

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «21» октября 2021 года
Протокол №149

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
R76.1	Аномальная реакция на туберкулиновую пробу

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2021 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АТР	–	Аллерген туберкулезный рекомбинантный
БЦЖ	–	Вакцинный штамм <i>M. bovis</i> бациллы Кальметта-Герена
ВИЧ	–	Вирус иммунодефицита человека
ВНЛ	–	Видеонаблюдаемое лечение
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГГТ	–	Гаммагуанилтрансфераза
ГИБП	–	Генно-инженерные биологические препараты
ИФН- γ	–	Интерферон - гамма
КазНМУ	–	Казахский Национальный медицинский университет
ЛЖВ	–	Лица, живущие с ВИЧ
ЛТБИ	–	Латентная туберкулезная инфекция
МБТ	–	Микобактерии туберкулеза
МЗ РК	–	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МКБ-10	–	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МЛУ-ТБ	–	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МСКТ	–	Мультиспиральная (многосрезовая) компьютерная томография
ННЛ	–	Непосредственно наблюдаемое лечение
ОАК	–	Общий анализ крови
ОАМ	–	Общий анализ мочи
ОГК	–	Органы грудной клетки
ПЛ	–	Профилактическое лечение/терапия
ПМСП	–	Первичная медико-санитарная помощь

ПТП		Противотуберкулезные препараты
РУ ТБ	–	Рифампицин-устойчивый туберкулез
СПИД	–	Синдром приобретенного иммунного дефицита
ТБ	–	Туберкулез
ТЕ	–	Туберкулиновые единицы
ТКП	–	Туберкулиновая кожная проба
УД	–	Уровень доказательности
ФНО-α	–	Фактор некроза опухоли - альфа
ШЛУ- ТБ		Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
IGRA - тесты	–	Тесты на высвобождение ИФН-γ <i>in vitro</i>
ЭКГ	–	Электрокардиография

1.4 Пользователи протокола: врачи – фтизиатры (взрослые, детские), педиатры, общая врачебная практика, инфекционисты (взрослые, детские), гастроэнтерологи (взрослые, детские), ревматологи (взрослые, детские), онкологи, гематологи, дерматовенерологи (взрослые, детские), аллергологи и иммунологи (взрослые, детские).

1.5 Категория пациентов: дети, подростки, взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение:

Латентная туберкулезная инфекция – состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза

(Mycobacterium tuberculosis) при отсутствии клинических проявлений активного туберкулеза [1,9].

1.8 Классификация [1,5].

В развитии туберкулезной инфекции принято выделять:

1. ранний период первичной туберкулезной инфекции – первый год с момента инфицирования ребенка МБТ;
2. инфицирование МБТ – латентная туберкулезная инфекция.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии

Группы населения, подлежащие тестированию для диагностики ЛТБИ и профилактическому лечению [1,4,6,9]:

1. дети, подростки и взрослые живущие ВИЧ;
2. ВИЧ отрицательные лица, из семейного контакта;
3. Другие ВИЧ отрицательные группы высокого риска по туберкулезу.

Жалобы: нет.

Анамнез:

- ранее перенесенном туберкулезе и проведенном лечении (УД – GPP);
- контакте с больным туберкулезом, РУ, МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ (длительность, периодичность) (УД – GPP);
- вакцинации/ревакцинации БЦЖ, наличие поствакцинального знака;
- результатах ранее проведенных кожных проб (Манту с 2ТЕ, АТР) (форма 063/у) (УД – GPP);
- дополнительные факторы высокого риска заболевания туберкулезом (поликлинические группы «риска») (УД – GPP);
- инфицировании МБТ, проведенной профилактической терапии;
- проведенное лечение неспецифическими антибактериальными препаратами и его эффективность для исключения локального ТБ.

Физикальное обследование

Отсутствие:

- симптомов интоксикации (дефицита массы тела (УД – GPP)), бледности (цианоза, периорбитального цианоза, акроцианоза), нарушения эластичности кожи, снижения тургора ткани, сухости/потливости кожных покровов;
- параспецифических реакций (фликтенулезный кератоконъюнктивит, узловатая эритема, отиты, блефарит, псевдоревматизм Понсе) (УД – GPP).

Пальпация:

- отсутствие микрополиадении (увеличение периферических лимфатических узлов в 4 и более группах до II-III размера) их болезненности, подвижности, эластичности консистенции;
- нормальное голосовое дрожание;
- отсутствие пастозности или периферических отеков.

Перкуссия: отсутствие изменений перкуторных данных в ОГК.

Аускультация: отсутствие патологических аускультативных данных в ОГК.

Лабораторные исследования: показатели лабораторных анализов в пределах нормы.

- проба Манту с 2ТЕ – положительная (нормергическая, гиперергическая);
- IGRA-тесты – положительные, м.б. отрицательными (по показаниям);
- проба АТР – положительная, м.б. отрицательная.

Инструментальные исследования:

Цель инструментального исследования исключения туберкулезного поражения в ОГК или другой локализации:

- флюорография ОГК (взрослых) – патологические изменения органов грудной клетки не определяются;
- обзорная рентгенография ОГК (одна/две проекции) + томография органов грудной клетки через корни легких – патологические изменения органов грудной клетки не определяются.

Показания: гиперергическая реакция КТП/подозрение на туберкулез на обзорных рентгенограммах (3 среза с интервалом по 0,5 см через корни легких и легкие - в зависимости от анатомо-физиологических особенностей грудной клетки ребенка);

- МСКТ ОГК (показания - гиперергическая реакции на АТР/подозрение на туберкулез на обзорных рентгенограммах/томограммах) - патологические изменения органов грудной клетки не определяются;
- ЭКГ – показатели ЭКГ находится в пределах нормы (показание - назначение левофлоксацина).

NB! Перед назначением ПТП пациент с ЛТБИ, родители или законный представитель детей и подростков дают информированное письменное согласие на проведение профилактического лечения. Согласовывается место проведения ПЛ, которое должно проводиться с соблюдением принципов ННЛ. Профилактическое лечение ЛТБИ проводится в амбулаторных условиях с организацией ННЛ: на дому медицинским персоналом организации оказывающей амбулаторно-поликлиническую помощь, ВНЛ - родителями, а также в организованных коллективах (школа, детский сад общего профиля или санаторного типа), в ПМСП.

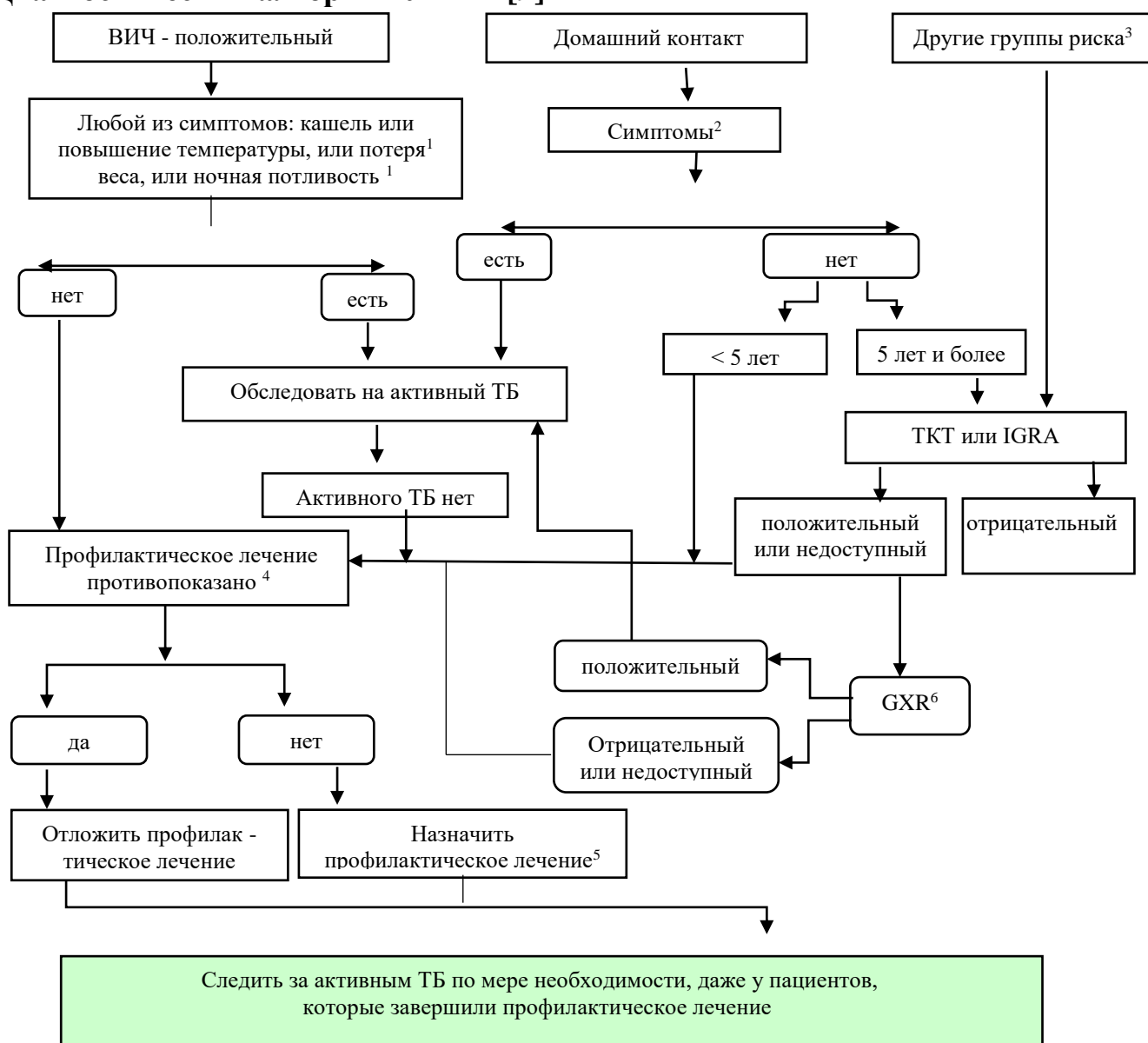
Профилактическое лечение проводится однократно, решение о каждом последующем курсе (повторный контакт, наличие остаточных посттуберкулезных изменений или положительная реакция на АТР у лиц ранее получивших ПЛ перед началом лечения ингибиторами ФНО- α , активный ТБ любой локализации в прошлом, независимо от ранее проведенного противотуберкулезного лечения) принимается врачебной консультационной комиссией.

Показания для консультации специалистов:

- инфекционист – при симптомах нежелательных явлений на фоне приема ПТП, при выявлении инфекционных заболеваний;
- кардиолог – при симптомах нежелательных явлений на фоне приема ПТП, при выявлении заболеваний сердца и сосудов;

- невропатолог – при появлении неврологической симптоматики на фоне приема ПТП;
- ревматолог – при наличии системных, аутоиммунных заболеваний и заболеваний соединительной ткани (ювенильный идиопатический артрит, системная склеродермия, гранулематоз Вегенера, системная красная волчанка и неспецифический аортоартериит и т.д.);
- гастроэнтеролог – при наличии нежелательных явлений на прием ПТП, при наличии сопутствующей патологии (болезни Крона, неспецифический язвенный колит, аутоиммунные гепатиты и т.д.)
- онколог/онкогематолог – при наличии онкологических заболеваний, по поводу которого больной получает цитостатики, иммуносупрессивную терапию, в т.ч. ГИБП препараты;
- специалист по ВИЧ – всем пациентам с ЛЖВ.

2.2 Диагностический алгоритм ЛТБИ [9]



1. Детям <10 лет, указание на любой из симптомов (кашель, лихорадка, контакт с больным ТБ, потеря веса - подтвердили потерю веса >5% с момента последнего посещения. Младенцы <1 года с ВИЧ без симптомов заболевания, лечатся от ЛТИ только в том случае, если они являются домашними контактами с ТБ. ТКП или IGRA могут определить ЛТИ у ЛЖВ, которые больше всего нуждаются в профилактическом лечении. Рентгенография ОГК может быть использована при ЛЖВ на АРТ, прежде чем начать лечение ЛТИ.
2. Любой из симптомов: кашель, лихорадка, ночная потливость, кровохарканье, потеря веса, боль в груди, одышка или утомляемость. У детей в возрасте до 5 лет бессимптомным течением считается отсутствие: анорексии и снижение аппетита, отставание в развитии, снижение активности или потеря интереса к игре, и т.д.
3. В том числе силикоз, диализ, лечение анти-ФНО-агентами, подготовка к трансплантации или другие риски в Национальных руководящих принципах.
4. В том числе острый или хронический гепатит; периферическая нейропатия (при применении изониазид); регулярное и обильное употребление алкоголя. Беременность или ТБ в анамнезе не являются противопоказаниями.
5. Режим выбирается с учетом возраста, штамма (лекарственно чувствительного или иного), риска токсичности, наличия и предпочтений.
6. G-Xpert MTB/RIF может быть проведен ранее в рамках выявления случаев заболевания.

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Поствакцинальная аллергия	Положительная проба Манту 2 ТЕ	1. Осмотр. 2. Проба Манту 2 ТЕ. 3. Проба с АТР. 4. Оценка формы 063/у.	1. Наличие рубчика БЦЖ. 2. Связь с вакцинацией против туберкулеза – появление положительных реакций через 1-2 года после вакцинации. 3. Через год после вакцинации – размер папулы до 11мм. 4. Характер папулы – плоская, не яркая, быстро угасает, не оставляет пигментации. 5. АТР – отрицательный тест 6. Контакт и клинические признаки – отсутствуют.
Инфекционная аллергия	Положительная проба Манту 2 ТЕ	1. Осмотр. 2. Проба Манту 2 ТЕ. 3. Проба с АТР. 4. Оценка формы 063/у.	1. Впервые положительные реакции 2. Нарастание реакций за 1 год на 6 мм и более. 3. Постепенное нарастание реакций до размера 12 мм и более. 4. Стойко сохраняющиеся реакции на одном уровне – монотонные туберкулиновые пробы. 5. Гиперергические реакции. 6. Характер папулы - яркая, пышная, четко очерченная, оставляет пигментацию. 7. Контакт и клинические признаки – чаще есть.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1-4]:

Показания для назначения профилактического лечения, при исключении активного туберкулеза:

- положительные реакции на туберкулин с 2 ТЕ (ТКП) у детей из контакта;
- положительные реакции на АТР;
- положительные реакции на IGRA-тесты;
- наличие контакта с больными туберкулезом;
- высокий риск развития туберкулеза (иммунодефицитные состояния, лечение препаратами, вызывающими иммуносупрессию).

Цель профилактического лечения - применение противотуберкулезных препаратов с целью предупреждения развития заболевания у лиц из групп риска.

3.1 Немедикаментозное лечение [2,4,5]: направлено на повышение сопротивляемости организма (полноценное питание, закаливание, пребывание на свежем воздухе).

3.2 Медикаментозное лечение:

- выбор лекарственного средства для профилактического лечения ЛТБИ производится индивидуально в соответствии с профилем лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных у индексного случая ТБ, с которым контактировал пациент. Длительность профилактического лечения ЛТБИ зависит от выбранной схемы и препаратов. С целью профилактики нежелательных явлений изониазида одновременно назначаются поливитамины, содержащие витамины группы «В»;
- всем пациентам с ЛТБИ, получающим профилактическое лечение, оформляется карта «Лист непосредственного наблюдения», где ежедневно отмечается прием ПТП [4].

Схемы лечения ЛТБИ в зависимости чувствительности к ПТП индексного случая и суточные дозировки приема ПТП для взрослых и детей

Контакт (индексный случай)	Схема	дозировки мг/кг		максимальная доза
Неизвестный или чувствительный ТБ	6 или 9 Н (ежедневно)	Возраст: 10 лет и старше 5 мг/кг/сут <10 лет 10 мг/кг/сут (7-15мг)		Изониазид – 300 мг
Устойчивый к Н ТБ	4R (ежедневно)	Возраст: 10 лет и старше 10 мг/кг/сут <10 лет 15 мг/кг/сут (10-20 мг)		Рифампицин - 600 мг
Неизвестный или чувствительный ТБ	3НР (ежедневно)	изониазид:	Возраст: 10 лет и старше 5 мг/кг/сут <10 лет 10 мг/кг/сут (7-15мг)	Изониазид – 300 мг
		рифампицин:	Возраст: 10 лет и старше 10 мг/кг/сут	Рифампицин – 600 мг

		<10 лет 15 мг/кг/сут(10-20 мг)				
Рифампицино устойчивый ТБ, МЛУ ТБ и преШЛУ с чувствительностью к фторхинолонам	6 Lfx (ежедневно)	Возраст > 14 лет, по массе тела:				Максимальная суточная доза
		< 46 кг, 750мг в день;		> 45 кг, 1г в день		Левифлоксацин – 1000 мг
		Возраст <15 лет (диапазон приблизительно 15)				
		5–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–34 кг	
		150 мг/день	200–300 мг/день	300–400 мг/день	500–750 мг/день	

Варианты схем профилактического лечения ЛТБИ [2,4,9,10]

Профилактическое лечение (детям, подросткам, взрослым), не зависимо от ВИЧ статуса, назначается с учетом чувствительности МБТ у индексного случая ТБ, монопрепаратами или в комбинации 2 ПТП первого ряда. При чувствительном ТБ у индексного случая пациенту с ЛТБИ рекомендуется одна из следующих схем:

- монотерапия изониазидом в течение 6 или 9 месяцев (180 или 270 доз);
- 4-месячный курс с ежедневным приемом рифампицина (90 доз);
- 3-месячный курс с ежедневным приемом рифампицина и изониазида (90 доз);
- 3-месячный курс с еженедельным приемом *рифапентина и изониазида (12 доз) детям с 2 лет и взрослым;
- 1-месячный курс с ежедневным приемом *рифапентина и изониазида (28 доз) детям в возрасте ≥ 13 лет и взрослым.

*Важно! *Рифапентин может быть использован после регистрации в Республике Казахстан.*

Выбор схемы ПЛ должен быть обоснованным и зависит от возраста, наличия комбинированных препаратов для детей с массой тела до 25 кг, сопутствующей патологии.

Противопоказания к проведению ПЛ изониазидом, рифампицином, рифапентином, левифлоксацином:

- органические поражения центральной нервной системы, судорожные состояния, в т.ч. эпилепсия;
- заболевания печени с нарушением их функции;
- заболевания почек с нарушением их функции;
- рифампицин/рифапентин противопоказан при активном гепатите, после перенесенного гепатита назначается по разрешению гепатолога;

- поражения сухожилий, связанные с применением хинолинов в анамнезе.

При проведении превентивной терапии ЛТБИ необходимо оценить потенциальную пользу от лечения и риск развития нежелательных реакций на препараты.

Профилактическое лечение ЛТБИ детям и подросткам, взрослым живущим ВИЧ, у которых исключен активный ТБ, не зависимо от результата ТКП [1-4,8,9]:

- взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, беременным женщинам профилактическое лечение, и тем, кто проходит антиретровирусную терапию, ТБ в анамнезе, независимо от степени иммуносупрессии и невозможности тестирования на ЛТБИ;
- детям старше 12 месяцев и взрослым, независимо от наличия или отсутствия контакта с больным ТБ;
- детям младше 12 месяцев – в случае контакта индексным случаем ТБ, а при отсутствии контакта – по достижении 12 месяцев;
- лицам, успешно завершившим курс лечения ТБ, дополнительно 6-месячный курс ПЛ изониазидом.

Профилактическое лечение ЛТБИ ВИЧ отрицательным детям, подросткам и взрослым из домашнего контакта с больным легочным туберкулезом, подтвержденным бактериологическими методами, и у которых исключен активный ТБ*[2,4,9]:

- детям до 5 лет независимо от результатов туберкулиновой кожной пробы**;
- детям 5 лет и старше (5-17 лет), независимо от результатов туберкулиновой кожной пробы, в областях с высоким уровнем передачи туберкулеза (по оценкам ВОЗ) населения;
- детям 5 лет и старше (5-17 лет), при положительном результате туберкулиновой кожной пробы, в областях с низким уровнем передачи туберкулеза (по оценкам ВОЗ) населения;
- контактными детям из очагов смерти, ранее неизвестных противотуберкулезной организации и ПМСП;
- детям до 1 года жизни, ПЛ проводится после вакцинации БЦЖ с соблюдением 2-х месячного интервала после прививки;
- детям, родившимся от матерей, больных активной формой ТБ, после исключения врожденного ТБ, ПЛ изониазидом проводится сроком 3 месяца, после чего ставится проба Манту с 2ТЕ и при положительной реакции, продолжается до 6 месяцев.
- детям, контактными с больными, бактериологически не подтвержденным ТБ, при установлении ЛТБИ.
- взрослым, при положительном результате пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, IGRA-тестов.

Примечание:

** независимо от результата пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.*

***детям, контактным с больными, бактериологически подтвержденным легочным ТБ, у которых исключен активный туберкулез, при невозможности проведения пробы Манту, ПЛ лечение необходимо начинать сразу.*

Профилактическое лечение ЛТБИ ВИЧ отрицательным детям и подросткам, из других групп высокого риска по ТБ, у которых не установлен контакт с больным ТБ и исключен активный ТБ [2,4]:

- детям, с установленным диагнозом «инфицирование МБТ, впервые выявленное», при установлении ЛТБИ, при положительной реакции АТР.

Профилактическое лечение ЛТБИ детям, подросткам и взрослым (в т.ч. и перенесшим ТБ), получающим лечение иммуносупрессивными препаратами [1-4,8,9]:

- получающим, базовую гормональную терапию 1 месяц и более (преднизолон в дозе ≥ 15 мг/сутки или его эквивалент);
- получающим, генно-инженерные биологические препараты в связи иммунодефицитами первичного и вторичного генеза;
- получающим, цитостатическую терапию в связи с онкологическими заболеваниями;
- находящимся на диализе;
- получающим, антагонисты туморонекротического фактора α (ФНО- α);
- в случаях пересадки органов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- до начала лечения антагонистами факторов некроза опухоли- α (ФНО- α);
- в случаях выявления, у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, остаточных посттуберкулезных изменений в виде кальцинатов в легких/корнях, при исключении активного процесса.

Профилактическое лечение ЛТБИ иммунокомпримитированным лицам назначается за 1 месяц до начала генно-инженерной биологической терапии, ФНО- α и продолжается на фоне ГИБП.

Профилактическое лечение ЛТБИ лицам, контактным с больными РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ [1,2,4,9].

- контактным (дети, подростки, взрослые) с пациентами РУ ТБ, МЛУ ТБ и преШЛУ ТБ с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам к лечению ЛТБИ подход индивидуальный. В отдельных семейных контактах высокого риска, профилактическое лечение может рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска и клинического обоснования;
- схемы ПЛ и выбор препаратов производится на индивидуальной основе – после оценки длительности контакта, источника инфекции, профиля чувствительности штаммов МБТ к ПТП, выделенных от индексного случая, и риска потенциальных нежелательных явлений;
- для профилактического лечения ЛТБИ контактным с больными РУ ТБ, МЛУ ТБ, преШЛУ ТБ к фторхинолонам рекомендуется использование ПТП второго ряда левофлоксацина (Lfx), к которому сохранена чувствительность штамма МБТ у индексного случая ТБ;

- левофлоксацин/моксифлоксацин (Lfx/Mfx) назначается с ежедневным приемом сроком на 6 месяцев;
- в процессе ПЛ осуществляется тщательное клиническое наблюдение и контроль развития активной формы ТБ, а также мониторинг за нежелательными явлениями на прием ПТП.

Профилактическое лечение ЛТБИ назначается и проводится:

- профилактическое лечение назначается и контролируется врачами – фтизиатрами организации ПМСП;
- профилактическое лечение проводится в организациях ПМСП в амбулаторных условиях на дому, в поликлиниках в детских дошкольных учреждениях санаторного типа и в условиях организованных коллективов (по месту учебы, работы);
- профилактическое лечение проводится с соблюдением принципов ННЛ. Контроль приема каждой дозы осуществляют *медицинские работники организаций ПМСП* (поликлиника, медицинский пункт, врачебная амбулатория, отделение), *организованных коллективов* (школа, детский сад, среднее учебное заведение) и *учреждений санаторного типа* (санаторный сад, санаторная группа). При организации ВНЛ, контроль ПТП осуществляются родителями;
- у инфицированных лиц ВИЧ ПЛ проводится с соблюдением ННЛ медицинскими работниками организации ПМСП или центров СПИД. Пациентам, перенесшим вирусный гепатит, профилактическое лечение назначается не ранее, чем через 6 месяцев после исчезновения всех клинических и лабораторных проявлений, по заключению инфекциониста.

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1,2,4,8-10].

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Противотуберкулезные препараты	Изониазид	Внутрь	A
	Рифампицин	Внутрь	A
	Рифапентин	Внутрь	A
Фторхинолоны	Левофлоксацин	Внутрь	C

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [1,2,4,9]

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Витамины	Пиридоксин	внутри	GPP

3.3 Хирургическое вмешательство – нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- после завершения курса ПЛ лица с ЛТБИ наблюдаются в ПМСП по месту жительства по ША группе диспансерного учета, обследование 2 раза в год (ОАК, ОАМ, рентгенография, ТКП/АТР, по показаниям – гамма интерфероновые тесты:
 - наблюдение контактных с больными чувствительным ТБ - 1 год;
 - наблюдение контактных с больными МЛУ/ШЛУ ТБ – 2 года, по показаниям - более.
- в ШБ группе диспансерного учета лица с ЛТИ, не имеющие контакт с ТБ больным, обследуются планово перед снятием с учета (ОАК, ОАМ, рентгенография, ТКП/АТР, по показаниям – гамма интерфероновые тесты). Срок наблюдения – 1 год;
- внеплановое обследование на ТБ проводится (по алгоритму) всем пациентам ША и ШБ группы диспансерного учета при появлении симптомов заболевания;
- другие дополнительные методы обследования проводятся с целью дифференциальной диагностики - по показаниям;
- динамические контрольные обследования проводятся в соответствии с положениями, регламентированными действующими нормативно-правовыми актами;
- после снятия с диспансерного учета - наблюдение у участкового педиатра, ВОП или терапевта в поликлинике по месту прикрепления в группе риска по туберкулезу;
- в случае развития активного заболевания в процессе ПЛ или наблюдения по ША и ШБ, пациент перерегистрируется в I группу ДУ и подлежит лечению, в соответствии с чувствительностью штаммов МБТ.

Мониторинг нежелательных явлений профилактического лечения

В период профилактического лечения осуществляется регулярный контроль за нежелательными явлениями, лицом, проводящим ННЛ ежедневно, врачом – при ежемесячных посещениях.

Незначительные и редкие проявления нежелательных явлений встречаются при приеме изониазида (бессимптомное повышение концентрации печеночных ферментов, периферическая нейропатия и гепатотоксичность), рифампицина и рифапентина (кожные реакции, реакции гиперчувствительности, желудочно-кишечные расстройства и гепатотоксичность).

Пациентам, родителям/официальным представителям детей рекомендуется при развитии симптомов (анорексия, тошнота, рвота, дискомфорт в животе, постоянная усталость, слабость, темный цвет мочи, бледный стул, желтушность кожи, нейропатии) обращаться к врачу/медицинской сестре [7], а при невозможности немедленного обращения – следует прекратить прием препарата.

Анализы крови (общий, биохимический) исследуются до начала и в процессе ПЛ на ежемесячной основе. При появлении нежелательных явлений

на прием *изониазида, рифампицина, рифапентина, левофлоксацина* проводится дополнительное обследование (внеплановое) (ОАК, биохимический анализ крови (функциональные тесты печени, креатинин), ОАМ). При изменении показателей функции печени тщательно оценивается состояние пациента, для подтверждения пользы от проведения профилактического лечения перевешивают риск, связанный приемом препаратов. Необходимо проведение дополнительных исследований (УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, исследование крови на HbsAg, маркеры вирусного гепатита В и С, электролиты K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ в сыворотке крови). Препарат(-ты) отменяется(-ются) на 5-7 дней.

Пациенты с проявлениями нежелательных явлений по показаниям консультируются врачами: инфекционистом, неврологом, кардиологом и др.

В зависимости от характера нежелательных явлений назначается симптоматическая коррекция нежелательных явлений с дезинтоксикационными/десенсибилизирующими средствами в соответствии протокола по устранению нежелательных явлений. При нейропатии назначается пиридоксин [2,4].

Повторное появление нежелательных явлений при возобновлении ПЛ, является основанием для изменения схемы лечения с отменой препарата, вызвавшей нежелательные явления, или отмены ПЛ. При развитии неустраняемых нежелательных явлений на прием противотуберкулезных препаратов профилактическое лечение прекращается.

3.5 Индикатор эффективности профилактического лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

- отсутствие заболевания;
- отсутствие нежелательных явлений на прием ПТП.

4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ: нет.

5 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: нет.

6 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Берикова Эльмира Ахметжановна - кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК медицинский директор.

2) Серикбаева Кагаз Султангалиевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК. руководитель отделения лечения чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей.

3) Ракишева Анар Садуакасовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

4) Сагимбекова Ажар Бауржановна - РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК, клинический фармаколог, специалист отдела мониторинга и оценки, эпидемиологии, статистики и информатизации.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Тәбриз Нурлан Сулейменович – доктор медицинских наук, профессор, НАО «Медицинский университет Караганды» заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии.

2) Сыздыкова Нурбиби Сыздыковна – доцент кафедры фтизиопульмонологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

6.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

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

2) Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в республике Казахстан, Алматы, 2019.

3) Сборник руководящих принципов и стандартов ВОЗ: обеспечение оптимального оказания медицинских услуг пациентам с туберкулезом Второе издание, 2018.

4) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № 214 "Об утверждении Инструкции по организации оказания медицинской помощи при туберкулезе".

5) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей, Москва, 2015.

6) Tuberculosis elimination and the challenge of latent tuberculosis / Matteelli A, Sulis G, Capone S, D'Ambrosio L, Migliori GB, Getahun H // Presse Med. - 2017. - Vol. 46, N 2, Pt 2. - P. e13-21.

7) Latent tuberculosis infection – Revisiting and re- vising concepts / Padmini Salgame, Carolina Geadas, Lauren Collins, Edward Jones-López, Jerrold J. Ellner // Tuberculosis. - 2015. - Vol. 95, Iss. 4. - P. 373-384.

8) Rapid Communication on forthcoming changes to the programmatic management of tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/TB/2020.4). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

9) WHO operational handbook on tuberculosis Module1: Prevention - Tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

10) Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection
Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC.
Recommendations and Reports / February 14, 2020 / 69 (1); 1- 11.