

**Оперативное информирование
об уточнении рекомендаций
по ведению туберкулеза у
детей и подростков**



**Всемирная организация
здравоохранения**

Европейское региональное бюро

Срочное оповещение об уточнении рекомендаций по ведению туберкулеза у детей и подростков

© Всемирная организация здравоохранения, 2021

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

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

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

Образец библиографической ссылки: *Срочное оповещение об уточнении рекомендаций по ведению туберкулеза у детей и подростков*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. Лицензия: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

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

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

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

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

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

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

Справочная информация

Дети и подростки раннего подросткового возраста (в возрасте от 0 до 14 лет; в контексте мониторинга и оценки совместно именуемые «дети»¹) составляют приблизительно 12% всех пациентов с туберкулезом (ТБ) в мире; ежегодно ТБ заболевают 1,2 млн детей, а в 2019 г., согласно оценкам, от ТБ умерло 230 тыс. детей². Ежегодно у 25–32 тыс. детей развивается ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)^{3, 4}. Более чем у половины детей с ТБ заболевание не диагностируется либо не регистрируется. Наиболее значительный пробел в выявлении заболеваемости наблюдается среди детей раннего возраста; у 65% детей с ТБ в возрасте младше пяти лет заболевание не выявляется. Кроме того, в 2019 г. профилактическое лечение ТБ (ПЛТБ) получила только треть находившихся в бытовом контакте с больным ТБ детей младше 5 лет, которые соответствовали критериям для назначения такого лечения².

Политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом, принятой в 2018 г., помимо прочего, предусматривает обязательство оказывать лечебно-диагностическую помощь, с тем чтобы излечить от ТБ 40 млн человек, в том числе 3,5 млн детей и 1,5 млн человек с лекарственно-устойчивой формой туберкулеза, в том числе 115 тыс. детей⁵. В декларации также содержится обязательство к 2022 г. обеспечить профилактическим лечением ТБ по крайней мере 30 млн человек, включая 4 млн детей в возрасте младше пяти лет, 20 млн других людей, контактирующих с больными туберкулезом на уровне домохозяйств (включая детей старше пяти лет), и 6 млн человек, живущих с ВИЧ (включая детей)⁵. Для выполнения этих непростых задач срочно необходимо усовершенствовать профилактику, диагностику, лечение и уход за детьми и подростками с ТБ и подвергающимися риску развития ТБ.

Для того чтобы помочь странам справиться с проблемами, связанными с ТБ, Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом разрабатывает руководства по профилактике, диагностике, лечению ТБ и уходу за людьми с ТБ, включая детей и подростков. В 2006 г. был опубликован первый выпуск *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* [«Руководство для национальных программ по борьбе с туберкулезом по ведению туберкулеза у детей»], а впоследствии, в 2010 г., выпущена *Rapid Advice on the treatment of tuberculosis in children* [«Срочная рекомендация по лечению туберкулеза у детей»]. В 2014 г. ВОЗ опубликовала второе издание *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* [«Руководство по ведению туберкулеза у детей для национальных программ по борьбе с туберкулезом»]. С 2014 г. в руководствах, изданных Глобальной программой ВОЗ по борьбе с туберкулезом, вышло несколько рекомендаций по ведению ТБ у детей и подростков.

¹ В соответствии с использовавшимся ранее в рамках эпиднадзора определением дети (в возрасте от 0 до 9 лет) и подростки (раннего подросткового возраста, от 10 до 14 лет) в данном разделе объединены под термином «дети». В то же время в 2020 г. Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом просила страны представлять данные о регистрации случаев заболевания на национальном уровне в более детальной разбивке по возрастным группам (0–4, 5–9, 10–14 и 15–19 лет) в сравнении с ранее применявшимися возрастными группами 0–4 и 5–14 лет.

² Global Tuberculosis Report 2020. 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

³ Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(10):1193-201 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)).

⁴ Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *The Lancet*. 2014;383(9928):1572-9.

⁵ Политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом. <https://undocs.org/ru/A/RES/73/3>.

После публикации предыдущих рекомендаций в подходах к диагностике ТБ у детей были выявлены существенные недостатки, установлена оптимальная длительность лечения детей с нетяжелыми лекарственно-чувствительными формами ТБ, определены схемы лечения лекарственно-устойчивого ТБ и туберкулезного менингита, а также оптимальные модели оказания помощи, лежащие в основе противотуберкулезных услуг для детей и подростков. В свете того, что в 2021 г. Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом получила новые фактические данные по перечисленным темам, по запросу государств-членов ВОЗ она сформировала Группу по разработке руководства (ГРР), которой было поручено изучить имеющиеся фактические данные и на их основании внести уточнения в *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* [«Руководство по ведению туберкулеза у детей для национальных программ по борьбе с туберкулезом»] 2014 г. С 31 мая по 17 июня 2021 г. ГРР провела несколько виртуальных совещаний и предложила ряд новых рекомендаций относительно ведения ТБ у детей и подростков⁶.

По итогам совещаний ГРР начата работа над сводным руководством ВОЗ по ведению ТБ у детей и подростков, в которое войдут новые и имеющиеся рекомендации, а также над прилагающимся к руководству практическим справочником. Оба документа должны быть опубликованы до конца года и будут включены в раздел информационной платформы Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом *Module 5: Co-morbidities, vulnerable populations and people-centred care: Management of tuberculosis in children and adolescents* [«Модуль 5: Сопутствующие заболевания, уязвимые группы населения и лечение, ориентированное на интересы пациента: ведение туберкулеза у детей и подростков»].

Срочное оповещение должно помочь национальным программам по борьбе с ТБ и другим заинтересованным сторонам подготовиться к изменениям в новом сводном руководстве ВОЗ по ведению ТБ у детей и подростков. Внедрение рекомендаций в полном объеме станет возможным только после публикации ВОЗ нового руководства, поскольку и в рекомендациях, и в практическом справочнике будет рассмотрен ряд важных для применения рекомендаций факторов.

Основные выводы

Подходы к диагностике ТБ у детей младше 10 лет

Алгоритмы принятия решений о комплексном лечении ТБ

В настоящее время для диагностики ТБ у детей используются различные алгоритмы и рейтинговые системы, которые, тем не менее, не подвергались систематической оценке. В целях устранения значительных пробелов в выявлении заболеваемости, особенно у детей до 10 лет, требуются основанные на фактических данных, прагматические алгоритмы принятия решений о лечении, по возможности пригодные для разных учреждений с различным уровнем доступа к диагностическим тест-системам и рентгенографии грудной клетки, а также адаптированные для детей с сопутствующими заболеваниями, такими как ВИЧ-инфекция. Для оценки чувствительности и специфичности существующих алгоритмов принятия решений о лечении, разработанных для выявления легочного ТБ на основании предварительно заданного определения клинического случая, изучены индивидуальные данные пациентов (ИДП), участвовавших в исследованиях по

⁶Целевой популяцией настоящего руководства являются дети и подростки; данные возрастные группы определяются следующим образом: ребенок – человек младше 10 лет (от 0 до 9 лет); подросток – человек в возрасте 10–19 лет (включительно).

оценке диагностических подходов (14 когорт из 13 стран, всего – 4811 участник)⁷. Каждый из этих алгоритмов сравнивался с алгоритмом, признанным наиболее приближенным к действующему стандарту медицинского обслуживания в отношении диагностики ТБ у детей⁸. Чувствительность алгоритмов варьировалась от 16% (ДИ 95%: 9–27%) до 95% (ДИ 95%: 88–98%), специфичность – от 9% (ДИ 95%: 3–24%) до 89% (ДИ 95%: 80–95%). Алгоритмы с высокой чувствительностью имели низкую специфичность, и наоборот. Чувствительность стандартного алгоритма составляла 65% (ДИ 95%: 52–76%), специфичность – 64% (ДИ 95%: 44–80%).

Применение картриджа Xpert Ultra с образцами желудочного аспирата и стула

Картридж Xpert MTB/RIF Ultra (производства компании Cepheid, Саннивейл, США; далее – Xpert Ultra) разработан в качестве теста нового поколения в целях преодоления субоптимальной чувствительности диагностики при использовании тест-системы Xpert MTB/RIF у пациентов с ТБ и отрицательным результатом мазка. В существующих рекомендациях ВОЗ описано использование картриджа Xpert Ultra с образцами мокроты и назофарингеального аспирата для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину у детей в дополнение к использованию картриджа Xpert MTB/RIF (Cepheid, Саннивейл, США) с образцами мокроты, желудочного аспирата, назофарингеального аспирата и стула⁹. Диагностическая точность Xpert Ultra для диагностики легочного ТБ и устойчивости к рифампицину при использовании образцов желудочного аспирата и стула по сравнению со стандартным микробиологическим методом (посевы на твердом или жидком субстрате) оценивалась в рамках систематического обзора и метаанализа. В обзор были включены шесть исследований с использованием образцов желудочного аспирата от 659 пациентов и шесть исследований с использованием образцов стула от 1278 пациентов. Исследования проводились в девяти странах (четыре страны с тяжелым бременем ТБ и пять стран с тяжелым бременем ТБ/ВИЧ). Чувствительность Xpert Ultra для выявления *Mycobacterium tuberculosis* составляла 64% (ДИ 95%: 48–77%) в случае образцов желудочного аспирата и 53% (ДИ 95%: 35–70%) в случае образцов стула. Специфичность достигала 95% при использовании образцов желудочного аспирата (ДИ 95%: 84–99%) и 98% при использовании образцов стула (ДИ: 93–99%). Эффективность выявления устойчивости к рифампицину с помощью картриджа Xpert Ultra экстраполировалась на основании данных взрослых пациентов.

Сокращение срока лечения детей и подростков с нетяжелым туберкулезом

ГРП рассмотрела результаты исследования SHINE (Укороченный режим лечения для детей с минимальным туберкулезом)¹⁰. Исследование SHINE представляло собой открытое исследование укороченного режима лечения детей с нетяжелым, проявляющимся симптомами, предположительно лекарственно-чувствительным ТБ с отрицательным результатом мазка, проводившееся в Уганде, Замбии, ЮАР и Индии. Дети младше 16 лет были рандомизированы для получения 16- или 24-недельного курса лечения стандартными противотуберкулезными

⁷ Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, et al. Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. Clin Infect Dis. 2015 Oct 15;61Suppl 3(Suppl 3):S179-87. doi: 10.1093/cid/civ581.

⁸ The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. The Union's desk guide for diagnosis and management of TB in children. Third edition. 2016. Paris, France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

⁹ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354562/retrieve>.

¹⁰ Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2018 Apr 19;19(1):237. doi: 10.1186/s13063-018-2608-5.

препаратами первого ряда с использованием одобренных ВОЗ педиатрических комбинаций лекарственных препаратов с фиксированными дозами в соотношениях, соответствующих рекомендациям ВОЗ по дозировкам для детей. Основными показателями эффективности, оцениваемыми ГРР, были смертность в течение 72 недель, неуспешность лечения и неявка для последующего наблюдения. Основным показателем безопасности были наблюдаемые во время лечения нежелательные явления степени ≥ 3 . У детей с нетяжелым, предположительно лекарственно-чувствительным ТБ с отрицательным результатом мазка 4-месячный режим лечения не уступал по эффективности 6-месячному. Не меньшая эффективность закономерно наблюдалась в отношении всех ключевых анализов (в том числе по возрастным группам, ВИЧ-статусу, типу ТБ и соблюдению режима лечения).

Применение бедаквилина и деламаида у детей для лечения ТБ с устойчивостью к рифампицину и множественной лекарственной устойчивостью

Применение бедаквилина у детей младше шести лет

Бедаквилин является основным компонентом как укороченных пероральных режимов лечения, так и длительных режимов лечения, рекомендованных ВОЗ для терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ) у детей в возрасте шести лет и старше¹¹. Применимые к детям рекомендации являются условными и основаны на экстраполяции данных по эффективности у взрослых в сочетании с данными по фармакокинетике (ФК) и безопасности, полученными в ходе исследований фазы II у детей в возрасте 6–17 лет.

ГРР изучила данные двух исследований фазы II (TMC207-C211¹² и IMPAACT P1108¹³). Исследование TMC207-C211 включало детей от 5 до 18 лет, исследование IMPAACT P1108 – детей от 0 до 6 лет; поэтому оценка ФК и безопасности основывалась преимущественно на данных исследования IMPAACT P1108. Несмотря на небольшой размер выборки (N = 12), ГРР пришла к выводу о том, что у детей в возрасте 0–6 лет не наблюдалось никаких угроз безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, отличных от тех, о которых сообщалось у взрослых. Популяционные модели ФК из обоих исследований свидетельствуют о том, что у большинства получающих бедаквилин детей возможно достижение уровней воздействия препарата, наблюдаемых у взрослых пациентов. В то же время может быть необходима коррекция дозы в зависимости от возраста и массы тела ребенка.

Кроме того, проведен описательный анализ ИДП по детям с ЛУ-ТБ (24 231 случай из всех шести регионов ВОЗ, большинство – из Индии и ЮАР). В согласованном анализе исходов лечения детей с ЛУ-ТБ было использовано немногим меньше 20 тыс. из этих случаев. Анализ включал 40 детей младше 6 лет и 68 детей в возрасте 6–12 лет, которые получали бедаквилин. По результатам согласованного анализа, использование бедаквилина было ассоциировано с более короткой

¹¹ Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: Лечение — лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. 2021. Женева: Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339991/9789289054966-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

¹² Открытое многоцентровое исследование фазы II в одной группе по оценке фармакокинетики, безопасности, переносимости и антимикробактериальной активности TMC207 в комбинации с фоновым режимом терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при лечении детей и подростков в возрасте от 0 месяцев до < 18 лет с подтвержденным или вероятным легочным МЛУ-ТБ. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014>.

¹³ Открытое исследование фазы I/II в одной группе по оценке фармакокинетики, безопасности и переносимости бедаквилина в комбинации с оптимизированным индивидуализированным режимом терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) у инфицированных и не инфицированных ВИЧ младенцев, детей и подростков с МЛУ-ТБ. URL: <https://www.impactnetwork.org/studies/p1108>.

длительностью лечения и меньшей вероятностью применения инъекционных противотуберкулезных препаратов. Хотя у детей младше шести лет, получающих бедаквилин-содержащие режимы терапии, доля успешных исходов лечения (75%) была ниже, чем у тех, кто не получал бедаквилин (84,1%), предполагалось, что это могло быть обусловлено остаточным искажением (включая искажение, связанное с показаниями к применению).

Применение деламанида у детей младше трех лет

С 2018 г. ВОЗ условно рекомендует применение деламанида для лечения МЛР/РУ-ТБ у пациентов в возрасте трех лет и старше при назначении длительных режимов терапии. Данная рекомендация основана на экстраполяции данных по эффективности у взрослых пациентов, а также на данных исследований ФК и безопасности у детей.

ГРП рассмотрела данные открытого исследования фазы I в группах с последовательным понижением возраста, спланированного для оценки ФК, безопасности и переносимости деламанида при применении два раза в день на протяжении 10 дней у детей с МЛУ/РУ-ТБ, получающих оптимизированный фоновый режим терапии (протокол 242-12-232), а также данные соответствующего открытого расширенного исследования (протокол 242-12-233)¹⁴. Для обоих протоколов изучены данные по когортам 1 (12–17 лет), 2 (6–11 лет), 3 (3–5 лет) и 4 (0–2 года). Показатели воздействия в возрастной группе 0–2 лет были ниже, чем у пациентов в возрасте от трех лет, что обусловило необходимость в моделировании данных по применению препарата. У детей в возрасте 0–2 лет не наблюдалось угроз безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы, отличных от наблюдавшихся у взрослых пациентов. Однако эти наблюдения основаны на том, что уровни воздействия препарата у детей были ниже, чем у взрослых. Моделирование фармакодинамики продемонстрировало маловероятность клинически значимых изменений интервала QT (т. е. его удлинения) у детей до трех лет даже при применении более высоких доз в целях достижения уровней воздействия, сопоставимых с таковыми у взрослых пациентов. ИДП по детям с ЛУ-ТБ включали только 7 детей младше 3 лет, 14 детей 3–6 лет и 69 детей 6–12 лет, получавших деламанид. Все семеро детей младше трех лет были успешно пролечены. Количество пациентов было недостаточным для согласованного анализа.

Лечение туберкулезного менингита у детей и подростков

Туберкулезный менингит (ТБМ) является самой серьезной и второй по распространенности формой внелегочного ТБ у детей и подростков. Без своевременной диагностики и лечения ТБМ приводит к смерти и даже при назначении лечения его исходы часто неблагоприятны¹⁵. Для детей в возрасте от 0 до 10 лет ВОЗ в настоящее время рекомендует 12-месячный режим лечения, включающий ежедневное применение изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола в течение первых двух месяцев, с последующим ежедневным применением изониазида и рифампицина на

¹⁴ Открытое исследование фазы I с применением разных доз в группах с последовательным понижением возраста для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости деламанида (OPC 67683) у детей с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получающих оптимизированный фоновый режим терапии противотуберкулезными препаратами. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>.

Открытое исследование фазы II с применением разных доз для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и эффективности деламанида (OPC-67683) у детей с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получающих оптимизированный фоновый режим терапии противотуберкулезными препаратами, на протяжении 6-месячного периода лечения. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>.

¹⁵ Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014 Oct;14(10):947-57. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70852-7. Epub 2014 Aug 6.

протяжении еще десяти месяцев (2HRZE/10HR). Рекомендации по использованию 12-месячного режима основаны на проведенном в 2009 г. обзоре литературы, который преимущественно включал результаты нерандомизированных, несравнительных исследований, не внесенных в базу данных GRADE (Система оценки, разработки и изучения рекомендаций) ввиду отсутствия сравнительных данных¹⁶.

Проведен систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности более краткосрочного, интенсивного режима (с ежедневным применением изониазида, рифампицина, пиразинамида и этионамида на протяжении 6 месяцев – 6HRZEto) и рекомендованного ВОЗ 12-месячного режима. Дозировка изониазида и рифампицина в данном режиме терапии была несколько выше по сравнению с режимом сравнения¹⁷. Укороченный интенсивный режим (3 исследования, 724 участника) характеризовался смертностью 8,0% (95% ДИ: 2–13%), тогда как в случае 12-месячного режима (3 исследования, 282 участника) смертность составляла 24% (95% ДИ: 18–32%). Доля успешных результатов лечения при применении укороченного интенсивного режима составляла 83% (ДИ 95%: 74–99%) по сравнению с 75% для 12-месячного режима (ДИ 95%: 69–81%). Неврологические последствия имели место у 66% выживших пациентов (ДИ 95%: 55–75%), получавших укороченный интенсивный режим, и у 36% пациентов (ДИ 95%: 30–43%) в случае 12-месячного режима. Выживаемость без неврологических последствий составляла 28% (ДИ 95%: 20–41%) у пациентов на укороченном интенсивном режиме и 48% (ДИ 95%: 42–54%) – у пациентов на 12-месячном режиме. Члены ГРП обратили внимание на небольшое количество исследований и возможность остаточного искажения.

Модели оказания помощи: выявление случаев заболевания и проведение профилактического лечения ТБ у детей и подростков

Потенциал детской фтизиатрии, как правило, в значительной степени сосредоточен на вторичном или третичном звеньях системы здравоохранения, и дети, не получая своевременного доступа к другим службам, поступают в учреждения вторичной и третичной медико-санитарной помощи с тяжелым заболеванием. Работники здравоохранения на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) зачастую ограничены в возможностях и не всегда уверенно ориентируются в ведении детского ТБ. Кроме того, скрининг на ТБ часто не включен в клинические алгоритмы охраны здоровья детей. Упускаются многие возможности отслеживания контактов, профилактики ТБ, выявления и ведения ТБ и оказания фтизиатрической помощи – нередко по причине слабой интеграции услуг по борьбе с детским и подростковым ТБ с другими программами и услугами. Децентрализация помощи, обеспечение ее ориентации на семью и комплексного характера включены в состав десяти главных мер *Дорожной карты по ликвидации ТБ у детей и подростков* 2018 г.¹⁸

В целях оценки фактических данных, позволяющих получить представление о воздействии децентрализованной и семейной комплексной помощи на выявление случаев заболевания и

¹⁶ WHO Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children. Annex 1 - Evidence summary tables. 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

¹⁷ В 6-месячном интенсивном режиме использовались следующие суточные дозировки: изониазид 20 мг/кг (не более 400 мг), рифампицин 20 мг/кг (не более 600 мг), пиразинамид 40 мг/кг (не более 2000 мг), этионамид 20 мг/кг (не более 750 мг). В 12-месячном стандартном режиме использовались следующие суточные дозировки: изониазид 7–15 мг/кг, рифампицин 10–20 мг/кг, пиразинамид 30–40 мг/кг, этамбутол 15–25 мг/кг.

¹⁸ Дорожная карта по ликвидации ТБ у детей и подростков: Второе издание. 2018. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332310/9789289054522-rus.pdf>.

проведение профилактического лечения ТБ (ПЛТБ) был проведен систематический обзор. Фактические данные показали, что сочетание мер, принимаемых учреждениями здравоохранения, с общинным подходом (включая расширение диагностических возможностей на уровне первичной медико-санитарной помощи и общинную работу и скрининг) привели к росту случаев выявления ТБ у детей и подростков, а децентрализация услуг может повысить показатели начала ПЛТБ. Получены обнадеживающие, хотя и немногочисленные фактические данные, показывающие, что интеграция различных служб повышает частоту выявления ТБ среди детей и подростков. Социально-экономическая поддержка пострадавших от ТБ семей также оказала положительное влияние на охват и показатели завершения ПЛТБ среди детей и подростков.

Основные изменения

Исходя из рассмотренных данных и итогов проведенных ГРР обсуждений и анализа, а также принятых ГРР решений, в уточненное руководство по ТБ будут внесены следующие основные изменения.

- У детей младше 10 лет с предполагаемым легочным ТБ для диагностики легочного ТБ могут использоваться алгоритмы принятия решений о лечении. По возможности следует всегда получать бактериологическое подтверждение диагноза с использованием доступных и рекомендуемых диагностических методов и адекватных для педиатрической практики образцов. Выбор алгоритма принятия решений о лечении зависит от конкретной популяции и имеющихся диагностических средств. Практические указания по использованию алгоритмов принятия решений в различных условиях и для разных популяций пациентов будут включены в практический справочник, который будет опубликован в дополнение к руководству.
- По результатам рассмотрения новых данных, у детей младше 10 лет с признаками и симптомами легочного ТБ в качестве первичного диагностического теста для диагностики ТБ и выявления устойчивости к рифампицину вместо микроскопии мазка/посева и фенотипического тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) рекомендовано использование картриджа Xpert MTB/RIF Ultra с образцами желудочного аспирата или стула. Это дополняет действующие рекомендации ВОЗ по использованию теста Xpert Ultra в данной популяции с образцами мокроты и назофарингеального аспирата¹⁹.
- У детей и подростков до 16 лет с нетяжелым, предположительно лекарственно-чувствительным ТБ вместо стандартного 6-месячного режима лечения (2HRZ(E)/4HR) следует использовать 4-месячный режим (2HRZ(E)/2HR). Были отмечены важные практические аспекты определения возможности применения укороченного режима лечения, которые будут описаны в сводном руководстве и практическом справочнике.
- У детей всех возрастов с МЛУ/РУ-ТБ:
 - бедаквилин может использоваться в составе укороченного перорального бедаквилин-содержащего режима (условно рекомендуемого ВОЗ с 2020 г.²⁰) либо в составе длительных режимов лечения;
 - деламанид может использоваться в составе длительных режимов лечения;

¹⁹ WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. . 2021. Geneva, Switzerland: World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.

²⁰ Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: Лечение — лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. 2021. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339991/9789289054966-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

- данные рекомендации позволяют назначать полностью пероральные режимы детям всех возрастов.
- У детей и подростков с микробиологически подтвержденным или клинически диагностированным, предположительно лекарственно-чувствительным туберкулезным менингитом в качестве альтернативы рекомендованному ВОЗ 12-месячному режиму, состоящему из 2HRZE/10HR, может использоваться 6-месячный интенсивный режим, состоящий из 6HRZEto. Существующая настоятельная рекомендация использовать 12-месячный режим 2HRZE/10HR остается в силе.
- В условиях значительного бремени ТБ может применяться децентрализованный подход, ориентированный на семью и оказание комплексной помощи, который позволяет повысить показатели выявления случаев ТБ и проведения профилактического лечения ТБ. В этом контексте децентрализованные услуги служат не заменой, но дополнением к централизованной и специализированной помощи детям и подросткам с ТБ.

Дальнейшие шаги

- Уточненные рекомендации до конца 2021 г. будут выпущены в виде документа WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Co-morbidities, vulnerable populations and people-centred care: Management of tuberculosis in children and adolescents [*«Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу: Модуль 5: Сопутствующие заболевания, уязвимые группы населения и лечение, ориентированное на интересы пациента: Ведение туберкулеза у детей и подростков»*]. Помимо уточненных рекомендаций в руководство войдут все соответствующие указания ВОЗ о ведении ТБ у детей и подростков, а также подробные результаты анализа фактических данных и описание применявшихся ГПП процессов. Обзор выводов и таблиц для принятия решений на основе фактических данных будет подготовлен в соответствии с методом GRADE и опубликован на веб-сайте Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом. Руководства будут переведены на испанский, русский и французский языки.
- Руководства будут дополнены практическим справочником. В этом документе будут изложены практические указания относительно новых рекомендаций, в том числе приведены алгоритмы принятия решений для различных условий и популяций, критерии назначения укороченных режимов лечения детям с нетяжелой формой лекарственно-чувствительного ТБ, приведены практические советы о назначении режимов лечения детям с МЛУ/РУ-ТБ, не соответствующим критериям для назначения укороченных пероральных бедаквилин-содержащих режимов, а также, наряду с прочими темами, описаны примеры моделей оказания помощи в разных условиях. Содержание и структура практического справочника, а также предпочтительные методы распространения обоих руководств и практического справочника будут определены на основании отзывов национальных программ по борьбе с туберкулезом, технических партнеров и других заинтересованных сторон. Отзывы собраны Глобальной программой ВОЗ по борьбе с туберкулезом в апреле-июне 2021 г. с помощью онлайн-опроса.
- В целях получения дополнительных сведений для включения в руководства и практический справочник Глобальная программа ВОЗ по борьбе с туберкулезом также проведет следующие дополнительные консультации:

- дозировка бедаквилина и деламанида в младших возрастных группах (0–6 и 0–3 года соответственно, с учетом наличия детских дозировок), а также укороченный интенсивный режим лечения туберкулезного менингита;
 - классификация ТБ внутригрудных лимфатических узлов у детей (на сегодняшний день внутригрудная лимфаденопатия классифицируется как внелегочный ТБ).
- После публикации новых руководств и практического справочника в целях обсуждения рекомендаций и проблем их практического применения будет организована серия вебинаров ВОЗ для разных регионов. Новые рекомендации о ведении ТБ у детей и подростков будут опубликованы на веб-сайте информационной платформы Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом, которая работает с июня 2021 г. и содержит все руководства, практические справочники и электронные учебные курсы ВОЗ²¹. Вебинары и онлайн-платформа помогут странам внести уточнения в национальные руководства, провести подготовку персонала, скорректировать программные бюджеты и упростить оперативное масштабирование мер вмешательства по совершенствованию профилактики, диагностики и ведения ТБ у детей и подростков.

Выражение признательности

ВОЗ выражает признательность за проведенную работу членам ГРП, экспертам-рецензентам, национальным программам борьбы с ТБ, персоналу ВОЗ, техническим и финансовым партнерам, представителям местного населения и гражданского общества, пациентам и лицам, осуществляющим уход, и всем, кто предоставлял данные для подготовки уточненного руководства.

²¹ Информационная платформа Глобальной программы ВОЗ по борьбе с ТБ размещена по ссылке: <https://tbksp.org/en/home>.



**World Health
Organization**

Всемирная организация
здравоохранения

Глобальная программа ВОЗ
по борьбе с туберкулезом

Avenue Appia 20, CH-1211

Geneva 27, Switzerland