

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

1 октября 2003 г.

Регистрационный № 82-0603

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ
ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ IV И VI ГРУПП
ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: ГУ «НИИ пульмонологии и фтизиатрии», Белорусская медицинская академия последипломного образования

Авторы: В.В. Борщевский, А.С. Позднякова, Ж.И. Кривошеева, Г.Л. Гуревич

Одним из приоритетных направлений фтизиатрии является предупреждение заболеваемости детей и подростков. Показатели инфицированности и заболеваемости туберкулезом детей зависят от полноты объема и эффективности противотуберкулезных мероприятий, важное место среди которых занимает химиопрофилактика.

Химиопрофилактика (ХП) обозначает назначение противотуберкулезных препаратов (ПТП) здоровым людям с целью предупреждения инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) или недопущения развития заболевания у инфицированных лиц. С учетом данного определения существует два вида ХП: 1) *первичная* ХП — профилактика инфекции, когда ПТП назначаются неинфицированному человеку (находящемуся в контакте с больным туберкулезом); 2) *вторичная* ХП — профилактика болезни, когда лекарства используются для предотвращения заболевания у инфицированных лиц.

ХП у инфицированных лиц рассматривается и обозначается как *превентивная терапия*, оставляя термин «химиопрофилактика» только для случаев первичной ХП.

ПТП назначают с профилактической целью детям, имеющим определенные факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом. Можно выделить 3 основные группы факторов риска:

1. Эпидемиологические:

- контакт с больным активным туберкулезом, особенно при наличии у него бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ;
- контакт с больным, умершим от недиагностированного туберкулеза;
- контакт с больным туберкулезом животным.

2. Медико-биологические:

- период первичного инфицирования (вираж туберкулиновой реакции);
- гиперергическая чувствительность к туберкулину (папула 17 мм и более или наличие везикулы, некроза, лимфангоита);
- тубинфицирование с нарастанием туберкулиновой чувствительности (увеличение размера папулы на 4–6 мм и более) или наличием хронических заболеваний органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, сахарного диабета;

- отсутствие вакцинации БЦЖ или постпрививочных рубцов;
- терапия кортикостероидными препаратами, иммунодепрессантами или цитостатиками по поводу различных заболеваний у инфицированных или перенесших туберкулез детей и подростков;
- ВИЧ-инфицирование.

3. Социальные:

- алкоголизм или наркомания родителей;
- пребывание родителей или подростка в ИТУ;
- проживание в многодетных и малообеспеченных семьях;
- неблагоприятные жилищные условия;
- миграционный анамнез.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ

ХП подлежат следующие категории детей и подростков:

1. Находящиеся в контакте с больным активным туберкулезом:

- инфицированные туберкулезом дети и подростки вследствие семейных, родственных, квартирных контактов с бактериовыделителями (БК+);

- инфицированные туберкулезом из контакта с больными активным туберкулезом без бактериовыделения (БК–) или с больными туберкулезом сельскохозяйственными животными;

- не инфицированные туберкулезом дети и подростки из семейных, родственных, квартирных контактов с бактериовыделителями;

- не инфицированные туберкулезом, находящиеся в контакте с больными активным туберкулезом без бактериовыделения или с больными туберкулезом сельскохозяйственными животными;

- дети и подростки, имевшие контакт с бактериовыделителями, выявленными в детских и подростковых учреждениях, общесоматических стационарах, из «очагов смерти» от недиагностированного туберкулеза.

2. Инфицированные МБТ:

- в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (выраж туберкулиновой реакции по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л);

- в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с гиперергической туберкулиновой чувствительностью;

- давно инфицированные при гиперергической чувствительности к туберкулину;
- с нарастанием туберкулиновой чувствительности (увеличение размера папулы на 4–6 мм и более);
- при лечении кортикостероидными или цитостатическими препаратами, после больших оперативных вмешательств, перенесенных пневмонии или детских инфекций (корь, коклюш и др.).
- ВИЧ-инфицированные дети и подростки (независимо от давности тубинфицирования).

МЕТОДИКА ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ

Препараты для ХП

Основными препаратами для проведения ХП являются препараты группы ГИНК (изониазид, фтивазид), которые назначаются в один прием ежедневно или через день (интермиттирующий метод) в течение всего намеченного курса ХП.

Существующий метод ХП туберкулеза при условии своевременного и контролируемого применения позволяет предотвратить развитие заболевания у большинства детей групп риска. Однако в ряде случаев возникает необходимость использования альтернативных схем ХП. Такие альтернативные режимы ХП рекомендуются при наличии у детей двух и более факторов риска, лицам с нарушениями системы иммунитета, детям и подросткам из очагов мультирезистентного туберкулеза, ВИЧ-инфицированным и др.

При изучении спектра лекарственной чувствительности МБТ у больных туберкулезом детей и подростков из тубконтакта установлено, что дети и подростки из очага БК+ с сохраненной чувствительностью выделяли МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью. Заболевшие дети и подростки из очага лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ, МЛУ) выделяли резистентную МБТ. Все дети с обострением специфического процесса были из очагов мультирезистентного туберкулеза. Вышеизложенное является обоснованием назначения альтернативных схем ХП.

В альтернативных схемах, в случае лекарственной устойчивости к изониазиду у источника бактериовыделения, используются другие ПТП, обеспечивающие высокий бактериостатический эффект.

Дозы препаратов:

– H (изониазид) 8–10 мг/кг/сут 1 раз в день после еды (не более 0,3 г/сут детям и 0,45 г подросткам);

– R (рифампицин) 8–10 мг/кг/сут 1 раз в день до еды (не более 0,45 г/сут);

– Z (пиразинамид) 20 мг/кг/сут 1–2 раза в день после еды (не более 1,5 г/сут);

– E (этамбутол) 10 мг/кг/сут 1 раз в день до еды (не более 1,0 г/сут);

– Ph (фтивазид) 20 мг/кг/сут 1 раз в день после еды.

Режимы химиопрофилактики

Длительность одного курса первичной ХП составляет 2–3 мес. Превентивное лечение проводится индивидуально, в зависимости от факторов риска, курсом от 3 до 6 мес.

Основные режимы ХП представлены в таблице.

Химиопрофилактика у новорожденных из очагов туберкулеза

Особое значение имеет предупреждение инфицирования МБТ детей раннего возраста, т.к. туберкулез у них имеет тенденцию к прогрессирующему течению, генерализации инфекции с развитием менингита. Заболевание может закончиться летальным исходом или формированием больших остаточных изменений.

Роды у женщин, больных туберкулезом, проходят в специальных отделениях, где обеспечивается изоляция больной родильницы от здоровых женщин и от новорожденных.

Ребенку, рожденному от матери, больной активной формой туберкулеза, независимо от выделения МБТ, при рождении делают прививку БЦЖ в родильном доме. Необходимо полностью изолировать ребенка от больной матери не менее чем на 8 недель (период формирования специфического иммунитета после прививки БЦЖ), для чего новорожденного помещают в специализированное отделение или выписывают домой к родственникам. Перед выпиской проводят обследование будущего окружения новорожденного и дезинфекцию всех помещений. Мать госпитализируют для лечения.

Если новорожденный был в тесном контакте с больной матерью до введения вакцины БЦЖ (рождение ребенка вне медицинского

учреждения и др.), вакцинацию против туберкулеза не проводят. Ребенку назначают курс ХП на 2 мес. и только после этого, при отрицательной реакции на туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л, прививают вакциной БЦЖ-М. Если туберкулез у матери новорожденного установлен после введения вакцины БЦЖ, профилактическое лечение ребенку проводят независимо от сроков введения вакцины БЦЖ. Такие дети находятся под тщательным наблюдением противотуберкулезного диспансера как наиболее уязвимая группа риска заболевания туберкулезом.

В случае заболевания матери, отца или другого члена семьи, проживающего в одной квартире с новорожденным, больной должен быть госпитализирован на длительный срок или разобщен с ребенком до излечения.

Если к моменту выписки новорожденного из роддома больной родственник уже госпитализирован в противотуберкулезный стационар, в квартире проводится заключительная дезинфекция и ХП новорожденному не назначается.

В случае контакта с больным туберкулезом в роддоме родильнице и новорожденному показано проведение одного 2-месячного курса ХП изониазидом или фтивазидом.

Проведение химиопрофилактики при наличии сопутствующей патологии

После перенесенного вирусного гепатита используется интермиттирующий метод ХП и не ранее, чем через 6 мес. после исчезновения всех клинических проявлений заболевания.

При обострении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта ХП можно начинать через 1 мес. после исчезновения симптомов острого воспаления.

У детей и подростков с сахарным диабетом препаратами выбора являются рифампицин и этамбутол, т.к. изониазид, этионамид и протионамид обладают гипергликемическими свойствами. В случае развития кетоацидоза применение рифампицина противопоказано. При диабетической ретинопатии химиопрофилактика проводится пипразинамидом.

Дифференцированные схемы лечебно-профилактических мероприятий среди детей и подростков основных групп риска по развитию туберкулеза

	Категории детей и подростков	Дополнительные факторы риска	Препараты, срок лечения	Сроки и результаты повторных проб Манту	Повторные курсы превентивного лечения
1	2	3	4	5	6
1.	Инфицированные туберкулезом дети и подростки из семейных, родственных, квартирных контактов с БК+	отсутствуют	Н, 3 мес.	каждые 6 мес.	через 6 мес. после первого курса ХП
2.	Инфицированные туберкулезом дети и подростки из семейных, родственных, квартирных контактов с БК+	социальные**	Н, 3 мес.	— —	— —
3.	Инфицированные туберкулезом дети и подростки из семейных, родственных, квартирных контактов с БК+	гиперергическая туберкулиновая проба	НР, НЗ, НЕ, 3–6 мес.	через 3 мес.	— —
4.	Инфицированные туберкулезом дети и подростки из семейных, родственных, квартирных контактов с БК+	ЛУ МБТ у источника	НР, НЗ, НЕ*, 3–6 мес.	через 3 мес.	— —
5.	Инфицированные туберкулезом дети и подростки из семейных, родственных, квартирных контактов с БК+	МЛУ МБТ у источника	ZE, НЗ, НЕ*, 3–6 мес.	— —	— —

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
6.	Инфицированные туберкулезом и неинфицированные дети и подростки из контакта с БК– или с больными туберкулезом сельскохозяйственными животными	отсутствуют	Н, 3 мес.	через 12 мес.	по показаниям
7.	Неинфицированные из контакта с БК+	— —	— —	после ХП	по показаниям
8.	Дети и подростки, имевшие контакт с БК+ в детских и подростковых учреждениях, соматических стационарах, из «очагов смерти» от недиагностированного туберкулеза	— —	Н, 3 мес.	через 12 мес.	не проводятся
9.	В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (выраж туберкулиновой реакции по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л); инфицирование с нарастанием туберкулиновой чувствительности (увеличение размера папулы на 4–6 мм и более); монотонная туберкулиновая реакция с папулой более 12 мм	отсутствуют	— —	— —	— —
10.	В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции с гиперергической туберкулиновой пробой	отсутствуют	Н, НЗ, HR, 3 мес.	через 3 мес.	HR, HZ, HE, 3 мес. при стойкой гиперергии

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6
11.	С виражом туберкулиновой реакции и при наличии хронической патологии инфекционно-воспалительной природы	отсутствуют	Н, HR, 3 мес., иммунокоррекция	через 12 мес.	при обострении хронического заболевания
12.	Инфицированным при лечении кортикостероидами или цитостатиками, после больших оперативных вмешательств, перенесшим пневмонии или детские инфекции (корь, коклюш и др.)	— —	Н, 3 мес.	— —	не проводятся
13.	ВИЧ-инфицированные дети и подростки (независимо от давности тубинфицирования)	— —	Н, 3 мес.	после ХП	по показаниям
14.	ВИЧ-инфицированные дети и подростки (независимо от давности тубинфицирования)	тубконтакт	HR, HZ, HE*, 3– 6 мес.	через 3 мес.	через 6 месяцев
15.	Ранее инфицированные при гиперергической чувствительности к туберкулину	отсутствуют	Н, 3 мес.	— —	HR, HZ, HE 3 мес. при стойкой гиперергии

*выбор второго препарата с учетом лекарственной чувствительности МБТ у источника, в том числе с использованием резервных ПТП

**при наличии социальных факторов риска ХП любой категории детей и подростков проводится в санаторных учреждениях, где режим ХП будет определен индивидуально

Примечание: этамбутол не назначается детям до трехлетнего возраста. При его использовании в схеме ХП ежемесячно проводится консультация окулиста.

Использование других лекарственных средств при проведении химиопрофилактики у детей

При проведении ХП крайне редко могут возникнуть побочные реакции на ПТП в виде эозинофилии, аллергических дерматитов, диспепсических расстройств, парестезий, головокружений и др. При появлении вышеназванных симптомов ПТП отменяется на 3–5 дней, после чего начинают прием с $\frac{1}{2}$ дозы, на которую была побочная реакция.

С целью предупреждения фармакотоксичных эффектов химиопрепаратов назначаются поливитамины (обязательно группа В и С) в течение всего курса ХП и гепатопротекторы (по показаниям). При наличии у детей аллергических заболеваний превентивное лечение проводится на фоне курсов гипосенсибилизирующей терапии.

В случае развития анафилактического шока или других системных проявлений лекарственной аллергии препарат немедленно отменяют и проводят неотложные мероприятия по общепринятой схеме.

У детей из различных групп риска по развитию туберкулеза является снижение количественных и функциональных характеристик Т-клеточного звена иммунитета. Для них характерно снижение уровня основного показателя местной иммунной защиты — секреторного иммуноглобулина А. Включение в схему ХП туберкулеза иммуномодулирующих средств приводит к улучшению основных показателей неспецифической резистентности, уменьшению содержания противотуберкулезных антител в сыворотке крови, а также к более выраженному снижению туберкулиновой чувствительности в процессе лечения.

Детям и подросткам с клиническими симптомами несостоятельности иммунной системы показан курс иммунокорректирующей терапии в условиях санаторно-оздоровительных учреждений. При отсутствии иммунологических исследований крови в качестве таких препаратов могут быть использованы натрия нуклеинат, ликопид, трофосан-4, адаптогены растительного происхождения и др.

У детей, имеющих множественные факторы риска развития туберкулеза, выявлено нарушение функционального состояния ан-

тиоксидантной системы: повышение уровня основных показателей липоперекисного гомеостаза и значительное снижение содержания в крови витаминов, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток. С целью устранения этого дисбаланса показано назначение антиоксидантных комплексов (веторон, антиоксикапс, аевит, триовит и др.).

С целью профилактики дисбактериоза и при наличии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта на фоне ХП двумя ПТП рекомендуются курсы лечения эубиотиками (бактисубтил, линекс, диалакт, биофлор, энтерол и др.).

Организация химиопрофилактики

1. Основным условием эффективного проведения ХП является контроль за приемом ПТП. Дети и подростки из контакта и других групп риска направляются в туберкулезные санатории, санаторные сады, лесные школы, где ХП будет проведена медицинским персоналом.

2. Перед назначением ХП все дети и подростки из групп риска подлежат клинико-рентгенологическому обследованию в условиях противотуберкулезного диспансера с целью исключения активного туберкулеза.

3. ХП назначается и контролируется врачами противотуберкулезных диспансеров, кабинетов, отделений.

4. Проведение других профилактических прививок во время ХП противопоказано.

5. Тубинфицированным детям и подросткам ХП проводится в туберкулезных санаториях или санаторных учреждениях (санаторный сад, лесная школа).

6. Контролируемым методом может считаться прием препарата в присутствии средних медицинских работников здравпунктов, ФАПов, детских садов, школ, ПТУ и техникумов.

7. В ряде случаев прием препарата осуществляется на дому под контролем родственников. Для лиц, принимающих изониазид на дому, последний выдается на 7–10 дней. Прием ПТП контролируется анализом мочи на наличие ГИНК.

8. Детям и подросткам с высоким риском развития побочных действий туберкулостатиков рекомендуется использовать ме-

тод контролируемой интермиттирующей ХП: изониазид в дозе 10 мг/кг/сут через день.

9. Контакт с больным туберкулезом и наличие дополнительных эпидемиологических и социальных факторов риска (лекарственная устойчивость МБТ у источника инфекции, алкоголизм и наркомания в семье, пребывание в ИТУ, наличие в семье нескольких больных или случаи смерти от туберкулеза, миграционный анамнез, многодетные и малообеспеченные семьи) являются наиболее опасными условиями, способствующими развитию туберкулеза у ребенка. Превентивная терапия таким детям и подросткам должна проводиться в санаторных условиях двумя препаратами с учетом данных об устойчивости МБТ у бактериовыделителя.

10. При назначении ХП необходимо сообщить родителям о целях проводимого мероприятия и разъяснить значение регулярного приема ПТП.

11. Для оценки переносимости ХП через 1, 2 и 3 мес., затем через 12 мес. назначают общий анализ крови, мочи, повторные осмотры у фтизиатра. Контроль за эффективностью ХП осуществляется по клинико-лабораторным показателям и туберкулиновой пробе. Дальнейшее нарастание чувствительности к туберкулину, появление симптомов интоксикации и изменений в лабораторных анализах требуют более тщательного обследования ребенка в условиях противотуберкулезных учреждений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ

Противопоказаниями для назначения ХП являются:

1. Декомпенсированные врожденные или приобретенные пороки сердца.
2. Эпилепсия.
3. Органические заболевания центральной или периферической нервной системы.
4. Заболевания печени и почек нетуберкулезной этиологии с нарушением их функций.
5. Беременность.