M et al. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood*, 2005, 90(6):624–628.

Snider DE et al. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *The American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:125–132.

Topley JM, Maher D, Mbewe LN. Transmission of tuberculosis to contacts of sputum positive adults in Malawi. *Archives of Disease in Childhood*, 1996, 74:140–143.

Zachariah R et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:1033–1039.

\* данный источник переведен и издан на русском языке

## **Раздел 4. Обязанности и сферы ответственности**

Дети с подтвержденным диагнозом или с подозрением на туберкулез могут проходить курсы лечения в различных медицинских учреждениях и у специалистов с разным уровнем опыта и подготовки, включая персонал учреждений первичной медицинской помощи, врачей общей практики, педиатров и т.д. Чтобы обеспечить наилучшие условия для лечения, важно определить роли и сферы ответственности всех медицинских работников, принимающих участие в диагностике и лечении туберкулеза. Все медицинские работники должны оказывать диагностическую и лечебную помощь больным туберкулезом в тесном сотрудничестве с НПТ. Если взрослые больные туберкулезом могут проходить диагностику методом микроскопии мокроты и проходить лечение в учреждениях первичной медицинской помощи, то требования к диагностике туберкулеза у детей несколько другие, поскольку требуют применения рентгенографии, проведения туберкулиновых кожных проб и других тестов.

### **Уровни лечебно-диагностической помощи**

Поскольку для диагностики туберкулеза у детей требуется определенный минимум тестов, необходима организация структурированной лечебно-диагностической помощи. При этом организационные схемы, методы диагностики и лечения, а также роли и сферы ответственности медицинского персонала могут отличаться в разных странах.

#### ***Первичный уровень медицинской помощи***

##### *Персонал*

- Специалисты среднего звена, медицинские сестры и врачи общей практики.

##### *Минимальные требования*

- Определение симптомов и признаков туберкулеза у детей.
- Понимание важности бытового (семейного) контакта детей с источниками инфекции – взрослыми больными туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты.

##### *Сферы ответственности*

- Выявление детей с симптомами и признаками, указывающими на возможность заболевания туберкулезом, а также расследование контактов, которые могут быть у впервые выявленных больных туберкулезом (как правило, это взрослые больные с положительным результатом микроскопии мокроты).
- В сотрудничестве с НПТ, организация лечения с контролируемым приемом препаратов для детей, у которых обнаружено наличие в организме туберкулезной инфекции, или заболевших туберкулезом. Направление детей на консультации и лечение.

##### *Действия*

- Направление больных детей в учреждения первого уровня

#### ***Учреждения первого уровня***

Учреждения первого уровня могут отличаться в разных странах, но, как правило, включают территориальные медицинские центры и районные больницы.

##### *Персонал*

- Терапевты, специалисты по клиническим дисциплинам, педиатры.

##### *Минимальные требования*

- Специальная подготовка по проведению ТКП, спинномозговой и плевральной пункций, чтению рентгенограмм.
- Возможность проведения ТКП, тестов на ВИЧ (в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции), наличие рентгенографической аппаратуры.

##### *Сферы ответственности*

- Диагностика инфицированности *M.tuberculosis* и заболевания туберкулезом на основе изучения анамнеза, данных физикального обследования и интерпретации данных следующих видов исследований и тестов:
  - микроскопия мокроты;
  - культуральные исследования мокроты;

- туберкулиновая кожная проба;
- рентгенографическое обследование;
- тест на ВИЧ (в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции);
- спинномозговая и плевральная пункции.

#### **Действия**

- Направление детей в НПТ для регистрации и начала лечения
- Направление детей в учреждения первичной медицинской помощи для лечения и наблюдения.
- Коррекция наиболее распространенных нежелательных реакций на прием противотуберкулезных препаратов и лечение тяжелых форм туберкулеза (напр., милиарный туберкулез).
- Направление детей в учреждения вторичного уровня для лечения тяжелых форм туберкулеза и осложнений туберкулеза.

#### **Учреждения вторичного уровня**

Данные учреждения включают региональные и национальные больницы, в которых оказывается третичная (высокоспециализированная) медицинская помощь.

#### **Персонал**

- Специалисты, имеющие опыт диагностики и лечения сложных и тяжелых случаев туберкулеза.

#### **Минимальные требования**

- Минимальные требования зависят от возможностей и приоритетов национальной политики в области борьбы с туберкулезом.

#### **Сферы ответственности**

- Диагностика и лечения тяжелых форм туберкулеза у детей, включая случаи диссеминированного туберкулеза, туберкулезного менингита и МЛУ-ТБ.

#### **Действия**

- Выработка рекомендаций для НПТ по вопросам лечения тяжелых форм туберкулеза.
- Направление детей в учреждения первичной медицинской помощи для продолжения лечения и наблюдения.
- Направление детей в НПТ и регистрация случаев туберкулеза у детей в НПТ.

## **Раздел 5. Регистрация и отчетность**

Сведения о детях, больных туберкулезом, должны отражаться в системе текущей регистрации и отчетности, введенной Национальной программой борьбы с туберкулезом. Необходимо, чтобы НПТ в обязательном порядке информировалась обо всех выявленных случаях туберкулеза у детей. Поступающие сведения должны регистрироваться до начала лечения, также должны быть указаны результаты лечения. По окончании курса лечения районный фтизиатр обязан внести запись о результатах лечения каждого ребенка в районный журнал учета больных туберкулезом. Ниже представлены стандартные определения результатов лечения (см. Вставку 6).

#### **Вставка 6. Стандартные определения исходов лечения**

<b>Излечение</b>	Пациент с отрицательным результатом микроскопии мокроты, полученным в последний месяц лечения и, по крайней мере, еще одним отрицательным результатом, полученным ранее
<b>Завершенное лечение</b>	Больной, который завершил полный курс лечения, но не может быть отнесен к категории «излечение» или «неудачный исход лечения»
<b>Прерванное лечение</b>	Больной, прервавший лечение на два и более месяцев подряд
<b>Летальный исход</b>	Больной, умерший по какой-либо причине во время курса лечения
<b>Неудачный исход лечения</b>	Больной, имеющий положительный результат микроскопии мокроты в течение 5 и более месяцев после начала курса лечения
<b>Переведенный больной</b>	Больной, переведенный в другое лечебное учреждение, результаты лечения которого не известны



Четыре из приведенных выше результатов лечения применимы к детям с легочным и внелегочным туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии мокроты, а именно: «завершенное лечение», «прерванное лечение», «летальный исход», «перевод в другое лечебное учреждение».

Районный фтизиатр направляет региональному фтизиатру заполненные формы квартальных отчетов с указанием всех зарегистрированных случаев заболевания туберкулезом и результатами их лечения. Региональный фтизиатр проверяет правильность, полноту отчетов, полученных от районных фтизиатров, и составляет сводный отчет по региону, который представляется в НПТ. Целесообразно проводить регистрацию и представлять отчетность по двум детским возрастным группам (0 – 4 и 5 – 14 лет) на основе журналов регистрации больных. Такой подход упрощает процедуру заказа противотуберкулезных препаратов для детей и проведение текущего контроля за выявлением новых случаев заболевания и результатами лечения (см. таблицу 5).

Когортный анализ – главный инструмент оценки эффективности Национальной программы борьбы с туберкулезом. Когорта – это группа больных, диагностированных и прошедших курс лечения в течение определенного отрезка времени (как правило, 3 месяца). Точно так же, как оценка исходов лечения впервые выявленных больных легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты является стандартным критерием качества работы НПТ со взрослыми пациентами, оценка исходов лечения у детей является индикатором качества работы НПТ с детским контингентом больных туберкулезом.

**Таблица 5. Примеры показателей, применяемых при текущей регистрации и отчетности в Национальной программе борьбы с туберкулезом (НПТ)**

<b>Показатели</b>	<b>Значение показателей</b>
Процент случаев туберкулеза у детей в общем количестве случаев заболевания туберкулезом	Может указывать на избыточную или недостаточную регистрацию случаев туберкулеза у детей
Относительное количество (процент) случаев легочного и внелегочного туберкулеза у детей	Могут указывать на гипер- или гиподиагностику случаев легочного и внелегочного туберкулеза
Процент вылеченных детей (положительные по микроскопии случаи) или полностью завершивших курс лечения (отрицательные по микроскопии случаи легочного и внелегочного туберкулеза)	Свидетельствует о качестве лечения детей, больных туберкулезом, в НПТ
Процент детей с милиарным туберкулезом или туберкулезным менингитом	Данный показатель должен быть очень низким при широком охвате вакцинацией БЦЖ

## **Раздел 6. Иммунизация детей вакциной БЦЖ**

БЦЖ – живая аттенуированная вакцина на основе штамма *M.bovis*. Расширенная программа ВОЗ по иммунизации рекомендует проводить БЦЖ-вакцинацию детей сразу после рождения, в особенности, в странах с высокой распространенностью туберкулеза. К странам с высокой распространенностью туберкулеза относятся страны, не соответствующие критериям низкой распространенности этого заболевания (см. вставку 7).

### **Вставка 7. Определение стран с низкой распространенностью туберкулеза**

Страны с низкой распространенностью туберкулеза должны соответствовать следующим критериям:

- В среднем в стране в течение последних трех лет должно ежегодно регистрироваться менее 5/100000 случаев заболевания легочным туберкулезом с положительным результатом микроскопии мокроты.
- В среднем в стране в течение последних семи лет должно регистрироваться менее 1/100000 случаев заболевания туберкулезным менингитом детей в возрасте до 5 лет.
- Риск заражения туберкулезной инфекцией должен составлять в год 0,1% или менее.

Во всех странах дети с подтвержденным первичным (т.е. врожденным) иммунодефицитом не подлежат вакцинации БЦЖ. Несмотря на то, что БЦЖ применяется в иммунопрофилактике туберкулеза с 1920-х годов, имеются определенные сомнения в эффективности этой вакцины в профилактике туберкулеза у взрослых. Согласно данным опубликованных источников, показатель эффективности вакцинации в разных странах варьирует от 0% до 80%. Причинами таких различий могут быть, в частности: тип вакцин БЦЖ, используемый в разных странах, различия штаммов *M.tuberculosis*, преобладающих в разных регионах, уровень трансмиссии инфекции, иммунитет населения к *M.tuberculosis*, а также практика проведения иммунопрофилактики. С другой стороны, согласно общепринятой точке зрения, эффективное применение вакцины БЦЖ позволяет снизить заболеваемость наиболее тяжелыми формами заболевания, такими, как милиарный туберкулез и туберкулезный менингит.

Пандемия ВИЧ-инфекции оказывает существенное влияние на практику применения вакцины БЦЖ. Иммуный ответ на БЦЖ у больных ВИЧ-инфекцией снижается, а положительная конверсия туберкулиновой кожной пробы после вакцинации БЦЖ встречается гораздо реже, чем у пациентов с отрицательным ВИЧ-статусом. Хотя опубликованы данные о случаях развития диссеминированной БЦЖ-инфекции у лиц с ВИЧ-инфекцией, есть все основания полагать, что вакцина БЦЖ вполне безопасна в подавляющем числе случаев. Рекомендуется, чтобы национальная политика в отношении применения вакцины БЦЖ строилась с учетом распространенности туберкулеза в стране. В странах с высокой распространенностью заболевания польза от вакцинации значительно превышает потенциальные риски. Согласно рекомендациям ВОЗ, в таких странах должна проводиться плановая вакцинация всех новорожденных. Однако еще не вакцинированным детям, у которых имеются симптомы ВИЧ-инфекции/СПИДа, делать прививки вакциной БЦЖ не следует из-за риска развития диссеминированной БЦЖ-инфекции. БЦЖ не следует также применять для вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией в странах с низким уровнем распространенности туберкулеза (1).

Отсутствуют подтвержденные данные о том, что повторная вакцинация БЦЖ способствует созданию дополнительной защиты организма от заболевания туберкулезом. Поэтому проводить повторную вакцинацию не рекомендуется.

У незначительного числа детей (1-2%) после вакцинации могут наблюдаться осложнения: местные абсцессы, вторичные бактериальные инфекции, гнойные адениты и местные келоидные образования. Следы таких осложнений, как правило, исчезают через несколько месяцев. Однако дети, у которых обнаружена диссеминированная БЦЖ-инфекция, подлежат обследованию на иммунодефицит и лечению от туберкулеза с применением препаратов первого ряда (за исключением пипразинамида, к которому микобактерии *M.bovis* полностью резистентны). В некоторых случаях для лечения поствакцинальных осложнений может потребоваться локальное хирургическое вмешательство. Лечение поствакцинальных осложнений у детей с ВИЧ-инфекцией и в других случаях сниженного иммунитета требует вмешательства специалиста.

## Ссылки

1. *Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document*. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/V&B/99.23).

## Библиография

Colditz GA et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*, 1995, 96(1 Pt 1):29–35.

FitzGerald JM. Management of adverse reactions to bacille Calmette-Guérin vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31(Suppl. 3):S75–S76.

Leung CC et al. Efficacy of the BCG revaccination programme in a cohort given BCG vaccination at birth in Hong Kong. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(8):717–23.

Rahman M et al. Is Bacillus Calmette-Guerin revaccination necessary for Japanese children? *Preventive Medicine*, 2002, 35(1):70–77.

Rodrigues LC et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*, 2005, 366:1290–1295.

*Vaccines and biologicals. Part 1. Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). Weekly Epidemiological Record*, 2001, 76:373–380.

## **Приложение 1. Проведение туберкулиновых кожных проб и оценка результатов**

Туберкулиновая кожная проба (ТКП) – это диагностический тест, основанный на введении в кожу раствора комбинации антигенов микобактерий. ТКП проводится с целью определения наличия специфической сенсибилизации организма к возбудителю туберкулеза. В результате ТКП возникает специфическая реакция (в основе которой механизм гиперчувствительности замедленного типа), выражающаяся появлением в месте введения уплотнения тканей (индурации), которое измеряется в миллиметрах. ТКП по методу Манту – стандартный метод выявления лиц, инфицированных *M.tuberculosis*. При этом туберкулин вводится внутрикожно, вся доза за одну инъекцию, введение дозы за несколько инъекций снижает надежность результата.

Ниже представлены подробные сведения о технике проведения пробы, считывании и интерпретации результатов, с использованием 5 туберкулиновых единиц (ТЕ) туберкулина PPD-S. Вместо 5 ТЕ PPD-S можно применять 2 ТЕ туберкулина PPD RT23.

### **Постановка пробы**

#### **1. Выбрать место для инъекции туберкулина в 5 – 10 см ниже локтевого сустава**

- Поместить предплечье ладонью вверх на твердую поверхность.
- Выбрать для инъекции участок кожи без повреждений (шрамов, ссадин).
- Дезинфицировать место для инъекции спиртовым раствором.

#### **2. Подготовить шприц**

- Проверить на флаконе срок хранения и убедиться в том, что флакон содержит туберкулин PPD-S (5 ТЕ в 0,1 мл раствора).
- Использовать одноразовый туберкулиновый шприц с тонкой короткой (0,6 – 1,2 см) иглой с коротким косым срезом.
- Набрать в шприц 0,1 мл туберкулинового раствора.

#### **3. Проведение инъекции (см. рис. А1.1)**

- Медленно ввести в кожу иглу скосом вверх под углом 5° – 15°
- Скос иглы должен быть чуть виден под кожным покровом.

#### **4. Проверка места введения инъекции**

- После инъекции в коже образуется папула диаметром 8 – 10 мм. Если папула не появится, следует повторить инъекцию в 5 см от первоначального места введения.

#### **5. Зарегистрируйте проведение процедуры**

- Записать всю информацию в соответствии с требованиями, принятыми в вашем медицинском учреждении (напр., дату, время проведения теста, место введения туберкулина, номер партии туберкулина и т.д.)

**Рис. А1.1 Проведение туберкулинового кожного теста по методу Манту**



### **Считывание результата пробы**

Результаты подлежат считыванию в пределах 48 – 72 часов после постановки пробы. Если пациент не явился в медицинское учреждение в течение этого времени, ему потребуется провести дополнительный тест.

#### **1. Визуальное обследование**

- Обследуйте визуально место инъекции при ярком свете, измерьте размер папулы (но не покраснения кожи).

#### **2. Пропальпируйте уплотнение**

- Кончиками пальцев определите границы уплотнения кожи.

#### **3. Отметьте уплотнение**

- Кончиками пальцев определите края уплотнения в наиболее широком месте поперек предплечья.

#### **4. С помощью прозрачной гибкой линейки измерьте диаметр уплотнения**

- Поместите нулевое значение линейки на внутренний левый край уплотнения кожи.
- Зафиксируйте значение на внутреннем правом крае уплотнения (при попадании края уплотнения между двумя значения на миллиметровой шкале, зафиксируйте значение в сторону уменьшения).

#### **5. Запишите результаты измерения**

- Не пишите слова “положительный” или “отрицательный” (результат)
- Отметьте результаты измерения в миллиметрах.
- При отсутствии уплотнения кожи запишите “0 мм”.

### **Интерпретация результатов пробы**

Интерпретация результатов ТКП зависит от двух факторов:

- Диаметр уплотнения (папулы);
- Риск инфицирования и риск развития заболевания.

Диаметр уплотнения  $\geq 5$  мм свидетельствует о положительном результате теста

- у детей с ВИЧ-инфекцией;
- у детей с крайне низким статусом питания (с клиническими признаками истощения или детской пеллагры).

Диаметр уплотнения  $\geq 10$  мм свидетельствует о положительном результате теста:

- у всех остальных детей (все зависимости от того, делалась ли им прививка БЦЖ)

Случаи ложноположительных и ложноотрицательных результатов ТКП представлены в таблице А1.1.

**Таблица А1.1. Случаи ложноположительных и ложноотрицательных результатов ТКП**

<b>Причины ложноотрицательных результатов ТКП</b>	<b>Причины ложноположительных результатов ТКП</b>
Неправильное проведение или интерпретация теста	Неправильная интерпретация теста
ВИЧ-инфекция	Вакцинация БЦЖ
Нарушение правил хранения туберкулина	Инфицирование нетуберкулезными микобактериями
Вирусные инфекции (напр., корь, ветряная оспа)	
Вакцинация живыми вакцинами (в сроки до 6 недель)	
Применение препаратов, подавляющих иммунитет (напр., кортикостероидов)	
Новорожденность	
Первичный иммунодефицит	
Заболевания лимфоидных тканей (напр., болезнь Ходжкина, лимфома, лейкомия, саркоидоз)	
Белковое голодание	
Туберкулез в тяжелой форме	

## **Приложение 2. Процедура получения клинических образцов для микроскопии**

В настоящем приложении описаны основные процедуры наиболее распространенных методов получения клинических образцов у детей для проведения микроскопии: отхаркивание, смывы и принудительное отсасывание слизи верхних дыхательных путей.

### **А. Отхаркивание**

Все образцы материалов, полученных у детей, должны направляться на микроскопию и, при возможности, для проведения культуральных исследований. Следует иметь в виду, что дети, которые способны отхаркивать мокроту, могут оказаться больными туберкулезом, поэтому у них, как и у взрослых, процедура должна проводиться на открытом воздухе или в специально предназначенном для этого помещении. Нельзя проводить сбор мокроты в закрытых помещениях (например, в туалетах). Для получения оптимальных результатов необходимо исследовать три пробы мокроты. Пробы собирают 3 дня подряд: первую - во время посещения медицинского учреждения (при первом обследовании), вторую - дома, утром, после пробуждения от сна, третью - во время посещения медицинского учреждения (при повторном визите).

### **Описание процедуры**

1. Чтобы придать ребенку чувство уверенности, необходимо объяснить его родителям назначение сбора проб.
2. Попросить ребенка прополоскать рот водой, перед тем как приступить к сбору пробы. Это делается для удаления остатков пищи и бактерий из ротовой полости.
3. Попросить ребенка сделать два глубоких вдоха, задерживая дыхание на несколько секунд после каждого вдоха, а затем сделать медленный выдох. Далее, предложить ребенку вдохнуть еще раз и сделать сильный и резкий выдох, затем вдохнуть еще раз и откашляться. Эта процедура помогает получить образец мокроты из глубоких отделов легких. Далее ребенок должен выплюнуть отделившуюся мокроту в контейнер, поднесенный близко ко рту.
4. Если количество полученной мокроты недостаточно, процедуру следует повторять до тех пор, пока не будет получено необходимое количество мокроты. Следует учесть, что у многих маленьких пациентов не получается быстро отхаркивать мокроту из нижних отделов дыхательного тракта. Поэтому ребенку нужно дать достаточно времени для этого.
5. При отсутствии результатов необходимо уничтожить использованный контейнер в установленном порядке.

## **В. Получение желудочных смывов**

### **Исходная информация**

У детей, больных легочным туберкулезом, кусочки слизи, содержащие *M.tuberculosis*, могут попадать в желудочно-кишечный тракт. Получение желудочных смывов – специальная методика, предназначенная для сбора пробы для микроскопии и культуральных исследований. Поскольку эта методика связана со значительными неудобствами для пациента, а частота положительных результатов при микроскопии низкая, то эту процедуру следует применять только при наличии технических возможностей для проведения как микроскопических, так и культуральных исследований. Иногда микроскопия дает ложноположительные результаты (особенно, у детей с ВИЧ-инфекцией, подверженных риску заражения нетуберкулезными микобактериями). Культуральные исследования позволяют определять чувствительность *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

Желудочные смывы в качестве проб для микроскопии и культуральных исследований используют у малолетних пациентов, у которых не всегда удается получить материал при откашливании или введении гипертонических солевых растворов. Это особенно приемлемо для малолетних пациентов в условиях госпитализации. Однако диагностическая эффективность (получение положительных результатов) при исследовании трех проб желудочного содержимого достигает лишь 25 - 50% среди детей больных туберкулезом в активной фазе. Поэтому получение отрицательного результата при микроскопии и культуральных исследованиях не исключает заболевания легочным туберкулезом. Желудочные смывы проводятся у детей с подозрением на легочный туберкулез. Во время сна слизь поступает из легких в горло, проглатывается и попадает в желудок, поэтому концентрация микобактерий выше в желудочных смывах, полученных рано утром.

У каждого пациента необходимо проводить желудочные смывы рано утром в течение трех дней подряд, что увеличивает вероятность получения положительных результатов микроскопии. Следует отметить, что в результате первого желудочного смыва получается наибольшее количество патологического материала, удовлетворяющего требованиям лабораторного исследования. Для правильного проведения процедуры требуется, как правило, два сотрудника (один из них проводит процедуру, а другой ему ассистирует). Детям, получавшим пищу в течение 4 часов (3 часов – для новорожденных) до начала процедуры, а также детям с низким содержанием тромбоцитов или кровотечениями не показано проведение желудочных смывов.

Для проведения процедуры необходимо следующее оборудование и оснащение:

- перчатки;
- носовой желудочный зонд (10 French или более);
- шприцы 5, 10, 20 или 30 куб. мм с переходником для присоединения к зонда;
- лакмусовая бумага;
- контейнеры для мокроты;
- авторучка (для маркировки проб);
- лабораторные бланки;
- стерильная вода или физиологический раствор (0,9 NaCl);
- раствор бикарбоната натрия (8%);
- спирт/хлоргексидин.

### **Процедура**

Процедура может проводиться в стационаре в процедурной комнате (при наличии таковой) рано утром, когда ребенок только проснется. Но ее можно провести и в амбулаторных условиях при наличии необходимого оснащения. Ребенок должен не

принимать пищу в течение минимум 4 часов (новорожденные – 3 часов) до проведения процедуры.

1. Заручитесь помощью ассистента.
2. Подготовьте все необходимое оснащение, прежде чем приступить к проведению процедуры.
3. Положите ребенка на бок или на спину. Ассистент должен удерживать ребенка в нужном положении.
4. Измерьте расстояние от носа до живота, примерно такая длина носового желудочного зонда потребуется для попадания в полость желудка.
5. Прикрепите шприц к зонду.
6. Осторожно введите зонд через нос и проведите до желудка.
7. Извлеките содержимое желудка (2 – 5 мл) с помощью шприца, присоединенного к зонду.
8. Убедитесь, что зонд находится в желудке, можно проверив кислотность извлеченного содержимого с помощью лакмусовой бумаги. Голубая бумага должна изменить цвет на красный под воздействием кислого содержимого желудка. Проверку можно провести и путем вдвухания воздуха через шприц в желудок (прибл. 3 – 5 мл), прослушивая желудок с помощью стетоскопа.
9. При отсутствии жидкого содержимого, введите 5 – 10 мл стерильной воды или физиологического раствора и проведите процедуру повторно.
  - Если и в этом случае не удастся извлечь жидкое содержимое желудка, еще раз повторите процедуру с введением стерильной воды или физиологического раствора. Это не будет иметь осложнений даже при неправильном положении зонда, когда немного воды или физиологического раствора попадет в дыхательные пути.
  - Процедуру не следует повторять более трех раз.
10. Извлеките содержимое желудка через зонд (не менее 5 – 10 мл).
11. Переместите полученный материал из шприца в стерильный контейнер (напр., плевку для сбора мокроты).
12. Добавьте равное количество раствора бикарбоната натрия в полученную пробу (чтобы нейтрализовать кислотность содержимого желудка и предотвратить гибель микобактерий туберкулеза).

### **После процедуры**

1. Протрите контейнер с образцом спиртом/хлоргексидином, чтобы избежать перекрестной инфекции и промаркируйте контейнер.
2. Заполните лабораторный бланк.
3. Как можно быстрее (в течение 4 часов) направьте образец, поместив ее в термоконтейнер, в лабораторию для исследования.
4. Если для транспортировки образца потребуется более 4 часов, поместите образец в холодильник (4-8°C) и храните там до начала транспортировки.
5. Накормите ребенка в обычном порядке.

### **Меры безопасности**

При извлечении желудочных смывов, как правило, не образуются аэрозольные частицы. Кроме того, дети младшего возраста не представляют значительной опасности для окружающих, поэтому проведение этой процедуры не связано с высоким риском заражения и может проводиться в кроватке ребенка или в обычном процедурном кабинете.

### **С. Принудительное отсасывание слизи из верхних дыхательных путей**

Следует отметить, что процедура принудительного отсасывания слизи из верхних дыхательных путей связана с образованием аэрозолей. Поэтому эта процедура, при возможности, должна проводиться в изолированном помещении с оснащением, препятствующим распространению инфекции (отрицательное давление в помещении,

лампы ультрафиолетового излучения (включаются, когда помещение не используется), а также вытяжной вентилятор).

Отсасывание слизи из верхних дыхательных путей также связано с низким риском передачи инфекции. Осложнения встречаются весьма редко (приступы кашля, затрудненное дыхание, носовое кровотечение). Согласно результатам недавно проведенных исследований, данная процедура вполне безопасна даже для младенцев (2), хотя медицинский персонал должен пройти соответствующую подготовку и использовать специальное оснащение для работы с детьми младшего возраста.

### **Общие принципы проведения процедуры**

Необходимо проверить наличие противопоказаний для проведения процедуры. От проведения процедуры следует отказаться,

- если ребенок принимал пищу в течение последних 3 часов; в данном случае необходимо проведение процедуры отложить;
- при остром респираторном нарушении (учащенное дыхание, затрудненное дыхание, гипоксия);
- применена интубация;
- кровотечения: тромбоцитопения, кровоточивость, сильные носовые кровотечения (симптоматика или число тромбоцитов  $\leq 50$ /мл крови);
- потеря сознания;
- острые приступы астмы в анамнезе (диагностика и лечение проведены врачом).

### **Процедура**

1. Ввести бронходилататор (например, сальбутамол) для снижения риска возникновения затрудненного дыхания.
2. Вводить аэрозоль гипертонического солевого раствора (3% NaCl) в течение 15 минут или 5 куб. мм этого раствора до полного распыления.
3. Провести физиотерапию грудной клетки для мобилизации мокроты.
4. Детям старшего возраста, которые могут откашливать мокроту, далее надо следовать указаниям по сбору мокроты, описанным в Разделе А.
5. Детям младшего возраста, не способным откашливать мокроту, провести (i) отсасывание слизи из носовой полости, или (ii) отсасывание слизи из носоглотки, для лабораторного исследования.

После проведения процедуры все оборудование и оснащение необходимо дезинфицировать и стерилизовать для повторного использования.

### **Ссылки**

1. \* *Laboratory services in tuberculosis control. Part II. Microscopy.* Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.258).

2. Zar HJ et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 82:305–308.

\* данный источник переведен и издан на русском языке

## **Приложение 3. Лечение детей, больных МЛУ-ТБ**

### **Моно- и полирезистентность**

Устойчивость возбудителя туберкулеза к изониазиду и/или рифампицину представляет собой сложную проблему, поскольку именно эти два препарата лежат в основе современной химиотерапии туберкулеза. В случае установленной или подозреваемой монорезистентности к изониазиду до начала курса лечения, рекомендуется добавить



этамбутол к изониазиду, рифампицину или пипразинамиду в интенсивной фазе химиотерапии. Некоторые эксперты также рекомендуют включать в схему лечения этамбутол и в фазе продолжения лечения, длящейся 6 – 9 месяцев. В сложных случаях заболевания следует рассмотреть добавление в схему лечения препарата из группы фторхинолонов и продолжить курс лечения минимум 9 месяцев. При монорезистентности к рифампицину следует применять изониазид, этамбутол и препарат из группы фторхинолонов в течение не менее 12 – 18 месяцев, включив в курс лечения пипразинамид, по крайней мере, в первые 2 месяца.

### **Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью**

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) характеризуется устойчивостью к изониазиду и рифампицину при возможной одновременной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. МЛУ-ТБ у детей, как правило, развивается в результате заражения от взрослого больного. Поэтому такого рода заболевание у ребенка трудно заподозрить, если не знать о существовании тесного контакта ребенка с больным МЛУ-ТБ. Лечение связано со значительными трудностями, поэтому дети с МЛУ-ТБ, должны направляться к специалистам, имеющим опыт лечения этого заболевания. Основные принципы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью заключаются в следующем:

- Не следует включать дополнительный противотуберкулезный препарат в неудачный режим лечения.
- Лечение ребенка должно проводиться с учетом лекарственной чувствительности возбудителя, выделенного у больного, явившегося источником инфекции (исходя из истории болезни этого больного), если не имеется изолята *M.tuberculosis*, выделенного у ребенка.
- Необходимо применять одновременно не менее четырех противотуберкулезных препаратов с подтвержденной эффективностью.
- Лечение проводить ежедневно и только под контролем за приемом препаратов.
- Необходимо консультировать родителей ребенка при каждом визите относительно проявлений нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов и о необходимости строго соблюдать предписанный режим и обязательно завершить начатое лечение.
- Большое значение имеет наблюдение за состоянием ребенка с применением клинических, рентгенографических и бактериологических методов (а также проведение культуральных исследований у детей с бактериологически подтвержденным диагнозом заболевания).
- Продолжительность лечения зависит от течения заболевания, но в большинстве случаев составляет 12 и более месяцев (или минимум 12 месяцев после последнего положительного результата культурального исследования).
- Если дозы препаратов определены правильно, у детей редко наблюдаются серьезные побочные эффекты даже при применении наиболее токсических препаратов второго ряда, включая этионамид и фторхинолоны.

Детей с МЛУ-ТБ следует лечить препаратами первого ряда, к которым обнаруженный у них (или у источника инфекции) штамм *M.tuberculosis* чувствителен, включая стрептомицин, этамбутол и пипразинамид. Этамбутол обладает бактерицидной активностью в высоких дозах, поэтому для детей с МЛУ-ТБ дневная доза этого препарата должна составлять до 25 мг/кг. В таблице А3.1 приведены краткие сведения о противотуберкулезных препаратах второго ряда (резервных), применяемых для лечения детей с МЛУ-ТБ.

**Таблица А3.1 Препараты второго ряда, применяемые для лечения детей с МЛУ-ТБ**

Препарат	Действие	Часто встречающиеся побочные действия	Рекомендуемая дневная доза	
			Диапазон доз (мг/кг веса тела)	Макс. доза (мг)
Этионамид или протионамид	Бактерицидное	Рвота, желудочно-кишечные расстройства <sup>а</sup>		
Фторхинолоны <sup>б</sup> :		Артропатия, артрит		
Офлоксацин	Бактерицидное		15-20	800
Левифлоксацин	Бактерицидное		7,5-10	-
Моксифлоксацин	Бактерицидное		7,5-10	-
Гатифлоксацин	Бактерицидное		7,5-10	-
Ципрофлоксацин	Бактерицидное		20-30	1500
Аминогликозиды:		Ототоксичность, гепатоксичность		
Канамицин	Бактерицидное		15-30	1000
Амикацин	Бактерицидное		15-22,5	1000
Капреомицин	Бактерицидное		15-30	1000
Циклосерин или теризидон	Бактериостатическое	Психические, неврологические рас-ва	15-20	1000
Парааминосалициловая кислота	Бактериостатическое	Рвота, желудочно-кишечные расстройства	150	12000

<sup>а</sup> Этого можно избежать, разделив дневную дозу на несколько приемов или в течение первых одной-двух недель назначив меньшую дозу

<sup>б</sup> Хотя фторхинолоны не рекомендованы к применению у детей в ряде стран, во многих случаях польза от применения препаратов этой группы может превысить риск неблагоприятного развития заболевания.

## Библиография

\* *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).

Kritski AL et al. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153:331–335.

*Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis*. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992, 41(RR-11):59–71.

Mukherjee JS et al. Clinical and programmatic considerations in the treatment of MDR-TB in children: a series of 16 patients from Lima, Peru. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7:637–644.

Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Archives of Disease in Childhood*, 2003, 88:1106–1111.

Schaaf HS et al. Primary drug-resistant tuberculosis in children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:1149–1155.

Schaaf HS et al. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109:765–771.

Snider DE et al. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *The American Review of Respiratory Disease*, 1985, 132:125–132.

Swanson DS, Starke J R. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America*, 1995, 42:553–581.

\* данный источник переведен и издан на русском языке

## Приложение 4. Лечение туберкулезного менингита и милиарного туберкулеза

Туберкулезный менингит и милиарный туберкулез у детей младшего возраста часто приводит к инвалидности и смертности, особенно, при позднем выявлении заболевания. Поэтому ранняя диагностика этих заболеваний играет весьма существенную роль, в особенности, если ребенок из контакта с взрослым больным туберкулезом с бактериовыделением. Раздел, посвященный лечению туберкулеза (Раздел 2 основной

части), содержит краткое описание рекомендуемых ВОЗ режимов лечения туберкулезного менингита. Учитывая, что специалисты расходятся во мнениях по лечению туберкулезного менингита, представляется целесообразным остановиться более подробно на этом вопросе в данном приложении.

## Диагностика

Милиарный (или гематогенно-диссеминированный) туберкулез поражает в 60% - 70% менингеальные оболочки мозга. В связи с этим он подлежит лечению в том же порядке, что и туберкулезный менингит. Поэтому многие эксперты рекомендуют, всем детям с милиарным туберкулезом (или с подозрением на него) проводить спинномозговые пункции для диагностики менингита.

## Лечение

Дети с туберкулезным менингитом и милиарным туберкулезом подлежат госпитализации, желательно, в течение первых 2 месяцев после начала заболевания. На таблице А4.1 представлено краткое изложение режимов лечения детей с туберкулезным менингитом. В связи с разной степенью проникновения химиопрепаратов в центральную нервную систему, некоторые эксперты рекомендуют модифицировать стандартный режим лечения туберкулеза у детей (см. таблицу 3, раздел 2 в основной части документа). При других формах внелегочного туберкулеза и при легочном туберкулезе с положительным результатом микроскопии мокроты этамбутол рекомендован в качестве четвертого препарата. Однако этамбутол плохо проникает в спинномозговую жидкость за исключением случаев, когда имеется воспаление мозговых оболочек. Стрептомицин также слабо проникает в спинномозговую жидкость даже при воспаленных мозговых оболочках, поэтому его применение целесообразно лишь в течение первых 2 месяцев химиотерапии. Некоторые эксперты предлагают применять этионамид в качестве четвертого препарата, поскольку он достаточно хорошо проникает сквозь нормальные и воспаленные мозговые оболочки. Более того, поскольку, в отличие от пиразинамида, рифамицин не проникает сквозь нормальные мозговые оболочки, некоторые эксперты рекомендуют применять пиразинамид на протяжении всего 6-месячного курса химиотерапии. С другой стороны, некоторые специалисты предлагают продлить фазу продолжения лечения. Поскольку некоторые препараты (напр., рифампицин и стрептомицин) обладают ограниченной способностью проникать в спинномозговую жидкость, лечебные режимы при туберкулезном менингите и милиарном туберкулезе должны включать максимально возможные дозы препаратов (см. таблицу 2, Раздел 2 основной части документа).

**Таблица А 4.1 Некоторые режимы лечения туберкулезного менингита у детей**

Интенсивная фаза	Фаза продолжения лечения	Источник
2HRZS	4HR	<i>Treatment of Tuberculosis, Guidelines for national programmes, 3<sup>rd</sup> ed. (1)</i>
2HRZ(S или Eth)	7-10HR	<i>Tuberculosis. In: Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. (2)</i>
6HRZEth	Нет (6-мес. режим в целом)	Donald et al. (3) <sup>a</sup>

Eth – этионамид; H – изониазид; R – рифампицин; S – стрептомицин; Z – пиразинамид

<sup>a</sup> В данном исследовании были получены положительные результаты при применении рекомендуемого режима, при этом использовались высокие дозы всех препаратов.

Кортикостероиды (в основном, преднизон) рекомендованы для всех детей с туберкулезным менингитом в дозе 2 мг/кг ежедневно в течение 4 недель. Затем дозу следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель до полного прекращения приема

препарата. В то же время суточная доза может быть увеличена до 4 мг/кг (максимум – 60 мг в день) при тяжелом течении заболевания, поскольку рифампицин обладает способностью снижать концентрацию кортикостероидов. Однако более высокие дозы связаны с риском подавления иммунитета.

Все дети с подтвержденным диагнозом или с подозрением на туберкулезный менингит или милиарный туберкулез подлежат госпитализации вплоть до стабилизации клинического статуса. Дети с туберкулезным менингитом подвержены высокому риску долговременной инвалидизации, поэтому при любой возможности они должны проходить лечение под наблюдением специалиста.

## Ссылки

1. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

2. Tuberculosis. In: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2003:649.

3. Donald PR et al. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:704–711.

## Библиография

Bobrowitz ID. Ethambutol in tuberculous meningitis. *Chest*, 1972, 61:629–632.

Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *The Journal of Pediatrics*, 1989, 115:483–486.

Donald PR, Schaaf HS, Schoeman JF. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *The Journal of Infection*, 2005, 50, 193–195.

Donald PR et al. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:704–711.

Escobar JA et al. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics*, 1975, 56:1050–1055.

Girgis NI et al. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1991, 10:179–183.

Gundert-Remy U, Klett M, Weber E. Concentration of ethambutol in cerebrospinal fluid in man as a function of the non-protein-bound drug fraction in serum. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1973, 6:133–136.

Hughes IE, Smith H, Kane PO. Ethionamide: its passage into the cerebrospinal fluid of man. *Lancet*, 1962, 1:616–617.

Humphries M. Management of tuberculous meningitis. *Thorax*, 1992, 47:577–581.

Phuapradit P, Vejjajiva A. Treatment of tuberculous meningitis: role of short-course chemotherapy. *The Quarterly Journal of Medicine*, 1987, 62:249–258.

Place VA, Pyle MM, de la Huerga J. Ethambutol in tuberculous meningitis. *The American Review of Respiratory Disease*, 1969, 99:783–785.

Schoeman JF et al. Effect of corticosteroidson intracranial pressure, computed tomographic findings and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*, 1997, 99:226–231.

Tuberculosis. In: Pickering LK, ed. *Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics, 2003:649.

Woo J et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of pyrazinamide and rifampicin in patients with tuberculous meningitis. *Current Therapeutic Research*, 1987, 42:235–242.

## Приложение 5. Диагностика и лечение детей с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза

### Диагностика

Дети с ВИЧ-инфекцией подвержены высокому риску заболевания туберкулезом. В то же время у детей с положительным ВИЧ-статусом часто имеются и другие заболевания легких, включая пневмонию *Pneumocystis jirovesi* (ранее – *Pneumocystis carinii*), лимфоидную интерстициальную пневмонию, вирусные и бактериальные пневмонии (см. таблицу А5.1). У большинства детей с ВИЧ-инфекцией в результате множественных инфекционных процессов развиваются бронхоэктазы и хроническая обструктивная болезнь легких. Большинство этих заболеваний должны диагностироваться по клиническим симптомам, что часто приводит к затруднениям при определении того, какие именно оппортунистические инфекции явились причиной заболевания. Кроме того, у детей с ВИЧ-инфекцией часто развиваются одновременно несколько сопутствующих инфекционных процессов, поэтому диагностика одного из них не исключает наличие других. Заболевание туберкулезом может сочетаться с лимфоидной интерстициальной пневмонией, наличием бронхоэктазов или с другими легочными инфекциями. В связи с этим существует риск гипердиагностики туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией (с последующим необоснованным лечением), а также риск гиподиагностики туберкулеза, в результате чего ребенок не получит необходимого лечения. Лимфоидную интерстициальную пневмонию труднее всего отличить от туберкулеза, поскольку они обладают схожей рентгенологической картиной.

Подходы, используемые в диагностике туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, в основном, те же, что у детей с отрицательным ВИЧ-статусом, т.е. наличие трех и более из нижеперечисленных признаков должны указывать на наличие заболевания туберкулезом:

- хронические симптомы, сопутствующие заболеванию туберкулезом;
- данные физикального обследования, указывающие на заболевание туберкулезом;
- положительный результат ТКП (диаметр папулы  $\geq 5$  мм, поскольку положительный ВИЧ-статус);
- данные рентгенографического обследования указывают на заболевание туберкулезом.

Более подробные сведения о диагностике туберкулеза представлены в Разделе 1 основной части документа.

У многих детей, имеющих симптомы заболевания туберкулезом, может не быть данных обследования на ВИЧ. В регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (и в любом случае, при подозрении на наличие ВИЧ-инфекции у ребенка), детям и членам их семей необходимо пройти обследование на ВИЧ и консультирование в рамках общих мероприятий по диагностике и лечению туберкулеза.

### Лечение туберкулеза у детей с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Большинство современных руководств рекомендуют при лечении туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией применять тот же 6-месячный курс, что используют у детей с отрицательным статусом по ВИЧ. Однако ряд национальных руководств содержит положение о том, что детей с ВИЧ-инфекцией необходимо лечить при легочном туберкулезе в течение 9 месяцев, при внелегочном – в течение 12 месяцев (1). При возможности режим химиотерапии должен включать рифампицин на протяжении всего курса лечения, так как результаты ряда исследований показывают, что применение этамбутола в фазе продолжения лечения ведет к увеличению количества рецидивов. В большинстве случаев у детей, больных туберкулезом (при положительном и отрицательном ВИЧ-статусе), 6-месячный курс терапии дает хорошие результаты. При неудачном исходе лечения необходимо расследовать возможные причины (несоблюдение предписанного режима лечения, плохая переносимость противотуберкулезных препаратов, лекарственная устойчивость возбудителя и, возможно, неправильно поставленный диагноз). В настоящее время проводится исследование сравнительной эффективности 9-месячного и 6-месячного курсов химиотерапии.

Как у детей с отрицательным ВИЧ-статусом, так и у детей с ВИЧ-инфекцией не следует проводить противотуберкулезную химиотерапию с диагностической целью. Решение о лечении ребенка от туберкулеза в любом случае должно быть принято с учетом всех обстоятельств, а если курс химиотерапии был начат, он должен быть полностью завершен.

**Таблица А5.1 Дифференциальная диагностика заболеваний органов дыхательной системы у детей с ВИЧ-инфекцией**

Заболевание	Возбудитель	Клиническая картина	Возрастные группы	Рентгенография	Методы диагностики	Лечение <sup>а</sup>
Туберкулез	<i>M.tuberculosis</i>	Подострое начало <sup>б</sup> , постоянный кашель, похудание, повышение температуры тела	Все	Увеличение лимфатических узлов, инфильтрация, первичный комплекс	Микроскопия мокроты, рент-генография, выяснение контактов, другие тесты при возможности.	Противотуберкулезные препараты
Бактериальная пневмония	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Salmonella spp</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Excherichia coli</i>	Внезапное начало, высокая температура, повышение лейкоцитов в клиническом анализе крови	Все	Бронхопневмония	Культуральные исследования мокроты не помогают в диагностике, посев крови	Антибиотики широкого спектра действия (вкл. действующие на грамотрицательные бактерии)
Вирусная пневмония	Респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра	Затрудненное дыхание	Чаще у детей младшего возраста	Диффузная интерстициальная инфильтрация, усиление сосудистого рисунка	Клинические обследования	Поддержив. терапия
Лимфоидная интерстициальная пневмония	Иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барра	Медленное развитие заболевания, кашель, незначительная гипоксия, генерализованная лимфоаденопатия, увеличение околоушной железы	У детей старшего возраста	Диффузные ретикуло-нодулярные инфильтраты, увеличение лимфатических узлов	Клинические обследования	АРТ, кортикостероиды в некоторых случаях
<i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Внезапная тяжелая пневмония, острая гипоксия	Младший возраст	Диффузная интерстициальная инфильтрация, усиление сосудистого рисунка	Клинические обследования	Котримокса-зол, кортикостероиды в случаях тяжелых и средней тяжести
Бронхоэктазы	Рецидивирующие респираторные инфекции (обычно осложнения после лимфоидной интерстициальной пневмонии или туберкулеза)	Медленное развитие заболевания, обильная мокрота (гнойная, иногда с кровью)	Старший возраст	Мелкие полостные образования, особенно в нижних долях	Рентгенография грудной клетки	Физиотерапия, лечение суперинфекций, редко – резекция легкого

<sup>a</sup> Помимо улучшения состояния больных благодаря специфической химиотерапии, еще большего лечебного эффекта можно достичь с применением АРТ.

<sup>b</sup> Иногда может иметь место острое начало и развитие заболевания, в особенности, у детей со сниженным иммунным статусом.

### **Профилактика котримоксазолом**

Ежедневное профилактическое лечение котримоксазолом (20 мг триметоприма (TMP) + 100 мг сульфаметоксазола (SMX) детям в возрасте до 6 месяцев; или 40 TMP + 200 мг SMX детям в возрасте до 5 лет; или 80 мг TMP + 400 мг SMX детям от 5 лет и старше) продлевает жизнь детям с ВИЧ-инфекцией, снижает заболеваемость респираторными инфекциями и число госпитализаций. До настоящего времени не проводились исследования среди детей, больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, но результаты исследований, проведенных среди взрослых, больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, подтвердили эффективность профилактического лечения котримоксазолом. Недавно ВОЗ пересмотрела временные рекомендации по лечению детей с ВИЧ-инфекцией (2), согласно новой редакции всем детям со значительным снижением иммунного статуса показано применение котримоксазола. Однако до настоящего времени нет единой точки зрения относительно того, могут ли дети с синдромом реконституции иммунной системы и находящиеся на антиретровирусной терапии, прекращать прием котримоксазола без нежелательных последствий.

### **Антиретровирусная терапия**

ВОЗ опубликовала стандартные рекомендации по применению антиретровирусной терапии (АРТ) у детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (3). АРТ зарекомендовала себя как эффективный метод лечения детей с ВИЧ-инфекцией. Однако у детей с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (или подозрением на туберкулез лечение) лечение туберкулеза является приоритетной задачей. Лечение туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, находящихся на АРТ (или у которых планируется АРТ), требует внимательного рассмотрения, поскольку препараты из группы рифамицинов, в особенности, рифампицин, а также некоторые ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы приводят к клинически значительным взаимодействиям лекарственных средств. Более того, нежелательные реакции противотуберкулезных лекарственных средств и антиретровирусных препаратов весьма схожи, в результате чего трудно определить, каким именно препаратом вызвано то или побочное действие и прием какого из них следует прекратить. Рифампицин в сыворотке крови снижает на 80% и более концентрацию большинства ингибиторов протеазы, а ингибиторов обратной транскриптазы – на 20-60%. Поскольку рекомендации о комбинациях противотуберкулезных препаратов и антиретровирусных средств регулярно пересматриваются, желательно руководствоваться новейшей информацией, размещаемой на сайте ВОЗ <http://www.who.int/hiv/mediacentre>. Полезная информация содержится также на сайте Центров профилактики и борьбы с заболеваниями (США) <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/>.

Хотя определить оптимальное время начала АРТ во время лечения туберкулеза невозможно, при принятии решения о начале АРТ следует ориентироваться на степень супрессии иммунитета и успехи, достигнутые в результате лечения туберкулеза. В таблице А5.2 представлены рекомендации относительно срока начала АРТ у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих лечение по поводу туберкулеза. Исходя из клинического и иммунологического статуса такого ребенка, принимается решение относительно того

- приступать ли к АРТ вскоре (через 2-8 недель) после начала лечения туберкулеза;
- отложить ли АРТ до завершения интенсивной фазы лечения туберкулеза;
- отложить ли АРТ до полного завершения лечения туберкулеза.

У детей, проходящих курс противотуберкулезной химиотерапии и еще не приступивших к АРТ, начало АРТ следует отложить не менее чем на 2-8 недель. Необходимо детально изучить возможные взаимодействия между препаратами, включенными в АРТ и принимаемыми в ходе противотуберкулезной химиотерапии. Любые изменения в режиме

химиотерапии туберкулеза должны приниматься после консультаций со специалистом по ВИЧ-инфекции.

## Синдром реконституции иммунной системы

Синдром реконституции иммунной системы, характеризуемый ухудшением клинической картины после улучшения состояния больного в начале курса лечения, наблюдался у больных, приступивших к АРТ во время лечения туберкулеза. Реакция может проявиться в течение первых 3-6 месяцев проведения АРТ и продолжаться 10-40 дней.

Иногда у детей, находящихся на АРТ, может развиваться туберкулез. Развитие туберкулеза во время АРТ можно с большой степенью вероятности рассматриваться как следствие АРТ (3). Развитие заболевания в течение первых 6 месяцев проведения АРТ может свидетельствовать о наличии синдрома реконституции иммунной системы. Если же заболевание туберкулезом появилось после 6 месяцев АРТ, то это может быть признаком неудачного режима АРТ. Развитие туберкулеза во время АРТ может также свидетельствовать об имевшем место инфицировании или повторном заражении. В таких случаях противотуберкулезная терапия должна быть начата незамедлительно. Количество лимфоцитов D4 и соответствующий процент их содержания могут быть использованы для определения курса лечения (см. таблицы А5.2 и А5.3).

**Таблица А5.2 Рекомендуемые сроки проведения АРТ у детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получающих противотуберкулезную терапию, включающую рифампицин<sup>а</sup>**

Детская клиническая стадия (ВОЗ) <sup>б</sup>	Сроки проведения АРТ после начала лечения ТБ <sup>в,г</sup>	Рекомендуемый режим АРТ
<b>4<sup>а</sup></b> (внегочный туберкулез, кроме туберкулеза лимфатических узлов)	<b>Приступить к АРТ вскоре после начала лечения от туберкулеза</b> (от 2 до 8 недель после начала лечения туберкулеза)	<b>Дети в возрасте до 3 лет</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Предпочтительный режим: тройной первого ряда с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) d4T или AZT + 3TC + ABC</li> <li>Альтернативный режим: стандартный первого ряда Два NRTIs + NVP<sup>е</sup></li> </ul>
<b>3</b> (легочный туберкулез и туберкулез лимфатических узлов)	<b>По клиническим показаниям:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>(приступить к АРТ в период от 2 до 8 недель после начала лечения туберкулеза)</li> <li><b>рассмотреть возможность отложить АРТ до завершения курса лечения туберкулеза</b> При отличном клиническом эффекте противотуберкулезной терапии в первые 2-8 недель, стабильном состоянии ребенка и применении профилактической терапии котримоксазолом целесообразно отложить начало АРТ на более позднее время.</li> </ul>	<b>Дети в возрасте 3 лет и старше<sup>б</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Предпочтительный режим: тройной первого ряда NRTI d4T или AZT + 3TC + ABC</li> <li>Альтернативный режим: стандартный первого ряда режим-два NRTIs + EFV<sup>ж</sup></li> </ul> <p>После завершения курса лечения туберкулеза желательно продолжить те же режимы АРТ, которые указаны выше.</p>
	<b>При наличии данных о CD4:</b> сроки начала АРТ зависят от клинического статуса и значений CD4, а также от клинического и иммунного ответа на химиотерапию туберкулеза. <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Тяжелый и прогрессирующей иммунодефицит:<sup>з</sup> приступить к АРТ вскоре после начала лечения туберкулеза</b> (через 2 - 8 недель после начала лечения туберкулеза)</li> <li><b>Умеренный иммунодефицит:<sup>д</sup> рассмотреть вопрос о проведении АРТ после завершения курса лечения туберкулеза</b></li> </ul> Строго контролировать эффект противотуберкулезной терапии и повторно оценить потребность в АРТ после завершения курса лечения туберкулеза. При отсутствии положительного эффекта противотуберкулезной терапии, следует рассмотреть вопрос о целесообразности начала к АРТ.	Рекомендованные выше режимы  Если АРТ может быть отложена до завершения лечения ТБ, то рекомендуется стандартный режим первого ряда два NRTIs + NNRTI



АРТ – антиретровирусная терапия; NRTI – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; d4T – ставудин; AZT – зидовудин; 3ТС – ламивудин; ABC – абакавир; NVP – невирапин; EVF – эфавиренц; NNRTI – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

<sup>a</sup> Источник: *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach (3)*.

<sup>b</sup> Клиническая стадия детского туберкулеза (с показанием к применению АРТ).

<sup>c</sup> Противотуберкулезная химиотерапия: рифампицин-содержащий режим.

<sup>d</sup> Профилактика котримоксазолом необходима в случае сочетанных инфекций ТБ/ВИЧ.

<sup>e</sup> Все дети на клинической 4-й стадии должны получать АРТ независимо от оценки CD4.

<sup>e</sup> Рекомендуется проводить строгий клинический контроль с учетом, при возможности, лабораторных данных, в случае, если невирапин применяется одновременно с рифампицином.

<sup>e</sup> Ввиду отсутствия данных, соотношение рекомендуемых и альтернативных режимов АРТ не может считаться рекомендацией, принятой в порядке консенсуса.

<sup>ж</sup> Эфавиренц в настоящее время не рекомендован для детей < 3 лет или при массе тела < 10 кг, и не показан к применению подросткам в постпубертатном периоде в период первого триместра беременности, а также при активной половой жизни без регулярного пользования контрацептивами.

<sup>з</sup> Степень иммунодефицита переоценивается в сторону утяжеления при снижении на 5% и более возрастного порога доли CD4, а для детей в возрасте ≥ 5 лет - при снижении количества клеток CD4 в куб.мм (см. таблицу А5.3).

<sup>и</sup> Низкий уровень или отсутствие иммунодефицита устанавливается при уровне CD4, который выше определенного, как состояние иммунодефицита (см. таблицу А5.3).

**Таблица А5.3 Рекомендуемая классификации ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей<sup>a</sup>**

Классификация ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита	Возрастные значения доли (количества) лимфоцитов CD4			
	≤ 11мес. (%)	12-35 мес. (%)	36-59 мес. (%)	≥ 5 лет (лимфоцитов/мм <sup>3</sup> )
Незначительный	> 35	> 30	> 25	> 500
Умеренный	30-35	25-30	20-25	350-499
Прогрессирующий	25-30	20-25	15-20	200-349
Тяжелый	< 25	< 20	< 15	<200 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Источник: *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach (3)*.

<sup>b</sup> Или <15%

## Профилактика

Глобальные усилия по контролю за ТБ и ВИЧ-инфекцией будут способствовать охране здоровья детей. Эти усилия предусматривают расширение программ профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку, что способствует снижению числа новых случаев детей с ВИЧ-инфекцией, и расширению Стратегии “Остановить туберкулез”. Однако ощущается потребность в новых подходах и стратегиях. Как минимум, все дети с ВИЧ-инфекцией должны пройти обследование на туберкулез и все дети, больные туберкулезом, должны иметь возможность обследоваться на ВИЧ в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции. Независимо от возраста, все дети с положительным ВИЧ-статусом, имеющие бытовой (семейный) контакт с больными туберкулезом в активной фазе, должны пройти обследование на туберкулез, курс лечения или профилактическую терапию (см. Раздел 3). Необходимы также инновационные подходы к выявлению детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и, насколько возможно, к профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

## Вакцинация БЦЖ

Пандемия ВИЧ-инфекции оказывает существенное влияние на практику иммунизации с применением вакцины БЦЖ (см. Раздел 6). Несмотря на то, что имеются опубликованные данные о случаях диссеминированной БЦЖ-инфекции после вакцинации детей с положительным ВИЧ-статусом, результаты проспективных сравнительных исследований по иммунизации вакциной БЦЖ детей с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом указывают на отсутствие отличий в отношении риска осложнений. Рекомендуется, чтобы национальная политика в отношении применения вакцины БЦЖ строилась с учетом распространенности туберкулеза в стране. В странах с высокой распространенностью туберкулеза польза от вакцинации значительно превышает потенциальные риски. Согласно рекомендациям ВОЗ, в таких странах должна проводиться плановая вакцинация всех новорожденных. Однако у еще не вакцинированных детей, у которых наблюдаются

симптомы ВИЧ-инфекции, применять вакцину БЦЖ не следует во избежание риска возникновения диссеминированной БЦЖ-инфекции. БЦЖ не следует также применять для вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией в странах с низким уровнем распространенности туберкулеза

### **Лечение БЦЖ-инфекции у детей с иммунодефицитом, вызванным ВИЧ или другими причинами**

Диагностика БЦЖ-инфекции связана с определенными трудностями, а лечение требует специального подхода, поскольку микобактерии *M.bovis* резистентны к пиразинамиду и для воздействия на них приходится прибегать к высоким дозам других противотуберкулезных препаратов первого ряда. Эксперты предлагают суточную дозу изониазида до 15 мг/кг (при максимальной суточной дозе – 300 мг) и суточную дозу рифампицина до 20 мг/кг (при максимальной суточной дозе до 600 мг). Дети с ВИЧ-инфекцией и подозрением на БЦЖ-инфекцию должны направляться для лечения к соответствующему специалисту.

### **Ссылки**

1. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53(RR-14):1–63.

2. *Guidelines for cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections in children, adolescents and adults in resource-limited settings. Recommendations for a public health approach*, Geneva, World Health Organization, 2006.

3. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.

### **Библиография**

Berggren Palme IB et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21:1053–1061.

Blusse van Oud-Alblas HJ et al. Human immunodeficiency virus infection in children hospitalised with tuberculosis. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2002, 22:115–123.

Chintu C et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *Lancet*, 2002, 360:985–990.

Chintu C et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364:1865–1871.

Coovadia HM, Jeena P, Wilkinson D. Childhood human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection: reconciling conflicting data. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1998, 2:844–851.

Cotton MF et al. HIV and childhood tuberculosis: the way forward. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8:675–682.

Graham SM, Gibb DM. HIV disease and respiratory infection in children. *British Medical Bulletin*, 2002, 61:133–150.

Graham SM, Coulter JB, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:12–23.

*Guidelines for cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections in children, adolescents and adults in resource-limited settings. Recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006.

*Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document*. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/V&B/99.23).

- Jeena PM et al. Effect of human immunodeficiency virus on tuberculosis in children. *Tubercle and Lung Disease*, 1996, 77:437–443.
- Jeena PM et al. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6:672–678.
- Kiwanuka J et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in an HIV-1 endemic area, Malawi. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2001, 21:5–14.
- Lucas SB et al. Disease in children infected with HIV in Abidjan, Côte d'Ivoire. *BMJ Clinical Research*, 1996, 312:335–338.
- Luo C et al. Human immunodeficiency virus type-1 infection in Zambian children with tuberculosis: changing seroprevalence and evaluation of a thioacetazone-free regimen. *Tubercle and Lung Disease*, 1994, 75:110–115.
- Madhi SA et al. HIV co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4:448–454.
- Puthanakit T et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(1):53–58
- Schaaf HS et al. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17:599–604.
- \* *TB/HIV a clinical manual*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
- Thomas P et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed children in New York City. The New York City Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 19:700–706.

\* данный источник переведен и издан на русском языке