



Клинические рекомендации

Туберкулез у детей

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **A15-A19**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Дети**

Год окончания действия: **2022**

ID: **507**

Разработчик клинической рекомендации

- **Российское Общество Фтизиатров**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

- туберкулез
- органы дыхания
- дети, диагностика
- лечение
- реабилитация
- профилактика
- диспансерное наблюдение.

Список сокращений

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТР	аллерген туберкулезный рекомбинантный
БАС	бронхоальвеолярный смыв
БЛ	бактериологическая лаборатория
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВЛУ	внутригрудные лимфатические узлы
ВК	врачебная комиссия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИПП	искусственный пневмоперитонеум
КББ	клапанная бронхоблокация
КУМ	кислотоустойчивые микроорганизмы
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулеза
МБТК	микобактерии туберкулезного комплекса
МГМ	молекулярно-генетические методы
МКБ 10	международная классификация болезней 10 пересмотра
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НТМБ	нетуберкулезные микобактерии
ОГК	органы грудной клетки
ПТП	противотуберкулезный препарат
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РХТ	режим химиотерапии
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
ТЛЧ	тест лекарственной чувствительности
T-SPOT.TB	иммунологический тест на туберкулезную инфекцию, основанный на высвобождении Т-лимфоцитами гамма-интерферона
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ШЛУ-ТБ	туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ
ЭК	эндобронхиальный клапан

Термины и определения

Лекарственная устойчивость (ЛУ) - резистентность микобактерий туберкулеза (МБТ) к любому (ым) противотуберкулезному(ым) и антибактериальному препарату(ам).

Лекарственная чувствительность (ЛЧ) микобактерий туберкулеза – восприимчивость микроорганизмов к содержанию в питательной среде лекарственных препаратов.

M.tuberculosiscomplex (МБТК) - группа микроорганизмов рода *Mycobacteriumtuberculosiscomplex*, вызывающих специфические туберкулезные поражения органов и тканей.

Монорезистентность – устойчивость микобактерии туберкулеза только к одному противотуберкулезному препарату.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)– устойчивость МБТ к сочетанию изониазида** и рифампицина** или рифампицину** независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Пациент с рецидивом туберкулеза - пациент, у которого предыдущий курс химиотерапии туберкулеза был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод заболевания.

Впервые выявленный пациент с туберкулезом («новый случай») – пациент с туберкулезом, который ранее не принимал противотуберкулезные препараты в виде курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 месяца.

Полирезистентность – это устойчивость к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, за исключением сочетания изониазида** и рифампицина**.

Пред-широкая лекарственная устойчивость – устойчивость микобактерии туберкулеза к изониазиду** и рифампицину** в сочетании с устойчивостью к препаратам группы фторхинолонов или амидогликозидов/полимиксинов (канамицин** и/или #амикацин** и/или #капреомицин**) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Режим химиотерапии (РХТ) – это комбинация противотуберкулезных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения.

Тяжесть заболевания- у пациентов старше 14 лет обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки либо положительными результатами исследования на выделение микобактерий туберкулеза. У детей в возрасте до 14 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада или помимо увеличенных внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) поражения легких, либо внелегочными формами заболевания. При определении тяжести заболевания у детей также может учитываться наличие выраженных симптомов интоксикации или выраженной иммуносупрессии, либо положительных результатов бактериологических исследований на туберкулез.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – устойчивость микобактерии туберкулеза к изониазиду**, рифампицину**, препаратам группы фторхинолонов и амидогликозидов/полимиксинов (канамицину** и/или #амикацину** и/или #капреомицину**) одновременно, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

«Виразж» туберкулиновых реакций – конверсия отрицательных реакций на внутрикожное введение туберкулина в положительную, не связанную с вакцинацией против туберкулеза, или нарастание реакции на фоне поствакцинальной аллергии (ПВА) в течение года на 6 мм и более.

Иммунодиагностика – совокупность диагностических тестов, позволяющих обнаружить реакцию иммунной системы на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме человека.

Поствакцинальная аллергия – положительные реакции на внутрикожное введение туберкулина, связанные с вакцинацией против туберкулеза.

Различные проявления туберкулезной инфекции – все возможные состояния организма, обусловленные наличием в организме человека МБТ.

Факторы риска заболевания туберкулезом – совокупность признаков и данных анамнеза, повышающих риск развития локального туберкулеза.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Туберкулез – это инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*–МБТК), при котором могут быть поражены любые органы и ткани человеческого тела (кроме волос и ногтей).

Кроме того, туберкулез входит в перечень социально значимых заболеваний и состояний, представляющих опасность для окружающих [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МБТК включает *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* и ее вариант БЦЖ (бацилла Кальметта-Герена), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*. Эта группа микобактерий отличается выраженным генетическим сходством. Большинство случаев заболевания туберкулезом (до 95%) вызываются *Mycobacterium tuberculosis* [1].

Основными биохимическими компонентами микобактерий туберкулеза (МБТ) являются белки (туберкулопротеиды), которые индуцируют специфическую тканевую воспалительную реакцию с образованием гранулемы. МБТ устойчивы к кислотам (кислотоустойчивые), щелочам и спиртам, что дает возможность микобактерии длительное время сохранять свои патогенные свойства во внешней среде.

Важным свойством изменчивости МБТ является формирование устойчивости к противотуберкулезным препаратам, которая закрепляется генетически, что создало серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире - распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Важным свойством изменчивости МБТ является формирование устойчивости к противотуберкулезным препаратам, которая закрепляется генетически, что создало серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире - распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Естественный резервуар туберкулезной микобактерии – человек, домашние и дикие животные, птицы. Основным механизмом передачи инфекции является аэрогенный (воздушно-капельный). Для инфицирования и заболевания туберкулезом имеют значение массивность инфекции, продолжительность контакта с больным туберкулезом и состояние иммунной системы восприимчивого организма.

Инфицирование – это инфекционный процесс, при котором отсутствуют клинические проявления болезни при наличии жизнеспособных микобактерий в организме (латентная туберкулезная инфекция).

При наличии факторов риска внешних и внутренних, приводящих к снижению общей резистентности организма, развивается заболевание туберкулезом, которое идентифицируется появлением клинико-рентгенологических и микробиологических признаков патологии. Болезнь, как правило, локализуется в легких, однако в процесс могут вовлекаться и другие органы. Туберкулезу свойственно многообразие клинических и патоморфологических проявлений [1,2].

В развитии болезни различают два периода: первичный и вторичный. Первичный туберкулез характеризуется феноменом заражения (первичного инфицирования); с точки зрения патогенеза – развитием генерализации и гиперсенсibilизации туберкулезного процесса, поражением лимфатической системы, частым появлением внелегочных форм заболевания.

Вторичный процесс возникает в результате эндогенной реактивации очагов туберкулезной инфекции на фоне ослабления иммунитета или в результате повторного проникновения МБТ в организм из внешней среды - экзогенной суперинфекции.

Патоморфологически воспалительный процесс характеризуется формированием туберкулезной гранулемы (бугорка): эпителиоидно-клеточные бугорки с многоядерными клетками Лангханса и некротическими участками (казеоз) являются специфичными для туберкулеза [3].

Для детей характерны признаки первичного туберкулезного поражения. В структуре клинических форм заболевания преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – около 75-80%, и первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – около 10-15% [1,2].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость детей – важная характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу в целом.

По оценочным данным ВОЗ в 2017г. заболели туберкулезом 10,0 млн. человек (9,0-11,1 млн.): из них 1,0 млн. детей (0-14 лет); умерли -1,6 млн., из них детей (0-14 лет) - 233 000, среди которых 80% - дети до 5 лет, 17% (39 000) – с ВИЧ-инфекцией [4].

В настоящее время в РФ отмечается стойкая положительная динамика эпидемической ситуации по туберкулезу у детей. В течение последних пяти лет отмечается снижение заболеваемости туберкулезом с 16,4 до 9,6 на 100 000 (в 2017г) детей 0–14 лет. Доля детей 0–14 лет в структуре заболеваемости туберкулезом сохраняется примерно на одном уровне: 2005 г. – 3,0%; 2010 г. – 3,0%; 2017 г. – 3,5 %. Заболеваемость детей 15–17 лет вдвое превышает заболеваемость детей 0–14 лет, однако существенно ниже заболеваемости взрослых (21,2 на 100000 подросткового населения). Доля больных с бактериовыделением среди детей нарастает в возрастных группах: 5–6 лет (3,0%), 7–14 лет (8,4%), 15–17 лет (25,8%). Распространенность туберкулеза среди детей и подростков в возрасте от 0–17 лет, начиная с 2009 года, ежегодно снижалась, и составила в 2017 г. 14,1 на 100 тыс. детей 0–17 лет. Показатель смертности детей 0–14 лет от туберкулеза составил в 2017 г. 0,03, а 15-17 лет – 0,1 на 100 000 детей соответствующего возраста. Увеличивается доля лекарственной устойчивости МБТ среди бактериовыделителей; растет доля детей с туберкулезом в сочетании с ВИЧ, причем среди детей 0–14 лет она выше, чем среди детей 15–17 лет (3,6 и 0,7%) [5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Блок «Туберкулез» (A15-A19) включен в класс I [«Некоторые инфекционные и паразитарные болезни»](#) (A00-B99).

A15-A16 Туберкулез органов дыхания:

A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A16 Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически.

A 17 Туберкулез нервной системы.

A 18 Туберкулез других органов.

A19 Милиарный туберкулез.

Основные коды, применяемые для шифрования болезни у детей:

A15,7; A16.7 Первичный туберкулез органов дыхания;

A16.3 - [Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении](#);

A16.5 - [Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении](#);

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация туберкулеза в целом соответствует МКБ-10. В основу классификации туберкулеза, используемой в Российской Федерации, положены несколько принципов. Это клинико-рентгенологические и патоморфологические особенности туберкулезного процесса (в том числе локализация и распространенность), его течение (фазы) и наличие бактериовыделения [1].

Современная отечественная классификация туберкулеза принята на VII Российском съезде фтизиатров и закреплена приказом МЗ РФ от 20 марта 2003 г. № 109: «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Классификация состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характеристика туберкулезного процесса, осложнения туберкулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза [2].

Основные клинические формы туберкулеза органов дыхания у детей:

- Первичный туберкулезный комплекс;
- Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Могут встречаться другие клинические формы туберкулеза органов дыхания у детей:

- Милиарный и Диссеминированный туберкулез легких;
- Очаговый и Инфильтративный туберкулез легких (у детей старшего возраста – с 12 лет);
- Казеозная пневмония;
- Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема);
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей;
- Туберкулез периферических лимфатических узлов;
- Туберкулез костной системы;
- Туберкулез мочевыводящей системы;
- Туберкулезный менингит.

Характеристика туберкулезного процесса дается по локализации процесса, по клинико-рентгенологическим признакам и по наличию или отсутствию в диагностическом материале, полученном от пациента, МБТ.

Локализация и распространенность: в легких по долям, сегментам, а в других органах по локализации поражения.

Фаза:

- а) инфильтрации, распада, обсеменения;
- б) рассасывания, уплотнения, рубцевания, обызвествления.

Бактериовыделение:

- а) с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ+);
- б) без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ-).

Осложнения туберкулеза: кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, бронхо-легочное поражение, амилоидоз, свищи и др.

Остаточные изменения после излеченного туберкулеза органов дыхания: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, цирроз.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина течения туберкулеза у детей во многом отличается от таковой у взрослых. У детей наблюдаются в основном первичные формы туберкулеза, которые протекают достаточно благоприятно без выраженной клинической симптоматики, а чаще бессимптомно. Выявляется туберкулез у детей преимущественно профилактически по иммунодиагностическим пробам [6].

Клинические проявления туберкулеза у детей характеризуются отсутствием патогномоничных симптомов и выраженным полиморфизмом [2, 7].

Часто у детей не бывает локальных симптомов заболевания, а начальные проявления выражаются в симптомах интоксикации (функциональные расстройства различных органов и систем):

- общая слабость и плохое самочувствие;
- субфебрильная непостоянная температура в течение длительного промежутка времени;
- снижение аппетита, потеря веса или отсутствие прибавки веса;
- нарушение работы вегетативной нервной системы в виде усиленного потоотделения, учащенного сердцебиения, резкой смены настроения.

При первичном туберкулезе возможны параспецифические (токсико-аллергические) проявления, обусловленные особой реакцией иммунокомпетентной системы в ответ на туберкулезную инфекцию. При этом нарушается функция органов, что проявляется различной клинической картиной («маски туберкулеза»):

- узловатая эритема на кожных покровах, чаще в области голеней;
- увеличение периферических лимфатических узлов (микрополиадения);
- блефарит, фликтенулезный кератоконъюнктивит;
- синовиты, чаще коленных суставов.

Наиболее выраженные клинические симптомы появляются при распространенных и осложненных формах первичного туберкулеза: упорный кашель, лихорадка, одышка, боль в грудной клетке, реже кровохарканье. В таких случаях приходится дифференцировать туберкулез с неспецифическими воспалительными процессами, как правило-острой пневмонией.

[1] *Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. N 715 (ред. от 13.07.2012) об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих*

[2] *Приказ Минздрава России от № 109 от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации», приложение № 2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза»*

2. Диагностика

Диагноз «Туберкулез» считается верифицированным, если у пациента, наряду с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками туберкулеза, идентифицированы МБТ любым микробиологическим и молекулярно-генетическим методом (этиологическая верификация) и/или получены результаты гистологического исследования, указывающие на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе (морфологическая верификация).

Диагноз туберкулеза считается установленным, если у пациента имеются клинико-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствует бактериовыделение и гистологическое подтверждение диагноза.

Диагноз "Туберкулез" подтверждается комиссией врачей противотуберкулезной медицинской организации, которая принимает решение о необходимости диспансерного наблюдения, в том числе госпитализации, наблюдения и лечения пациента с туберкулезом.

Критерии установления диагноза:

На основании данных:

1. анамнестических: длительность симптомов интоксикации и респираторных жалоб, эпизоды кровохарканья, отсутствие эффекта от проведения неспецифического лечения, контакт с пациентом с туберкулезом;
2. иммунодиагностических тестов (положительные кожные и/или *in vitro*);
3. лабораторных: в анализе крови умеренные воспалительные изменения, лимфоцитоз;
4. рентгенологических: увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), наличие очаговых, инфильтративных, полостных образований в легочной ткани;
5. микробиологических (этиологическая диагностика)
6. иных (инструментальные методы исследования, морфологические)

Клинические симптомы туберкулеза органов дыхания разнообразны, но специфических (патогномоничных) признаков заболевания не имеет. В связи с этим, подход к диагностике туберкулеза должен быть комплексным.

2.1. Жалобы и анамнез:

- Детям с подозрением на туберкулез органов дыхания **рекомендуется** подробно выяснить все имеющиеся жалобы с целью проведения диагностического минимума обследования для исключения или установления диагноза туберкулеза [1, 2, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: клинические проявления туберкулеза органов дыхания чаще всего наблюдаются в виде респираторных жалоб и симптомов интоксикации различной степени выраженности.

К жалобам (симптомам), подозрительным на туберкулез, относят:

1. Наличие синдрома интоксикации: длительная (более 3-х недель) лихорадка, чаще субфебрильная, нарастающая к вечеру, относительно хорошо переносимая пациентом, иногда непостоянная; общая немотивированная слабость; потливость, преимущественно ночная; потеря аппетита и снижение массы тела.
2. Респираторная симптоматика: кашель (длительностью более 2 недель) сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты без запаха; редко кровохарканье; боль в грудной клетке; одышка (при распространенных и осложненных процессах).

Все указанные симптомы могут быть связаны с другими заболеваниями. При наличии этих жалоб необходимо тщательно собрать анамнез жизни и заболевания

- При сборе анамнеза детям с симптомами, подозрительными на туберкулез, **рекомендуется** выяснить наличие контакта пациента с туберкулезом (родственники, соседи, друзья); уточнить социальный статус семьи, таким образом выявить очаг инфекции или предположить возможность контакта и заражения ребенка МБТ [8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: дети, особенно раннего возраста, как правило, заболевают туберкулезом, находясь в контакте с пациентом с туберкулезом взрослыми или подростками. Заболеваемость туберкулезом детей из очагов инфекции в несколько раз выше, чем в общей популяции.

- **Рекомендуется** детям с подозрением на туберкулез при выявлении контакта пациента с туберкулезом взрослым собрать информацию о бактериовыделении и спектре лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя у предполагаемого источника заражения МБТ ребенка с целью адекватного выбора режима химиотерапии при подтверждении диагноза туберкулеза [8, 9, 10, 11]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Доля детей с бактериовыделением составляет 5-6% от пациентов с туберкулезом в возрасте 0-14 лет [5]. При этом спектр лекарственной устойчивости МБТ у предполагаемого источника более, чем в 75% - 80% случаев совпадает со спектром ЛУ у заболевшего из очага ребенка [9,10], что необходимо учитывать при назначении режима химиотерапии (РХТ)[1].

2.2. Физикальное обследование

- На этапе установления диагноза **рекомендуется** детям с подозрением на туберкулез провести физикальное обследование с целью выявления признаков туберкулезной интоксикации [1, 2, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В целом при туберкулезе состояние детей остается удовлетворительным. При туберкулезе органов дыхания часто отмечается скудность физикальных проявлений поражения легких: нередко перкуторные и аускультативные патологические признаки могут вообще отсутствовать. Однако при распространенных и осложненных процессах возможно снижение тургора кожи и подкожной клетчатки, наличие параспецифических реакций; отмечается бледность кожных покровов и синева под глазами; ослабление перкуторного легочного звука, при аускультации наличие сухих или влажных хрипов (при деструкции легочной ткани, поражении бронхов).

2.3.Лабораторная диагностика

- **Рекомендуется** детям с подозрением на туберкулез на этапе установления диагноза провести клинический лабораторный минимум исследования: общий (клинический) анализ крови, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ), общий (клинический) анализ мочи для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: чаще всего, в общем (клиническом) анализе крови и общем (клиническом) анализе мочи изменений не наблюдается. При наличии симптомов интоксикации в общем (клиническом) анализе крови могут быть умеренные воспалительные проявления в виде снижения уровня гемоглобина, повышения уровня лейкоцитов снижения уровня лимфоцитов. В общем (клиническом) анализе мочи может определяться повышение уровня общего белка, повышенное содержание уровня лейкоцитов и эритроцитов, что является основанием для дополнительного обследования с целью исключения туберкулеза мочеполовой системы. С целью контроля в дальнейшем переносимости химиотерапии необходимо определить исходный уровень общего билирубин, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови.

- Пациентам с подозрением на туберкулез **рекомендуется** проведение как минимум двукратного микробиологического (культурального) исследования мокроты на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) или иного диагностического материала: Микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*); Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной

жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) с интервалом в 2-3 дня, а при подозрении на туберкулез внелочных локализаций - отделяемого свищей, мочи, синовиальной, асцитической жидкостей, биопсийного материала, пунктатов и др. с применением комплекса микробиологических и молекулярно-биологических методов для подтверждения диагноза туберкулеза [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Этиологическая диагностика туберкулеза является основой диагностических мероприятий при туберкулезе органов дыхания. Приоритетным является подтверждение/исключение наличия микобактерий в диагностическом материале методами с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одной пробы диагностического материала.

У детей при туберкулезе органов дыхания доступным диагностическим материалом является мокрота. При отсутствии мокроты или невозможности собрать мокроту (возраст ребенка), могут исследоваться другие виды диагностических материалов (промывные воды бронхов, аспирационный материал, браш-биоптат, биоптат, экссудат, у детей младшего возраста – промывные воды желудка, смыв с ротоглотки и др.)

Одним из безопасных и эффективных способов получения биологического материала у детей всех возрастных групп является индукция отделения мокроты (раздражающие ингаляции). Для проведения этой процедуры необходимо специальное оборудование и подготовленный персонал [9].

У детей младшего возраста (до 3-х лет) вследствие невозможности собрать мокроту при откашливании и индукции, исследуют промывные воды желудка. Поскольку эта методика связана со значительными неудобствами для пациента, а частота положительных результатов при микроскопии низкая, то эту процедуру следует применять только при наличии осложненного течения туберкулеза и подозрении на ЛУ МБТ [9].

- При наличии мокроты (другого диагностического материала) **рекомендуется** в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать (не менее двух исследований из разных порций) микроскопическое исследование мокроты (бронхоальвеолярной жидкости, мочи, плевральной жидкости, кала, гнойного отделяемого, раневого отделяемого, синовиальной жидкости, перикардальной жидкости, соскоба из полости матки, менструальной крови, отделяемого женских половых органов, секрета простаты или эякулята, спинномозговой жидкости, отделяемого конъюнктивы) на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [12-14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Этот метод является рутинным, дешевым и может быть выполнен в любой медицинской организации. Метод позволяет в случае обнаружения МБТ быстро (в течение 1-2 дней) провести дифференциальную диагностику туберкулеза и неспецифического воспалительного заболевания в условиях общей лечебной сети и выявлять наиболее эпидемически опасных пациентов с ТБ. В противотуберкулезных учреждениях методы микроскопии в обязательном порядке включают во все схемы обследования пациентов в связи с необходимостью верификации диагноза. Кроме того, эти методы позволяют оценивать массивность бактериовыделения, а также динамику прекращения бактериовыделения, т.к. микроскопические исследования проводятся на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля эффективности химиотерапии [15].

- **Рекомендуется** у детей с подозрением на туберкулез при наличии мокроты или другого диагностического материала (бронхоальвеолярной жидкости, мочи, плевральной жидкости, кала, гнойного отделяемого, раневого отделяемого, синовиальной жидкости, перикардальной жидкости, спинномозговой жидкости, отделяемого конъюнктивы) проводить определение ДНК микобактерии туберкулеза методом ПЦР с определением мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) как минимум к рифампицину** [16, 17, 18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: основное преимущество МГМ в том, что они являются «быстрыми» и высокочувствительными, позволяющими получить результаты в короткие (1-2 дня) сроки, в

отличие от культуральных исследований (10-90 дней), а также имеют высокую диагностическую точность (чувствительность - 75%, тогда как микроскопический метод - 50%)[19]. Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале делается на основании обнаружения ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) МБТ, однако по ДНК нельзя судить о статусе бактериовыделения. Важным достоинством МГМ является быстрое и достоверное выявление у пациентов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ, особенно при высоком уровне распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции [20].

Использование МГМ для определения ЛУ является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает необходимости применения традиционных культуральных методов исследования лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ.

- **Рекомендуется** для верификации диагноза туберкулеза параллельно с микроскопией и МГМ в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать микробиологическое (культуральное) исследование мокроты (бронхоальвеолярной жидкости, мочи, плевральной жидкости, кала, гнойного отделяемого, раневого отделяемого, синовиальной жидкости, перикардиальной жидкости, соскоба из полости матки, менструальной крови, отделяемого женских половых органов, секрета простаты или эякулята, спинномозговой жидкости, отделяемого конъюнктивы) на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) с последующей идентификацией МБТ и определением чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) к противотуберкулезным препаратам [19, 21-24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Использование МГМ для определения ЛУ является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает необходимость применения традиционных культуральных методов исследования ЛЧ МБТ.

Исследование биоматериала проводится комплексно различными методами. 1-й образец: микроскопия из осадка, посев на 1 пробирку с жидкой питательной средой (для культивирования в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов) и параллельно на 1 пробирку с плотной питательной средой, молекулярно-генетическое исследование для обнаружения ДНК МБТ и мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ; 2-й образец: люминесцентная микроскопия из осадка, посев на 1 пробирку с жидкой средой и на 1 пробирку с плотной средой, МГМ-исследование для обнаружения ДНК МБТ.

Культуральный (микробиологический) метод определения лекарственной чувствительности МБТ позволяет определить чувствительность к широкому спектру противотуберкулезных препаратов (ППП) и назначить индивидуализированную схему лечения в соответствии с полученными результатами. Согласно рекомендациям ВОЗ, для определения ЛЧ МБТ рекомендованы несколько культуральных методов:

- модифицированный метод пропорций на жидкой питательной среде в системе с автоматическим учетом роста МБТ для препаратов 1-го ряда (стрептомицин**, изониазиду**, рифампицину**, этамбутол**, пиразинамид**) и 2-го ряда (#офлоксацин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**, #капреомицин**, #амикацин**, канамицин**, аminosалициловая кислота**, #линезолид**);

- метод пропорций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов 1-го ряда (стрептомицин**, изониазиду**, рифампицину**, этамбутол**) и препаратов 2-го ряда (офлоксацин**, этионамид**, протионамид**, #капреомицин**, канамицин**, аminosалициловая кислота**, циклосерин**);

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов 1-го ряда (стрептомицину**, изониазиду**, рифампицину**, этамбутолу**).

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза может быть выявление МБТ хотя бы в одном образце. Тем не менее однократное выявление ДНКМБТ без подтверждения микроскопическим или культуральным методами требует осторожной интерпретации положительного результата и согласования с клинико-анамнестическими данными [13, 25-32].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Этиологическая диагностика туберкулеза (верификация диагноза) возможна у ограниченного контингента детей из-за особенностей клинических форм туберкулеза и отсутствия бактериовыделения.

- Всем детям с подозрением на туберкулез по клиническим признакам или иммунодиагностическим тестам (положительные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или альтернативными тестами (см.ниже) **рекомендуется** проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ) [8, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

а) рентгенография органов грудной клетки (ОГК) остается практически основным инструментом для диагностики легочного туберкулеза у детей, особенно при отсутствии бактериовыделения. На обзорной рентгенограмме можно обнаружить следующие признаки туберкулеза: увеличение прикорневых лимфатических узлов (широкий, малоструктурный, без четких контуров корень), очаги и участки инфильтрации в легочной ткани, каверны (обычно возникают у детей старшего возраста), тени плеврального или перикардального выпота;

б) мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки является приоритетным методом для подтверждения или исключения туберкулеза у детей, поскольку обладает большой информативностью в сравнении с обзорной рентгенограммой [9, 33].

Компьютерная томография органов грудной клетки проводится всем пациентам с положительными результатами на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или альтернативных проб, с симптомами, подозрительными на туберкулез независимо от результатов иммунологических тестов; изменениями на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки, лихорадящим с пациентом с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией.

МСКТ с контрастным усилением обладает высокой информативностью при выявлении «малых» форм туберкулеза (небольших внутригрудных лимфатических узлов). Решение о проведении внутривенного контрастирования принимает врач-рентгенолог, обосновывая это решение в протоколе исследования.

При положительных результатах иммунодиагностических проб МСКТ можно проводить без предварительного выполнения обзорной рентгенограммы.

- Детям с туберкулезом органов дыхания при подозрении на поражение бронхов **рекомендуется** проведение бронхоскопии (трахеобронхоскопии, видеотрахеобронхоскопии) с забором бронхоальвеолярной жидкости для проведения микробиологического (культурального) исследования бронхоальвеолярной жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [1, 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: бронхоскопия (трахеобронхоскопия, видеотрахеобронхоскопия) детям проводится в случаях:

- наличия клинических симптомов поражения трахеи и бронхов (навязчивый сухой кашель, битональный кашель;
- наличия рентгенологических признаков поражения бронхов и нарушения бронхиальной проводимости (гиповентиляция или ателектаз легочной ткани, бронхолегочное поражение, очаги бронхогенного происхождения);
- неясный источник бактериовыделения;
- дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

Бронхоскопия позволяет визуально оценить состояние трахеи и бронхов, выявить патологические изменения, провести прицельную биопсию измененной слизистой для морфологического подтверждения диагноза; при отсутствии мокроты взять смыв с бронхов для цитологического и микробиологического (культурального) исследования на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*). Эндоскопический осмотр трахеи и бронхов у пациентов младшего и среднего возраста проводится в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения врача-анестезиолога. У детей старшего

возраста и подростков, при не тяжелом общем состоянии, трахеобронхоскопию рекомендуют проводить с использованием местной анестезии.

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов грудной полости детям с жалобами на боли в грудной клетке для выявления выпота (экссудата) в плевральную и перикардальную полости, что в некоторых случаях может иметь значение для диагностики и тактики лечения [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1. Иммунодиагностика

*Иммунодиагностика (специфические диагностические тесты с применением антигенов микобактерий туберкулеза) проводится с целью выявления сенсбилизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза и является приоритетным методом выявления туберкулезной инфекции у детей. Основные иммунодиагностические препараты: аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (очищенный туберкулин), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (проба Манту с 2ТЕ) [2]; аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении** (белок CFP-10-ESAT-6 0,2 мкг). В настоящее время проба Манту с 2ТЕ применяется для отбора лиц на ревакцинацию БЦЖ и выявления периода первичного инфицирования у детей в возрасте до 7 лет включительно, с 8 до 14 лет включительно проводится проба с АТР с целью скрининга туберкулеза[2].*

С целью формирования групп высокого риска развития туберкулеза и диагностики заболевания применимо АТР [33-35] либо альтернативные тесты in vitro-IGRA-тесты [36].

- **Рекомендуется** детям с подозрением на туберкулез включение внутрикожной пробы с АТР и/или альтернативных тестов in vitro в комплексное клиничко-лабораторное и рентгенологическое обследование пациента для верификации диагноза [11, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Положительный результат проб с АТР и/или in vitro свидетельствует в пользу активно метаболизирующей популяции МБТ (размножающихся), что требует более тщательного обследования в плане исключения локальной формы туберкулеза, в частности, выполнение МСКТ органов грудной клетки [35].

Необходимо учитывать, что иммунологические диагностические тесты у детей с ВИЧ-инфекцией при количестве CD4-лимфоцитов менее 350-200 клеток/мкл не могут быть информативным методом диагностики туберкулеза, поскольку практически в 90-95% случаев дают отрицательный результат при установленном диагнозе туберкулеза [37, 38].

2.5.2. Дополнительные исследования

- В редких случаях детям с отрицательными иммунодиагностическими пробами, отсутствием бактериовыделения, рентгенологически с патологическими образованиями грудной полости, которые не удается диагностировать комплексным обследованием пациента, **рекомендуется** проведение биопсии (биопсия трахеи, бронхов, легких при бронхоскопии, трансторакальная биопсия легкого, открытая биопсия легкого, биопсия плевры, биопсия средостения) и последующего проведения патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов, легкого (в т.ч., с применением иммуногистохимических методов) с целью морфологической верификации диагноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Морфологическая верификация диагноза рекомендована в случае дифференциальной диагностики туберкулеза и пролиферативных процессов в лимфатических узлах средостения или легочной ткани.

- Детям с жалобами на снижение слуха и перенесенном отите в анамнезе перед включением в схему химиотерапии инъекционных препаратов **рекомендуется** осмотр врача-оториноларинголога с проведением тональной и/или речевой аудиометрии с целью возможности или невозможности их назначения [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: аудиометрия показана всем пациентам с нарушением слуха и заболеваниями органов слуха для решения вопроса возможности включения в схему химиотерапии (ХТ) аминогликозидов (#амикацин**, канамицин**) и полипептидов (#капреомицин**), так как эти препараты могут вызывать снижение слуха (инструкция к препаратам). При выявлении патологических состояний инъекционные препараты не включают в схему ХТ.

- Перед включением в схему ХТ этамбутола** детям **рекомендуется** осмотр врача-офтальмолога с целью исключения патологии со стороны глаз и отсутствия противопоказаний для его назначения [8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Заболевания глаз со снижением остроты зрения являются противопоказанием для назначения противотуберкулезного препарата этамбутола** (инструкция к препарату).

- В процессе лечения детям с туберкулезом органов дыхания **рекомендуется** с целью мониторинга эффективности и переносимости противотуберкулезных и антибактериальных препаратов выполнять контрольные исследования. Во время химиотерапии, особенно по IV и V режимам, для предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг: клинические анализы крови и мочи в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца (по показаниям чаще); определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения-1 раз в 3 месяца (по показаниям чаще); ЭКГ (интервал QT) ежемесячно при приеме #бедаквилина**, обзорная рентгенограмма органов грудной клетки через 2 месяца от начала лечения и затем каждые 2 месяца при лечении по I, II и III режимам химиотерапии и каждые 3 месяца при лечении по IV и V режимам (МСКТ органов грудной клетки через 6 месяцев лечения, по завершении курса ХТ, по показаниям чаще); КТ органов грудной клетки через,

[11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

[1] Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951.

[2] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. N 124н "Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза"

3. Лечение

Химиотерапия – основной метод лечения туберкулеза, заключающийся в длительном назначении лекарственных средств.

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии [11, 17, 23, 39].

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначают в максимальных терапевтических дозах, соответствующих возрасту и массе тела ребенка (Приложение А3, таблица 14).

Химиотерапия проводится в 2 фазы:

- 1. фаза интенсивной терапии** – направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения размножения микобактерий и предотвращения развития лекарственной устойчивости, уменьшения инфильтративных и деструктивных изменений;
- 2. фаза продолжения лечения** – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей организма.

Лекарственные препараты, применяемые при химиотерапии туберкулеза, подразделяют на:

- 1. противотуберкулезные препараты первого ряда** (основные, препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями): изониазид**, рифампицин**, рифапентин, пирразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**;
- 2. противотуберкулезные препараты второго ряда** (резервные, препараты выбора для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ): канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин** (способ применения, доза препарата и длительность его применения у детей см. в Приложении А3, табл.14), протионамид**, этионамид**, циклосерин**, теризидон**, аминосалициловая кислота**;
- 3. препараты третьего ряда** (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ с дополнительной ЛУ к препаратам группы фторхинолонов и в других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ туберкулеза из пяти эффективных препаратов): #линезолид**, #имипенем + циластатин**, #меропенем**, #амоксициллин** + клавулановая кислота** (способ применения, доза препарата и длительность его применения у детей см. в Приложении А3, табл.14);

Химиотерапию при туберкулезе назначают по пяти режимам (Приложение А3, таблица 13).

Химиотерапия лекарственно-чувствительного туберкулеза проводится по первому (I) и третьему (III) режимам, лекарственно-устойчивого – по второму (II), четвертому (IV) и пятому (V) режимам.

- Назначение I режима химиотерапии для элиминации возбудителя **рекомендуется** детям с туберкулезом при наличии бактериовыделения, подтвержденным любым методом (бактериоскопия, посев на жидкие или твердые среды) с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам [40,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Лечение по I режиму химиотерапии (РХТ) подлежат следующие группы пациентов:

- пациентам с впервые выявленным туберкулезом с бактериовыделением по методу микроскопии или посева до получения результатов теста лекарственной чувствительности возбудителя;
- пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов теста лекарственной чувствительности, если во время предыдущего курса

лечения чувствительность МБТ к изониазиду** и/или рифампицину** была сохранена или не определялась;

- пациентам с внелегочной локализацией процесса без бактериовыделения при отсутствии риска множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ.
- при установленной чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** (по данным теста лекарственной чувствительности от начала настоящего курса химиотерапии или данных молекулярно-генетического метода до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным методом на жидких или плотных питательных средах).
- При установлении лекарственной устойчивости возбудителя, вне зависимости от длительности лечения по I РХТ, **рекомендуется** пациентам смена режима химиотерапии в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента с туберкулезом для достижения элиминации возбудителя [41,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при установленной устойчивости возбудителя к изониазиду** и сохранении чувствительности к рифампицину** - назначают курс лечения по II РХТ (см. далее); при установленной устойчивости возбудителя к рифампицину** и изониазиду** или только к рифампицину**, но сохранении лекарственной чувствительности к любому препарату группы фторхинолонов назначают курс лечения по IV РХТ (см. далее); при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду**, рифампицину**, любому препарату группы фторхинолонов назначают курс лечения по V РХТ (см. далее).

- Назначение II РХТ **рекомендуется** детям с туберкулезом органов дыхания для элиминации возбудителя в случае установленной лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду** и чувствительности к рифампицину**, либо из контакта с пациентом с туберкулезом с устойчивостью МБТ к изониазиду** и чувствительностью к рифампицину** (любыми методами) [41, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Назначение третьего (III) режима химиотерапии для достижения излечения **рекомендуется** детям с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и риска развития МЛУ- ТБ:
 - пациентам с впервые выявленным туберкулезом,
 - пациентам с рецидивами туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения данных теста лекарственной чувствительности, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду** и/или рифампицину** была сохранена или не определялась [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендуется детям с туберкулезом органов дыхания при лечении по III РХТ назначать комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами для достижения излечения [11, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Подробное описание режима и дозировки препаратов представлены в разделе 3.1.3 и в приложениях Б и А3.

- **Рекомендуется** назначение стандартного IV режима химиотерапии для достижения излечения пациентам с туберкулезом органов дыхания с установленной ЛУ возбудителя к рифампицину** и изониазиду** и чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов при неизвестной ЛЧ к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также пациентам с риском МЛУ возбудителя [11, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Подробное описание режима и дозировки препаратов представлены в разделе 3.1.4 и в приложениях А3 и Б. В фазе интенсивной терапии назначают шесть противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов, в фазе продолжения терапии назначают четыре препарата с учетом чувствительности МБТ.

Критериями высокого риска МЛУ ТБ у детей считают:

- заболевшие из достоверного контакта с пациентом с МЛУ МБТ (МЛУ-ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);

- если у предполагаемого источника заражения хронический деструктивный легочный процесс (фиброзно-кавернозный туберкулез), или ранее получивший 2 и более неэффективных курсов химиотерапии без документированных данных по ЛУ МБТ;

- рецидив туберкулеза и в других случаях повторного лечения;

- появление отрицательной клинико-рентгенологической динамики на фоне лечения по первому и третьему режимам химиотерапии при отсутствии бактериовыделения и невозможности определения ЛЧ МБТ.

- **Рекомендуется** назначение индивидуализированного IV РХТ пациентам с туберкулезом органов дыхания с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду** и рифампицину** (HR) и чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов при известных результатах ТЛЧ к препаратам второго (резервного) ряда для достижения элиминации возбудителя [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение стандартного V режима химиотерапии пациентам с туберкулезом органов дыхания, без бактериологического подтверждения при подозрении на ШЛУ ТБ, в т.ч. из достоверного тесного контакта с пациента с туберкулезом с ШЛУ МБТ для достижения элиминации возбудителя [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Схема химиотерапии составляется по результатам определения лекарственной чувствительности микобактерий пациента с туберкулезом с ШЛУ МБТ – источника инфекции. Подробное описание режима и дозировки препаратов представлены в разделе 3.1.5 и приложениях Б и А3.*

- **Рекомендуется** назначение индивидуализированного V режима пациентам с туберкулезом органов дыхания, с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду** и рифампицину** в сочетании с установленной или предполагаемой устойчивостью к офлоксацину** для достижения элиминации возбудителя [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *В интенсивной фазе назначают комбинацию антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов в зависимости от результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента с туберкулезом. Подробное описание режима и дозировки препаратов представлены в разделе 3.1.5 и приложениях Б и А3.*

3.1.1. Первый режим химиотерапии

- **Рекомендуется** лечение детей с туберкулезом органов дыхания по I режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 6 месяцев с назначением четырех противотуберкулезных препаратов первого ряда в фазу интенсивной терапии и двух-трех – в фазу продолжения для достижения излечения [11]. Комментарии по терапии см. в Приложении А3.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Прием препаратов как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным, за исключением применения рифапентина (рифампицин** пролонгированного действия) 3 раза в неделю (см инструкцию к препарату).*

Длительность интенсивной фазы для впервые выявленных пациентов должна быть не менее 60 доз (2 месяца); длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев. Для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» длительность интенсивной фазы - не менее 90 доз (3 месяца).

При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных I режимом, переходят к фазе продолжения химиотерапии, в течение которой пациент с впервые выявленным туберкулезом должен принять не менее 120 доз (4 месяца), пациенты из групп «После прерывания курса

химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 150 (5 месяцев)[1, 8].

Решением ВК фаза интенсивной терапии по I режиму химиотерапии может быть продлена [1, 8]:

- до приема 90 суточных доз или до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя пациентам с впервые выявленным туберкулезом после приема 60 суточных доз;

- до приема 120 или 150 суточных доз в случаях распространенного и осложненного туберкулеза, только при подтверждении чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину** пациентам любой группы после приема 90 суточных доз:

- при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз;

- при отрицательных результатах микроскопических исследований, но при отсутствии положительной или замедленной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 суточных доз.

- **Рекомендуется** по I РХТ в фазу интенсивной терапии для элиминации возбудителя назначать следующую комбинацию противотуберкулезных препаратов для элиминации возбудителя: изониазид**(H), рифампицин**(R), пипразинамид**(Z), этамбутол**(E)/ стрептомицин**(S) – H R/Rb Z E[S] [8, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Широкое распространение устойчивых к стрептомицину штаммов микобактерий [41] предполагает его назначение лишь при сохраненной чувствительности выделенных МБТ у пациента. Рифампицин** можно заменять на рифапентин, особенно в случаях возникновения нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты. Этамбутол** противопоказан детям до 13 лет, макс. суточная доза 1000 мг.

- **Рекомендуется** по I РХТ в фазу интенсивной терапии назначать комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами для достижения излечения [8, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Количество таблеток двухкомпонентных комбинированных препаратов с детскими дозировками: изониазид**+пипразинамид** (применяется у детей от 3х лет в дозе 5-10 мг/кг), максимальная суточная доза у детей массой до 50 кг – 450 мг/сут), изониазид**+этамбутол** рассчитывается по дозе изониазида** - 10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг/сут.; трехкомпонентного препарата: изониазид**+пипразинамид**+рифампицин** и пятикомпонентного - изониазид**+пипразинамид**+рифампицин**+этамбутол**+пиридоксин** по дозировке рифампицина** - 10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг/сут, применяется у детей с 14 лет.

Прием комбинированных препаратов предполагает сокращение количества таблеток и не требует деления (дробления) таблетки.

- **Рекомендуется** по I РХТ в фазу продолжения химиотерапии назначать пациентам для достижения излечения комбинацию из двух противотуберкулезных препаратов: изониазид**, рифампицин** - HR; или трех: изониазид**, рифампицин**, этамбутол** - HRE [8,11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В фазу продолжения химиотерапии изониазид** и рифампицин** (HR) одновременно назначают впервые выявленным пациентам с ограниченными формами туберкулеза (в пределах двух сегментов без деструкции), с положительной рентгенологической динамикой, полученной во время проведения фазы интенсивной терапии.

Изониазид**, рифампицин** и этамбутол** (HRE) одновременно назначают впервые выявленным пациентам при распространенных формах туберкулеза и/или замедленной рентгенологической динамике во время проведения фазы интенсивной терапии и пациентам, ранее получавшим лечение, вне зависимости от распространенности процесса. При

противопоказаниях к назначению этамбутола** последний заменяется на пиразинамид** (HRZ). Вместо рифампицина** в фазу продолжения может быть назначен рифапентин [44].

Другие комбинации препаратов могут быть назначены по решению врачебной комиссии (ВК) в особых ситуациях, при этом длительность лечения может быть увеличена [11].

3.1.2. Второй режим химиотерапии

- **Рекомендуется** лечение пациентов с туберкулезом органов дыхания по II режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 9 месяцев для достижения излечения:
 - длительность интенсивной фазы – не менее 3 месяцев;
 - фазы продолжения лечения – не менее 6 месяцев [43].

Комментарии по терапии см. в Приложении А3.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: в интенсивную фазу химиотерапии пациент должен принять не менее 90 суточных доз (3 месяца) комбинации из 5 лекарственных препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинко-рентгенологической динамике после приема 90 суточных доз, предписанных данным режимом, переходят к фазе продолжения химиотерапии, в течение которой пациент должен принять не менее 180 доз (6 месяцев).

- Пациентам с положительными результатами микроскопических исследований на МБТ или при отсутствии положительной рентгенологической динамики фазу интенсивной терапии по II режиму химиотерапии **рекомендуется** продлить до 120-150 доз (4 - 5 месяцев) для достижения излечения [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Длительность лечения пациентов с распространенным процессом может быть увеличена до 12 месяцев по решению ВК.

- Перевод пациентов с туберкулезом органов дыхания на фазу продолжения терапии **рекомендуется** проводить после завершения приема указанных выше доз комбинаций лекарственных препаратов фазы интенсивной терапии II режима химиотерапии (по результатам контроля данного приема) и при получении не менее двух отрицательных результатов микроскопии диагностического материала и положительной клинко-рентгенологической динамике для достижения излечения [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания по II режиму химиотерапии применение в фазу интенсивной терапии комбинации из четырех противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда на основании индивидуального результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента [11, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** в качестве трех основных лекарственных препаратов пациентам с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом по II режиму химиотерапии в интенсивную фазу применение рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** для достижения излечения [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для достижения излечения пациентов с туберкулезом органов дыхания с ограниченными процессами с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом назначать в интенсивную фазу лечение рифампицином**, этамбутолом**, пиразинамидом** с присоединением #левофлоксацина** (режим дозирования см. в приложении А3) в течение 6 месяцев, с последующим приемом в фазе продолжения трех препаратов – рифампицина** (R), пиразинамида** (Z) и этамбутола** (E) – REZ - до 9-12 мес. для достижения излечения [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При сохраненной чувствительности МБТ к пиразинамиду** и этамбутолу** при ограниченных процессах по решению ВК в фазу интенсивной терапии назначают REZ + #левофлоксацин** на 6 мес. Затем пациента переводят на фазу продолжения с назначением трех препаратов в комбинации REZ до 9-12 месяцев (в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса) [43].

У пациентов без лабораторного подтверждения устойчивости МБТ к изониазиду** (из контакта с устойчивостью МБТ у источника к изониазиду** и чувствительностью к рифампицину**), режим REZ с #левофлоксацином** может быть назначен до лабораторного подтверждения лекарственной устойчивости. Если впоследствии результаты теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) укажут на чувствительность к изониазиду**, прием #левофлоксацина** прекращается и пациент проходит курс лечения по I режиму. При выявлении устойчивости к рифампицину** пациенту следует начать рекомендуемый IV режим лечения (см. следующие разделы).

- **Не рекомендуется** пациентам по II режиму химиотерапии добавление #левофлоксацина** к режиму REZ в следующих случаях:

-когда невозможно исключить устойчивость к рифампицину**;

-при известной или предполагаемой устойчивости к #левофлоксацину**;

-при известной непереносимости фторхинолонов [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Пациентам по II режиму химиотерапии при ЛУ МБТ к изониазиду** в сочетании с другими препаратами и чувствительности к рифампицину** (не МЛУ) целесообразно назначение схемы химиотерапии из 5 препаратов с учетом лекарственной чувствительности (установленной или предполагаемой) для достижения излечения.

3.1.3. Третий режим химиотерапии

- **Рекомендуется** лечение пациента по III режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 6 месяцев для элиминации возбудителя:

-длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев;

-длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев [11].

Комментарии по терапии см. в Приложении А3.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В интенсивную фазу химиотерапии пациенты с впервые выявленным туберкулезом должны принять не менее 60 суточных доз (2 месяцев) комбинации из 4 основных препаратов, пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 90 суточных доз (3 месяцев).

В фазе продолжения терапии пациенты с впервые выявленным туберкулезом должны принять не менее 120 доз (4 месяцев), пациенты из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» и «Прочие случаи повторного лечения» - не менее 150 (5 месяцев) [11].

- **Рекомендуется** продление фазы интенсивной терапии III режима химиотерапии пациентам с впервые выявленным туберкулезом после приема 60 суточных доз противотуберкулезных препаратов в случае отсутствия к моменту завершения их приема результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя до момента их получения для достижения излечения [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Перевод пациента на фазу продолжения терапии **рекомендуется** проводить после завершения приема указанных выше доз комбинаций лекарственных препаратов фазы интенсивной терапии III режима при сохранении отсутствия бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований и положительной клинико-рентгенологической динамике для достижения излечения [11, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по III режиму химиотерапии в фазу интенсивной терапии применение комбинации из четырех противотуберкулезных лекарственных

препаратов - изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и этамбутола** для достижения элиминации возбудителя [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания по III режиму химиотерапии в фазу продолжения терапии применение комбинации из двух или трех противотуберкулезных лекарственных препаратов - изониазида** и рифампицина** или изониазида**, рифампицина** и пиразинамида**/этамбутола** для достижения элиминации возбудителя [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию из 4 препаратов 1-го ряда: изониазид**, рифампицин**, пиразинамид** и этамбутол**. В фазе продолжения терапии – как минимум 2 препарата одновременно: изониазид**, рифампицин**/рифапентин - для пациентов с впервые выявленным туберкулезом; изониазид**, рифампицин**, этамбутол**/пиразинамид** - для пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулеза» или «Прочие случаи повторного лечения». Подробное описание режима и дозировки препаратов представлены в приложениях Б и А3.

- **Рекомендуется** в случаях обнаружения МБТ и установления лекарственной устойчивости возбудителя, вне зависимости от длительности лечения по III режиму химиотерапии, смена РХТ в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента с туберкулезом для достижения излечения [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: после выявления лекарственной устойчивости МБТ пациента переводят на второй (II), четвертый (IV) или пятый (V) РХТ в зависимости от спектра устойчивости возбудителя к тем или иным препаратам.

3.1.4. Четвертый режим химиотерапии

Препараты для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью туберкулеза разделены на три (А,В,С) группы по их эффективности [46]:

Группа А = #левофлоксацин**/#моксифлоксацин**, бедаквилин**, #линезолид**;

Группа В = циклосерин**/теризидон**;

Группа С = этамбутол**, пиразинамид**, #имипенем-циластатин**, #меропенем**;

#амикацин** (стрептомицин**), этионамид**/протионамид**, аминосалициловая кислота**. #Имипенем+циластатин** и #меропенем** вводят с клавулановой кислотой, которая доступна только в рецептурах в сочетании с амоксициллином.

Группа А: Препараты группы фторхинолонов (#левофлоксацин**и #моксифлоксацин**), #бедаквилин** и #линезолид** были признаны высокоэффективными и настоятельно рекомендованы для включения во все режимы, если они не противопоказаны;

Группа В: циклосерин**/теризидон** были условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора;

Группа С: включены все другие препараты, которые могут быть использованы, когда режим не может быть составлен с препаратами группы А и В.

- **Рекомендуется** лечение для пациентов с МЛУ-ТБ по IV режиму химиотерапии проводить не менее 18-20 месяцев при длительном режиме лечения и не менее 9-12 месяцев - при коротком режиме химиотерапии, для достижения излечения [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Короткий режим лечения МЛУ-ТБ – это в основном стандартизованный курс лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев [47-49]. К длительным режимам лечения МЛУ-ТБ относятся режимы лечения продолжительностью 18 месяцев или более, которые могут быть стандартными или индивидуальными [43].

- **Рекомендуется** для пациентов с МЛУ-ТБ при коротком режиме химиотерапии фазу интенсивной терапии проводить длительностью 4-5 месяцев, фазу продолжения - 5-7 месяцев, для достижения излечения [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Короткий режим химиотерапии предназначен для пациентов с МЛУ-ТБ, которые ранее не принимали или принимали не более 1 месяца препараты второго ряда и у которых исключена устойчивость к препаратам группы фторхинолонов и инъекционным препаратам. по решению ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена до 6 месяцев, фаза продолжения ХТ до 12 месяцев. Короткий курс ХТ оправдан в случаях ограниченных и «малых» форм туберкулеза у детей [43].

- **Не рекомендуется** короткий курс химиотерапии в случаях [43]:

-непереносимость любого препарата в коротком режиме МЛУ-ТБ;

-диссеминированный туберкулез, менингит, генерализованный туберкулез;

-внелегочные локализации ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Рекомендуется для пациентов с МЛУ-ТБ при длительном режиме химиотерапии фазу интенсивной терапии проводить в течение 6 - 8 месяцев, фазу продолжения – не менее 12 месяцев, для достижения излечения [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: длительные режимы лечения МЛУ-ТБ с достаточным количеством эффективных препаратов повышают вероятность клинического излечения и снижают риск рецидива туберкулеза [43, 50].

По решению ВК фаза интенсивной терапии и общий курс химиотерапии могут быть сокращены (до 15-17 месяцев) в случаях хорошей положительной клинико-рентгенологической динамики и отрицательных анализах мокроты на МБТ.

- **Рекомендуется** для пациентов с туберкулезом органов дыхания по стандартному IV РХТ при известной устойчивости к изониазиду** и рифампицину** и неизвестной чувствительности МБТ к другим препаратам назначать схему лечения не менее, чем из пяти препаратов: #левофлоксацин**/#моксифлоксацин**, #бедаквилин**, #линезолид**, циклосерин**/теризидон** (противопоказан детям до 14 лет) и/или протионамид**/этионамид** [11,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- При невозможности сформировать режим из вышеуказанных препаратов или отдельные препараты не могут быть использованы, для формирования полного режима рекомендуется для пациентов с туберкулезом органов дыхания использовать следующие препараты: этамбутол**, пиразинамид**, аминосалициловая кислота** (препараты группы С) [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Препараты #амикацин**,/канамицин**/#капреомицин** при условии сохранения к ним чувствительности МБТ для достижения излечения рекомендуется назначать в отдельных случаях при невозможности формирования полного режима ХТ из других препаратов [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Наиболее эффективными препаратами для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ признаны препараты группы фторхинолонов (#левофлоксацин** и #моксифлоксацин**), #бедаквилин** и #линезолид** [11,43] (способ применения, доза препарата и длительность его применения у детей см. в Приложении А3, табл.14).

#Левофлоксацин** и #моксифлоксацин** являются предпочтительными препаратами, используемыми для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей [52].

Препараты группы фторхинолонов назначают по решению ВК (ЦВК-центральной врачебной комиссии) при письменном согласии несовершеннолетнего (в зависимости от возраста) и его родителей (законного представителя).

#Бедаквилин** может быть назначен детям в возрасте от 6 лет и более, в возрастной дозе (табл. 5), не более, чем на 6 мес. [43].

Инъекционный препарат назначают в фазу интенсивной терапии на срок не менее 3 месяцев. С осторожностью назначают инъекционные препараты детям, особенно раннего возраста, из-за частых побочных проявлений на данные препараты [43].

- Инъекционные препараты канамицин** и капреомицин** **не рекомендуется** назначать детям при ограниченных, малых формах туберкулеза [53,54]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Инъекционные препараты канамицин** и капреомицин** **не рекомендуется** назначать при длительных курсах ХТ [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** для пациентов с туберкулезом органов дыхания по стандартному IV РХТ назначение в фазу продолжения химиотерапии четырех препаратов (как минимум трех препаратами после прекращения приема бедаквилина**) для достижения излечения [11, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: в фазу продолжения назначают #левофлоксацин**/#моксифлоксацин**, циклосерин**/теризидон** и два других препарата резервного ряда (протионамид**, аминосалициловая кислота**). Пиразинамид**, этамбутол** могут быть включены в схему химиотерапии при сохраненной к ним чувствительности МБТ [11,43].

- Индивидуализированный IV РХТ **рекомендуется** назначать пациентам с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду** и рифампицину** и чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов при известных результатах ЛЧ к препаратам второго (резервного) ряда [11,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: детям назначают индивидуализированный IV РХТ как в случае установленной лекарственной устойчивости МБТ, так и из контакта с известным спектром ЛЧ у предполагаемого источника (эмпирический режим). Комбинацию препаратов подбирают с учетом чувствительности МБТ у пациента или предполагаемого источника при отсутствии теста ЛЧ у пациента с туберкулезом ребенка.

- **Рекомендуется** для пациентов с туберкулезом органов дыхания в фазу интенсивной терапии при индивидуализированном IV РХТ назначать пять (не менее четырех эффективных) препаратов с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя для элиминации возбудителя [11,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Комментарии:** препаратами выбора в фазу интенсивной терапии являются #левофлоксацин** или #моксифлоксацин**, #бедаквилин**, #линезолид**, циклосерин**/теризидон**. Из инъекционных препаратов - #амикацин** (при сохраненной к нему чувствительности). При невозможности составления схемы из предложенных препаратов включают в комбинацию лекарственных средств: этамбутол**, пиразинамид**, этионамид**/протионамид** в соответствии с чувствительностью МБТ к тому или иному препарату. Аминосалициловую кислоту**, канамицин**, #капреомицин** назначают при невозможности формирования полноценного РХТ из вышеуказанных препаратов [11,43]. Канамицин** и #капреомицин** назначают детям осторожно, по жизненным показаниям из-за их высокой токсичности [55,56].

#Бедаквилин** нежелательно добавлять к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинко-рентгенологическая динамика процесса) или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам; по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения #бедаквилином** может быть увеличена при условии информированного согласия пациента;

возможно одномоментное применение с #левофлоксацином** [57].

- **Рекомендуется** в фазу продолжения терапии при индивидуализированном IV РХТ назначать четыре (не менее трех эффективных) препарата с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя для его достижения его элиминации [11, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: комбинация препаратов в фазу продолжения ХТ включает #левофлоксацин** или #моксифлоксацин**, и с учетом чувствительности МБТ: препараты резервного ряда – циклосерин**/теризидон**, протионамид**, или препараты первого ряда – пиразинамид** и/или этамбутол** (при подтвержденной чувствительности); аминосалициловая кислота** – при невозможности составить схему лечения из 4 или трех эффективных препаратов. На фазу продолжения переходят после эффективного завершения интенсивной фазы в виде положительной клинко-рентгенологической динамики, двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц (при наличии бактериовыделения в начале лечения).

- **Рекомендуется** назначение индивидуализированного IV РХТ пациентам с пре-ШЛУ (широкой лекарственной устойчивостью) туберкулезом, когда документирована лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду** и рифампицину** в сочетании с дополнительной резистентностью к инъекционным препаратам (одному или нескольким) с сохраненной чувствительностью МБТ к препаратам группы фторхинолонов для достижения излечения [11, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.1.5. Пятый режим химиотерапии

- **Рекомендуется** лечение пациентов при установленной устойчивости МБТ по V режиму химиотерапии проводить длительностью не менее 18 -24 месяцев для достижения излечения:

-интенсивная фаза – не менее 6-8 месяцев;

-фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: детям химиотерапию по V режиму назначают при установленной устойчивости МБТ к вышеуказанным препаратам, либо из контакта с пациентом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ (ШЛУ-ТБ).

Общая продолжительность лечения может быть изменена в соответствии с реакцией пациента на терапию (как при МЛУ-ТБ): длительность лечения для пациентов с ограниченными неосложненными процессами с хорошей положительной динамикой может быть сокращена до 15 – 17 месяцев [43].

- Рекомендуется в интенсивную фазу химиотерапии при установленной устойчивости МБТ назначать 6 препаратов (не менее пяти с охраненной чувствительностью к ним МБТ для достижения излечения [11,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** пациентам в интенсивной фазе по V РХТ назначать: #бедаквилин**, #линезолид**, #левофлоксацин** (при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ) для достижения излечения [11];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: к трем основным препаратам для лечения ШЛУ-ТБ необходимо добавить два или три (с учетом чувствительности) препарата: #амикацин** (при сохраненной чувствительности), циклосерин**/теризидон**, пиразинамид**, этамбутол**, протионамид**/этионамид**. При невозможности сформировать режим из пяти-шести вышеуказанных препаратов, включают в схему лечения следующие препараты: аминосалициловая кислота**, #меропенем**/#имипенем+циластатин** совместно с #Амоксициллин**+#клавулановая кислота**, #капреомицин** или канамицин** [40,58,59].

Назначение #бедаквилина** не допускается к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинко-рентгенологическая динамика процесса) или при сохранении чувствительности МБТ лишь к двум и менее противотуберкулезным препаратам; применяется в течение 6 месяцев, по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения #бедаквилином** может быть увеличена при условии информированного согласия пациента (в зависимости от возраста) и родителей (законных представителей).

- **Рекомендуется** при лечении пациента по V режиму химиотерапии в фазу продолжения терапии назначать 4 препарата (не менее трех эффективных) с включением #моксифлоксацина** или #левофлоксацина** и других препаратов с сохраненной ЛЧ возбудителя для достижения излечения [11, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: по завершении курса #бедаквилина** в составе режима химиотерапии #левофлоксацин** может быть заменен на #моксифлоксацин**(способ применения, доза препарата и длительность его применения у детей см. в Приложении А3, табл.14).

- При назначении химиотерапии по любому режиму лечения туберкулеза органов дыхания **рекомендуется** проводить мониторинг нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты и проводить их коррекцию. Одной из наиболее частых причин прерывания лечения, перехода на индивидуализированные режимы и/или отказа пациента от лечения являются неблагоприятные побочные реакции применяемых химиотерапевтических средств [43].

Наиболее часто встречающиеся побочные реакции и методы их профилактики и устранения представлены в приложении А3.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.2. Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом органов дыхания выполнить оперативный этап лечения при отсутствии эффекта от консервативного лечения (сохранения каверны в легочной ткани), при наличии выраженных остаточных изменений после спонтанного излечения первичного туберкулеза (конгломераты кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов). Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза [60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием врача-фтизиатра, врача-хирурга и врача-анестезиолога-реаниматолога (с согласия родителей/законного представителя) до начала химиотерапии и в период химиотерапии.

Основные принципы оптимального сочетания химиотерапии и хирургического лечения:

При активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее 6 месяцев (в отдельных случаях-4 месяцев), в случае туберкуломы - не менее 1 месяца.

Режим химиотерапии должен оставаться непрерывным, за исключением одного или двух первых дней раннего послеоперационного периода.

В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полирезистентности МБТ, не менее 6 месяцев - при МЛУ/ШЛУ ТБ.

Длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 3 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, 6 месяцев - при наличии моно- или полирезистентности МБТ, не менее 6-12 месяцев - при МЛУ/ШЛУ ТБ. При неизвестной лекарственной чувствительности возбудителя длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 6 месяцев.

Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ЛЧ возбудителя, в том числе по результатам из операционного материала.

3.3. Иное лечение

3.3.1. Коллапсотерапия

Управляемый коллапс предполагает создание охранительных условий для пораженного органа или его части в виде уменьшения эластического напряжения легкого и частичном сближении стенок каверны, а также способствует возникновению висцеро-висцеральных рефлексов, приводящих к снижению тонуса эластических и гладкомышечных элементов легкого, что способствует рубцеванию полостей распада и абацилированию пациента.

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом органов дыхания метод коллапсотерапии (наложение пневмоторакса, пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации) применять при наличии деструкции в легочной ткани для создания охранительных условий для пораженного органа [60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: к методам коллапсотерапии относят:

Искусственный пневмоторакс (ИП) – метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении через иглу воздуха в грудную клетку между париетальным и висцеральным листками плевры.

Пневмоперитонеум (ПП) – метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении через иглу воздуха в брюшную полость.

Клапанная бронхоблокация (КББ) – метод создания лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции бронха путем установки в его просвет эндобронхиального клапана (ЭК).

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом органов дыхания выполнение ИП:

-при наличии сформированных каверн без выраженной перикавитарной инфильтрации,

-при инфильтративном, кавернозном и ограниченном диссеминированном туберкулезе легких у пациентов при непереносимости основных химиопрепаратов,

-лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканья.

-при двустороннем инфильтративном, кавернозном, ограниченном диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе с целью уменьшения остроты и распространенности процесса и подготовки пациента к хирургическому лечению на стороне противоположного легкого (на стороне наименьшего поражения) [1, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: ИП назначают только по показаниям с обязательной консультацией торакального хирурга.

Противопоказаниями к ИП являются:

1. Клинические формы туберкулеза: казеозная пневмония, цирротический туберкулез легких, экссудативный и адгезивный плеврит на стороне наложения ИП.
2. При кавернах: размерами более 6 см., расположенных в цирротических участках легкого, примыкающих к плевре.
3. Общие противопоказания: активный туберкулез бронха на стороне поражения; активное воспаление бронхов любой природы; стеноз бронха 2-3 степени; эмфизема легких; дыхательная недостаточность II-III степени; бронхообструктивный синдром;

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом органов дыхания наложение пневмоперитонеума при:

-деструктивных процессах в нижних долях легких независимо от клинической формы;

-кровохарканья [1, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при выполнении ПП введенный в брюшную полость газ вызывает висцеро-висцеральный рефлекс, спадение лёгкого, подъём диафрагмы, усиление рёберно-диафрагмального дыхания, повышение лимфотока, улучшение кровообращения, усиление окислительных процессов.

Противопоказания к ПП:

1. облитерация дренирующего бронха в процессе заживления каверны и образование «блокированной» каверны;
2. милиарный туберкулез;
3. дыхательная недостаточность II-III степени;
4. воспалительные изменения в брюшной полости, грыжи белой линии, паховые грыжи, перерастянутый брюшной пресс;
5. активный туберкулез органов малого таза;
6. ранний послеоперационный период на органах брюшной полости.

• **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом органов дыхания проведение клапанной бронхоблокации у подростков с деструктивным туберкулезом легких при:

- длительно незакрывающейся деструкции при адекватной химиотерапии;
- состояниях и/или обстоятельствах (непереносимость противотуберкулезных препаратов,
- сопутствующих заболеваний, повышающих риски неэффективного лечения и/или рецидива туберкулеза [61,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарий: технология КББ применяется для лечения тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе. Метод основан на создании лечебной гиповентиляции в пораженном участке легкого (локальный коллапс легкого) при сохраненной дренажной функции, что достигается путем установки в просвет дренирующего бронха (сегментарного и крупнее) эндогенного клапана (ЭК).

Противопоказания к проведению КББ: воспалительные заболевания бронхов, рубцовый стеноз бронхов [1, 61, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.3.2. Патогенетическая и симптоматическая терапия

• **Рекомендуется** патогенетическая и симптоматическая терапия всем пациентам с распространенным и осложненным туберкулезом органов дыхания для достижения излечения [1, 42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Патогенетическая и симптоматическая терапия является одним из компонентов комплексного лечения пациентов с туберкулезом и направлена на повышение его эффективности. Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой химиотерапии. Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом возраста ребенка, фазы процесса, имеющихся функциональных нарушений.

• **Рекомендуется** применение препаратов группы глюкокортикоидов при лечении детей с тяжелыми формами туберкулеза, протекающих с выраженными экссудативными реакциями (милиарный туберкулез, туберкулезный менингит), полисерозитами (плеврит, перикардит, асцит) в течение 2-6 недель (в зависимости от тяжести процесса) с постепенным снижением суточной дозы для достижения излечения [42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

• **Рекомендуется** назначение гепатопротекторов (#урсодезоксихолевая кислота**, #глицирризиновая кислота+Фосфолипиды**, #адemetионин**) у детей и подростков получающих терапию по 1 или 3 режиму с целью предотвращения и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты [63,64,65,66].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: основные побочные реакции, а также алгоритмы их предупреждения и купирования описаны в приложении А3.

4. Реабилитация

Реабилитация (определение ВОЗ) – координированное применение медицинских, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий в целях подготовки (переподготовки) индивидуума на оптимум трудоспособности. Проводимая врачами медицинская часть реабилитационной программы обозначается как медицинская реабилитация [1].

- **Рекомендуется** всем пациентам включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении лечения оказание социально-педагогической помощи пациенту, а также социально-психологическую поддержку семьи для формирования приверженности к лечению, и, следовательно, быстрому восстановлению функциональных возможностей организма [67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии:

4.1. Этапы реабилитации.

4.1.1. Стационарный этап

Реабилитация пациентов с туберкулезом начинается с самого начала лечения пациента: охранительный режим, особая диета (стол № 11). Уже на стационарном этапе лечения с учетом особенностей инфекционного процесса при формировании реабилитационного комплекса особое внимание следует обратить на мероприятия, связанные не только с подавлением инфекционного агента, но и нормализацией эндокринных и иммунных взаимоотношений, активизацией механизмов резистентности организма, стимуляцией репаративных процессов и профилактикой хронизации инфекции и осложнений.

Кроме того, необходима психологическая и социальная поддержка для формирования приверженности к лечению, и, следовательно, быстрому восстановлению функциональных возможностей организма.

4.1.2. Санаторный этап

Санаторно-курортное лечение – это максимальная возможность проведения полноценной медицинской реабилитации при условии соответствующей подготовки самих учреждений и направления в них пациентов по показаниям.

Преимущества санаторного этапа реабилитации:

- *Возможность использования климатических факторов*
- *Возможность выстраивания и реализации полноценного реабилитационного комплекса, включая психологическую помощь и обучение пациентов школьного возраста.*

В приложении 23 «Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм» приказа МЗ РФ №932-н от 15.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», реабилитация заявлена как одна из основных функций фтизиатрического санатория.

4.1.3. Амбулаторный этап

В современных условиях – это основной этап реабилитационных мероприятий. Однако, для этого необходимо, чтобы амбулаторные учреждения были оснащены соответствующим оборудованием для проведения реабилитационных мероприятий и имели обученный медицинский персонал.

Преимущества амбулаторного этапа реабилитации:

- *Удобство для пациентов и их родителей;*
- *Возможность сочетания реабилитации и обучения (трудовой деятельности).*

5. Профилактика

5.1 Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение всех пациентов в течение длительного времени (2-4 года, в отдельных случаях до 17 лет включительно), которое позволяет проводить профилактические мероприятия в группах риска по заболеванию, своевременно выявлять заболевание; предупреждать развитие осложнений, обострений и рецидива туберкулеза; осуществлять контроль лечения и проводить медицинскую реабилитацию, что в конечном итоге способствует улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Формирование групп диспансерного учета детей, их обследование, лечение и сроки наблюдения осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 13.03.2019 N 127н[1].*

Диспансерному наблюдению подлежат:

а) пациенты с туберкулезом – пациенты с активной формой туберкулеза;

б) лица с подозрением на туберкулез - лица, у которых при оказании медицинской помощи или проведении медицинского осмотра, диспансеризации выявлены признаки возможного заболевания туберкулезом, при наличии которых требуется проведение дополнительного обследования указанных лиц и (или) установление диспансерного наблюдения;

в) лица, находящиеся или находившиеся в контакте с источником туберкулеза, - лица, которые по месту жительства, месту пребывания (нахождения), месту работы или учебы, месту отбывания наказания либо в месте содержания под стражей состоят или состояли в контакте с пациентами с туберкулезом или с туберкулезом сельскохозяйственным животным;

г) лица, излеченные от туберкулеза.

Группы по установлению диспансерного наблюдения формирует врач-фтизиатр (врач-фтизиатр участковый) на основании проведенного обследования в соответствии с Порядком[2] оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом и профессиональным стандартом[3].

Сроки наблюдения определяются в зависимости от выраженности остаточных посттуберкулезных изменений и факторов риска.

К остаточным посттуберкулезным изменениям относят: плотные кальцинированные очаги и фокусы различной величины, фиброзно-рубцовые и цирротические изменения (в том числе с остаточными санированными полостями), плевральные наслоения, послеоперационные изменения в легких, плевре и других органах и тканях, функциональные отклонения после клинического излечения.

Малые остаточные изменения- единичные (до 3см), мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги (в том числе лимфатические узлы), ограниченный фиброз (в пределах 2 сегментов).

Большие остаточные изменения-все другие перечисленные посттуберкулезные изменения.

Отягощающие факторы (факторы риска) - факторы, способствующие снижению устойчивости организма к туберкулезной инфекции: ВИЧ-инфекция, сопутствующие заболевания, длительное лечение иммуносупрессивными препаратами [1,6,9,10].

5.2 Профилактика

Медицинские профилактические мероприятия проводят с целью уменьшить риск инфицирования микобактериями здоровых людей, ограничить распространение туберкулезной инфекции, предупредить заболевание у инфицированных лиц, рано выявить туберкулез у заболевших.

Различают социальную, санитарную и специфическую профилактику туберкулеза [1, 8, 33, 42].

Профилактика туберкулеза в настоящее время складывается из комплекса мероприятий и основывается на требованиях, изложенных в Постановлении Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»[4].

К мерам социальной профилактики относят: оздоровление условий труда и быта;

формирование здорового образа жизни; нормативную регуляцию миграции; борьба с алкоголизмом и наркоманией, социальную поддержку малоимущих, бездомных, прибывших из мест лишения свободы; соблюдение санитарно-гигиенических норм во ФСИИ.

Под санитарной профилактикой понимают планомерную организацию и проведение системы санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий, направленных на предохранение здоровых людей от заражения и заболевания туберкулезом. К санитарной профилактике относятся меры по ограждению наиболее уязвимых контингентов населения от пациентов с заразными формами туберкулеза и ограничение допуска лиц, пациентов с туберкулезом, к работе в некоторых профессиях. Вторая составляющая санитарной профилактики – социальные, противоэпидемические и лечебные мероприятия в очагах туберкулезной инфекции. Лица с туберкулезом, должны быть изолированы из очага туберкулезной инфекции. После изоляции источника в очаге проводится заключительная дезинфекция. За контактными лицами устанавливается диспансерное наблюдение.

Третьей составляющей санитарной профилактики является санитарно-просветительная работа среди населения.

Специфическая профилактика туберкулеза включает иммунизацию вакциной для профилактики туберкулеза и превентивное лечение (химиопрофилактику). Вакцинацию проводят новорожденным в условиях родильного дома, ревакцинацию однократно в 6-7 лет [5].

- **Рекомендуется** проводить превентивное лечение и химиопрофилактику противотуберкулезными препаратами детям из групп повышенного риска заболевания для профилактики рецидивов [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: превентивное лечение – применение противотуберкулезных препаратов у пациентов, у которых выявлена латентная туберкулезная инфекция (положительные иммунодиагностические пробы).

Химиопрофилактика – назначение противотуберкулезных препаратов лицам из групп риска заболевания туберкулезом вне зависимости от факта наличия признаков латентной туберкулезной инфекции (отрицательные иммунодиагностические пробы) Превентивное лечение рекомендуется проводить детям с латентной туберкулезной инфекцией с положительной реакцией на пробу с АТФ или альтернативные пробы *in vitro*. Химиопрофилактику проводят детям с иммунодефицитными состояниями – это дети, получающие терапию генно-инженерными биологическими активными препаратами (ингибиторы фактора некроза опухоли -ФНО), с ВИЧ-инфекцией.

6. Организация оказания медицинской помощи

Правила оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом в медицинских организациях устанавливает Порядок[6] оказания медицинской помощи больным туберкулезом.

Примечание: Обновленные рекомендации ВОЗ созданы на основе данных, полученных в ходе систематических обзоров.

Медицинская помощь пациентам с туберкулезом может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и

лечения);

- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Со дня установления диагноза "туберкулез" пациенты подлежат диспансерному наблюдению врачом-фтизиатром в противотуберкулезном диспансере, туберкулезной больнице или Центре. Сроки наблюдения и объем необходимых лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий определяется с учетом клинической формы туберкулеза, наличия лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, осложнений, фоновых и сопутствующих заболеваний.

Показания для госпитализации детей в медицинскую организацию с круглосуточным пребыванием (туберкулезную больницу):

- 1) активный туберкулез любой локализации для лечения в фазу интенсивной терапии;
- 2) туберкулез органов дыхания с бактериовыделением (методом микроскопии, посева);
- 3) лекарственно-устойчивый туберкулез (установленный или предполагаемый);
- 4) распространенные, деструктивные, осложненные формы туберкулеза;
- 5) состояния, требующие медицинской помощи по поводу жизнеугрожающих осложнений туберкулеза (в том числе кровохарканье);
- 6) необходимость применения специальных методов, в том числе хирургических, для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза;
- 7) туберкулез с сопутствующими заболеваниями и патологическими состояниями, требующими стационарного лечения и наблюдения (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др.);
- 8) подготовка к хирургическому лечению;
- 9) сочетание медицинских, эпидемических и социальных показаний к госпитализации.

Показания к выписке пациента из медицинской организации (туберкулезной больницы):

- 1) затихающий туберкулез в фазу продолжения терапии;
- 2) прекращение бактериовыделения;
- 3) закрытие полостей распада (каверн) при туберкулезе легких;
- 4) гладкий послеоперационный период (не ранее, чем через 2 недели).

После выписки из туберкулезной больницы пациент продолжает лечение под контролем медицинского работника в амбулаторных условиях, или в условиях дневного стационара, или санатория.

В амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара могут получать лечение и впервые выявленные пациенты с «малыми» формами туберкулеза органов дыхания без осложнений, с остаточными изменениями после спонтанного излечения; без отягощающих социально - эпидемических факторов (социально-адаптированная семья, изолирован пациент с ТБ взрослый).

Пациенты с туберкулезом, успешно завершившие интенсивную фазу химиотерапии, могут продолжить лечение в условиях туберкулезного санатория *[[Z]]*.

[1] Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 N 127н «Порядок диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза».

[2] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 932н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 7 марта 2013 г., регистрационный N 27557).

[3] Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 октября 2018 г. N 684н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-фтизиатр"

[4] Постановление Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза».

[5] Приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

[6] Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н)

[7] Приказ МЗ РФ № 932н от 15.11.2012г «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом», приложение 23 «Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм»

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

*ВИЧ-инфекция является наиболее серьезным из известных факторов риска активации латентной инфекции, вызванной *M. tuberculosis*. Для ВИЧ-инфицированных лиц риск развития активного туберкулеза составляет 5–10% в год, тогда как для людей, не инфицированных ВИЧ, риск равен 5–10% на протяжении всей жизни. При сопутствующей ВИЧ-инфекции затруднена диагностика туберкулеза у детей тем, что некоторые ВИЧ-ассоциированные заболевания по клинической картине напоминают туберкулез, а иммунологические пробы с антигенами туберкулезными могут быть отрицательными, что может приводить к позднему установлению диагноза [69].*

При снижении иммунитета нарастает доля пациентов с распространенными процессами. Диссеминированный (генерализованный) туберкулез у детей пациентов с ВИЧ-инфекцией в 20 раз чаще диагностируется при иммунодефиците, чем при отсутствии иммунодефицита [70].

На исход заболевания при сочетанной патологии ТБ+ВИЧ может оказывать влияние и неудовлетворительная переносимость противотуберкулезных препаратов в сочетании с антиретровирусными, усиливающаяся их токсичность [71].

ВИЧ-инфекция также повышает частоту рецидивов ТБ, которая может быть связана с эндогенной реактивацией или с экзогенной реинфекцией [72].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
На этапе постановки диагноза		
1	Выполнен объем сбора жалоб и анамнеза	Да/Нет
2	Выполнен объем физикального обследования	Да/Нет
3	Выполнена иммунодиагностика	Да/Нет
4	Выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки	Да/Нет
5	Выполнено УЗИ органов грудной клетки	Да/Нет
6	Выполнено КТ органов грудной клетки	Да/Нет
7	Выполнено эндоскопическое исследование бронхов (при показаниях)	Да/Нет
8	Выполнено исследование мокроты (промывных вод бронхов) на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) всеми методами: микробиологическим (культуральное), микроскопическим, молекулярно-биологическим исследованиями	Да/Нет
9	Выполнено молекулярно-биологическое исследование диагностического материала и определение лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину** при выделении ДНК	Да/Нет
10	Выполнено исследование МБТ культуральным методом с определением лекарственной чувствительности	Да/Нет
11	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ), общий анализ мочи	Да/Нет
На этапе лечения		
1	Выполнено назначение этиотропной химиотерапии после установления диагноза: туберкулез органов дыхания с учетом лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам:	Да/Нет
2	Выполнено назначение препаратов первого ряда при чувствительности к ним микобактерий (1 и 3 режим химиотерапии)	Да/Нет
3	Выполнено назначение 2 режима химиотерапии при устойчивости микобактерий к изониазиду**	Да/Нет
4	Выполнено назначение 4 режима химиотерапии при устойчивости микобактерий к изониазиду и рифампицину (либо предполагаемая устойчивость к этим препаратам) и сохраненной чувствительности к препаратам группы фторхинолонов	Да/Нет

5	Выполнено назначение 5 режима химиотерапии при устойчивости микобактерий к изониазиду**, и препаратам группы фторхинолонов одновременно (либо предполагаемая устойчивость к этим препаратам)	Да/Нет
6	Выполнено назначение консультаций специалистов при необходимости: врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога	Да/Нет
7	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза,), общий анализ мочи 1 раз в месяц	Да/Нет
8	Проводится мониторинг и коррекция побочных проявлений противотуберкулезных препаратов	Да/Нет
9	Выполнена консультация офтальмолога, отоларинголога через 2 месяца и по окончании интенсивной фазы химиотерапии	Да/Нет

Список литературы

1. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. - М. ГЭОТАР- Медна, 2007. - 512 с.
2. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей. СПб; Гиппократ; 1999; с. 56-122.
3. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия.-М.: Медицина, 1985.-С.135-140
4. ВОЗ. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2018 год. Резюме. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2018_executive_summary_ru.pdf
5. [Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Л.И. Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей /Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». 2019 г., № 1 -С.8-36.](#)
6. [Аксенова В., Севостьянова Т., Клевно Н., Лапшина В. Туберкулез у детей и подростков в России \(проблемы и пути решения в 21 веке\). Вопросы современной педиатрии. 2011;10\(3\):7-11.](#)
7. [Фирсова В.А. Туберкулез у детей и подростков: диагностика, клиника, лечение. Проблемы туберкулеза. 2003; 3: 23-26.](#)
8. [Руководство по лечению туберкулеза у детей для национальных программ борьбы с туберкулезом. ВОЗ, 2006. 51с. \[Электронный ресурс\]. Режим доступа: http://vokpd.ru/assets/docs/info/ruktul](#)
9. [Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции \(диагностика, клиническое течение и профилактика\): автореф. дис. д-ра мед. наук / А.А. Старшинова. - СПб., 2013. - 40 с.](#)
10. [Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей/Туберкулез и болезни легких. 2015. № 1 . С. 19-24.](#)
11. [Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Методические рекомендации. М-2014/ Приказ Минздрава России от 29.12.2014г. №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».](#)
12. [Kunkel A, Abel ZurWiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis.2016 Jun 13;16:282. doi: 10.1186/s12879-016-1617-9.](#)
13. [Ho J, Marks GB, Fox GJ. The impact of sputum quality on tuberculosis diagnosis: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 May; 19\(5\):537-44. doi: 10.5588/ijtld.14.0798.](#)
14. [Davis JL, Cattamanchi A, Cuevas LE et al. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Diseases, 2013, 13:147-154.](#)
15. [IUATLD. Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low income Countries: technical guide. 5. Paris: IUATLD; 2000.](#)
16. [Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal, 2014, doi:10.1183/09031936.00007814](#)
17. [Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. European Respiratory Journal, 2008, 32:1165-1174.](#)
18. [Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne J, Stevens W. Xpert\(R\) MTB/RIF for point-of-care diagnosis of TB in high-HIV burden, resource-limited countries: hype or hope? Expert Review of Molecular Diagnostics 2010. Oct;10\(7\):937-46.](#)
19. [Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. Lancet 2011; No377 \(9776\): 1495-1505.](#)
20. [Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infectious Diseases 2005; 5: 62-70.](#)
21. [Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.W. et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J 2014; No44 \(1\):23-63.](#)
22. [Hillery N., Groessl E.J., Trollip A. et al. The global consortium for drug-resistant tuberculosis diagnostics \(GCDD\): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis. Trials 2014; No15: 434 - 434.](#)
23. [Lienhardt C et al. New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: review of the drug development pipeline and implications for national programmes. Current Opinion in](#)

- [Pulmonary Medicine, 2010, 16\(3\):186–193.](#)
24. [Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. 2006. International standards for tuberculosis care. Lancet Infect. Dis. 6:710–725.](#)
 25. [Subbaraman R, Nathavitharana RR, Satyanarayana S, Pai M, Thomas BE, Chadha VK, Rade K, Swaminathan S, Mayer KH. The Tuberculosis Cascade of Care in India's Public Sector: A Systematic Review and Meta-analysis. PloS Med. 2016 Oct 25;13\(10\):e1002149. doi: 10.1371/journal.pmed.1002149.](#)
 26. [Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I. et al. European Union standards for tuberculosis care. Eur Respir J 2012; No39 \(4\):807–819. URL: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00203811>](#)
 27. [Bauer M, Leavens A, Schwartzman K. A systematic review and meta-analysis of the impact of tuberculosis on health-related quality of life. Quality of Life Research 2013;22\(8\):2213–2235](#)
 28. [Bemer P, Palicova F, Rüscher-Gerdes S. et al. Multicenter evaluation of fully automated BACTEC mycobacteria growth indicator tube 960 system for susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2002; No 40 \(1\):150-154.](#)
 29. [Pfyffer G. E., Bonato D.A., Ebrahimzadeh A. et al. Multicenter laboratory validation of susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis against classical second-line and newer antimicrobial drugs by using the radiometric BACTEC 460 technique and the proportion method with solid media. J Clin Microbiol 1999; No37 \(10\):3179–3186.](#)
 30. [Hillery N, Groessl E.J., Trollip A. et al. The global consortium for drug-resistant tuberculosis diagnostics \(GCDD\): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis. Trials 2014; No15: 434 - 434.](#)
 31. [Wikman-Jørgensen P, Llenas-García J, Hobbins M, Ehmer J, Abellana R. Microscopic observation drug susceptibility assay for the diagnosis of TB and MDR-TB in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2014 Oct;44\(4\):973-84. doi: 10.1183/09031936.00079614.](#)
 32. [Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health. 2008;8:15.](#)
 33. [Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения. Российский педиатрический журнал. 2017; 20 \(4\): 207–213.](#)
 34. [Аксёнова В. А., Барышникова Л. А., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Научно – практический рецензируемый журнал «Доктор.ру» – 2012. – №8 \(76\), – С. 27-29.](#)
 35. [Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. // Методическое руководство. – М. – 2018. – 47 с.](#)
 36. [Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med.-2007.-Vol.146.-P.340-354.](#)
 37. [Клевно Н.И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 37–40.](#)
 38. [Слогоцкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартынов В.А., Кудлай Д.А., Филиппов А.В., Кочетков Я.А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным \(Диаскинтест®\) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией. Пульмонология. 2011; 1: 60–64.](#)
 39. [World Health Organization. Model list of essential medicines 19th list. Geneva: WHO, 2015. \[Электронный ресурс\]. Режим доступа: \[http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EM\]\(http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EM\)](#)
 40. [Васильева И.А., Самойлова А.Г., Черноусова Л.Н., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н., Аксёнова В.А., Баласанянц Г.С., Барышникова Л.А., Валиев Р.Ш., Казенный Б.Я., Казимирова Н.Е., Карпина Н.Л., Каюкова С.И., Клевно Н.И., Комиссарова О.Г., Ларионова Е.Е., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Морозова Т.И., Перфильев А.В., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Эргешов А.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – Издание второе ООО «НЬЮТЕРРА», 2016. – 52с](#)
 41. [Воробьева О.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему // Сибирский медицинский журнал, 2008, № 2.-С.5-8.](#)
 42. [Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO. 2014. с.125. \[Электронный ресурс\]. Режим доступа: <https://www.who.int/tb/publications/childtb>](#)
 43. [WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019 \[Электронный ресурс\]. Режим доступа: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>](#)
 44. [Chunlan Zheng, Xiufen Hu, Li Zhao, Minhui Hu, Feng Gao Clinical and pharmacological hallmarks of rifapentine's use in diabetes patients with active and latent tuberculosis: do we](#)

- know enough?// Dove Medical Press Limited, 2017; 11: 2957-2968
45. [Mota L, Al-Efraij K, Campbell JR, Cook VJ, Marra F³, Johnston J. Therapeutic drug monitoring in anti-tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Jun;20\(6\):819-26. doi: 10.5588/ijtld.15.0803.](#)
 46. [Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med. 2012; No9\(8\):e1001300. URL.](#)
 47. [Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med; 2010;182\(5\):684–92.](#)
 48. [Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébuq A. High effectiveness of a 12- month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19\(5\):517–24.](#)
 49. [Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18\(10\):1188–94](#)
 50. [Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur Respir J. 2015;45\(1\):161–70](#)
 51. [Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, 2009; 9:153-61.](#)
 52. [Thee S, Garcia-Prats AJ, Donald PR, Hesselning AC, Schaaf HS. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. Tuberculosis \(Edinb\). 2015 May;95\(3\):229-4502.037. Epub2015Feb.14.Review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797610>.](#)
 53. [Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 449–56. \[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\\(12\\)70033-6\]\(https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70033-6\) PMID: 22373593,52.4](#)
 54. [Seddon JA, Thee S, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselning AC, Schaaf HS. Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. J Infect. 2013 Apr; 66\(4\):320–9. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.09.002> PMID: 22960077](#)
 55. [Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. Thorax. 2014 May; 69\(5\):458–64. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203900> PMID: 24064441;](#)
 56. [Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesselning AC, Achar J, et al; Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis: Practice-Based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 15; 195\(10\): 1300–1310. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1227> CI PMID: 27854508](#)
 57. [Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, et al. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. Eur Respir J 2016; 47: 394–402.](#)
 58. [De Lorenzo S. et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB // European Respiratory Journal. –2013. – Vol. 41, № 6. –P. 1386-1392.](#)
 59. [Tiberi S.G., Sotgiu,L.D'Ambrosio,R. Centis,M. Abdo Arbex,E. Alarcon Arrascue. Comparison of effectiveness and safety of imipenem/clavulanate- versus meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB/Eur Respir J, \(2016\), <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00214-2016>.](#)
 60. [Хирургия туберкулеза у детей / под редакцией Л. Б. Гиллера. – Москва. 2016. – с. 134-315. ISBN 978-5-91851-014-8.](#)
 61. [Ловачева О.В., Сивокотов И.В., Эргешов А.Э., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. Использование клапанного бронхоблокатора в лечении больных с детсруктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №10. – С.58-61](#)
 62. [Васильева И.А., Самойлова А.Г., Черноусова Л.Н., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н., Аксенова В.А., Баласаниянц Г.С., Барышникова Л.А., Валиев Р.Ш., Казенный Б.Я., Казиминова Н.Е., Карпина Н.Л., Каюкова С.И., Клевно Н.И., Комиссарова О.Г., Ларионова Е.Е., Ловачева О.В., Марьяндышев А.О., Морозова Т.И., Перфильев А.В., Попов С.А., Пузанов В.А., Севастьянова Э.В., Скорняков С.Н., Стаханов В.А., Эргешов А.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – Издание второе ООО «НЬЮ ТЕРРА», 2016. – 52с](#)
 63. [Казаков А.В., Можокина Г.Н., Аксенова В.А. и др. Влияние генетического полиморфизма генов ферментов ответственных за биотрансформацию противотуберкулезных препаратов на риск развития гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Антибиотики и химиотерапия. Т.63. №5-6. 2018г. с.20-25.](#)
 64. [Xu L. et al. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? //Chemotherapy. – 2017. – Т. 62. – №. 5. – С. 269-278.](#)

65. [Lang S. M. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: a prospective pilot study //International journal of mycobacteriology. – 2019. – Т. 8. – №. 1. – С. 89.](#)
66. [Рясенский Д. С., Гришкина Н. А. Влияние гепатопротектора "Фосфоглив®" на спектр фосфолипидов мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 11.](#)
67. [Г.С. Баласанянц. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации Медицинский альянс научно-практический журнал. – СПб, 2013. - №4. – стр.79-83.](#)
68. [Обновленные рекомендации ВОЗ по ведению латентной туберкулезной инфекции, 2018 год. \[Электронный ресурс\]. Режим доступа: <https://coinfection.net/rukovodstvo-po-vedeniyu-pacientov-s-latentnoj-tuberkuleznoj-infekciej/>](#)
69. [ТБ/HIV: a clinical manual, 2nd ed. Geneva, WHO, 2004 \(WHO/HTM/TB/2004.329 \[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42830/9244546345_rus.pdf;jsessionid=C5B42F73300F1DFA062A...?sequence=3\]\(https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42830/9244546345_rus.pdf;jsessionid=C5B42F73300F1DFA062A...?sequence=3\)](#)
70. [Клевно Н.И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией \(распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика\). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Москва, 2015, 49с.](#)
71. [ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство /под редакцией акад. РАМН В.В.Покровского- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-608с.ISBN 978-5-9704-2442-1.С-160.](#)
72. [Lienhardt C, Rodriques LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 1997, 1\(3\):196–204.](#)
73. [Payam Nahid, Susan E. Dorman, Narges Alipanah, Pennan M. Barry, Jan L. Brozek, Adithya Cattamanchi, Lelia H. Chaisson, Richard E. Chaisson, Charles L. Daley, Malgosia Grzemska. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 7, 1 October 2016, Pages e147–e195, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>](#)
74. [Anthony J Garcia-Prats, Heather R Draper, Heather Finlayson, Jana Winckler, André Burger, Barend Fourie, Stephanie Thee, Anneke C Hesselning, H Simon Schaaf Author Notes. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug-resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases, Volume 67, Issue 11, 1 December 2018, Pages 1777–1780, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy416>.](#)
75. [H. Simon Schaaf, Robert P. Gie, Magdalene Kennedy, Nulda Beyers, Peter B. Hesselning and Peter R. Donald. Evaluation of Young Children in Contact With Adult Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis: A 30-Month Follow-up. Pediatrics. May 2002, 109 \(5\) 765-771; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.109.5.765>.](#)
76. [Ameneh Khatami, Philip N.Britton, Ben J.Marais. Management of Children with Tuberculosis. Clin Chest Med 40 \(2019\) 797–810. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.08.003>](#)

-

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Аксенова Валентина Александровна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
2. Барышникова Лада Анатольевна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
3. Бармина Наталья Александровна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
4. Баронова Ольга Дмитриевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
5. Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
6. Довгалюк Ирина Федоровна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
7. Долженко Елена Николаевна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
8. Казаков Алексей Владимирович, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
9. Камаева Наталья Геннадьевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
10. Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
11. Лугинова Евдокия Федоровна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
12. Мотанова Людмила Николаевна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
13. Панова Анна Евгеньевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
14. Поддубная Людмила Владимировна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
15. Попкова Галина Георгиевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
16. Самойлова Анастасия Геннадьевна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
17. Севостьянова Татьяна Александровна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
18. Тюрин Игорь Евгеньевич, д.м.н., конфликта интересов нет;
19. Фатыхова Рамзия Хамитовна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;
20. Чугаев Юрий Петрович, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: Поиск в электронных базах данных. Поиск публикаций выполнялся в библиографических базах данных PubMed, Кокрейновской библиотеке, отечественной научной электронной библиотеке eLibrary.ru. Глубина поиска составила 15 лет.

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

В соответствии с перечнем должностей медицинских работников[11]:

врач-фтизиатр; врач-фтизиатр участковый; врач-инфекционист; врач общей практики (семейный врач); врач-педиатр; врач-педиатр городской (районный); врач-педиатр участковый.

Оценка значимости проводилась в соответствии с рейтинговой оценкой уровней достоверности доказательств (табл. 10-12).

Таблица 10. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющиеся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 11. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 12. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон Российской Федерации от 18.06.01 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»;
2. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
3. Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003)
4. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951)
5. Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»;
6. Методическое руководство «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции». М.-2018., - 48с. ISBN978-5-9907438-7-8
7. Номенклатура специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование (Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н)
8. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012)
9. Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012)
10. Профилактика туберкулеза (Постановление Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13)
11. Порядок диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза (Приказ МЗ РФ от 13 марта 2019 г. N 127н)
12. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 октября 2018 г. N 684н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-фтизиатр"
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. N 124н "Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза"

Режимы химиотерапии

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании лекарственной чувствительности МБТ, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии.

В лечении туберкулеза используется пять режимов химиотерапии (таблица 13). Выбор режима осуществляется с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя у пациента, либо предполагаемой лекарственной устойчивости (контакт с больным МЛУ/ШЛУ-ТБ).

Режимы химиотерапии:

I и III - при лекарственной чувствительности МБТ,

II - при монорезистентности МБТ к H или полирезистентности, но не МЛУ,

IV - при МЛУ МБТ с лекарственной чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов (или из контакта с больным МЛУ-ТБ),

V - при ШЛУ МБТ (МЛУ + лекарственной устойчивостью к препаратам группы фторхинолонов, или из контакта с больным ШЛУ-ТБ).

Таблица 13

Режимы химиотерапии пациентов с туберкулезом

режим	Фазы	
	Интенсивной терапии	Продолжения терапии

I	2-3 H R/Rb Z E [S]	4* H R/Rpt 4*H R E 5** H R E 12 H R/Rb/Rpt 12 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb E [Z]
II	3 R/Rb E Z Lfx/Sfx/Mfx [Pto/Eto] [Km/Am/Cm] 6 R E Z Lfx****	6 R Z Lfx /Sfx/Mfx [E] [Pto/Eto] 9 R/Rb Z E [Lfx/Sfx/Mfx] [Pto/Eto] 3-6 R E Z****
III	2-3 H R/Rb Z E	4* H R/Rpt 5** H R Z/E 9 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb/Rpt E [Z]
IV	4-8 Lfx/Mfx/Sfx Bq*** Lzd Cs/Trd Pto/Eto [Km/Am/Cm] [Z] [E] [PAS] [Tpp]	5-18 Lfx/Mfx/Sfx Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Z] [Lzd]
V	8 Bq*** Lzd Lfx/Mfx/Sfx Cs/Trd Am/K/Cm Z [E] [Pto/Eto] [PAS] [AmxImp/Мр] [Tpp****]	12-18 Lzd Mfx/Lfx Cs/Trd Z [PAS] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp / Мр]

Примечания: по жизненным показаниям препараты могут назначаться независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка/законного представителя.

Знак «/» означает «или», например, «Km/Am» означает «Km или Am».

Если препарат помещен в «[]», то это означает, что им можно заменить любой из указанных выше препаратов при невозможности их применения.

Цифра перед буквенными сокращениями указывает на количество месяцев продолжительности фазы лечения.

*При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.

**При туберкулезе органов дыхания для случаев после прерванного лечения, рецидива или категории прочие случаи повторного лечения (за исключением после неудачи).

***Bq и Tpp назначаются на 6 месяцев.

**** При сохраненной чувствительности МБТ к пиразинамиду** и этамбутолу** при ограниченных процессах по решению ВК

Сокращения: H – изониазид**, R – рифампицин**, Rb – #рифабутин**, Rpt- рифапентин, Z – пиразинамид**, E – этамбутол**, S – стрептомицин**, Km – канамицин**, Am – #амикацин**, Pto – протионамид**, Eto – этионамид**, Ct – #капреомицин, Lfx –#левофлоксацин**, Mfx – #моксифлоксацин**, Sfx – #спарфлоксацин**, Cs – циклосерин**, Trd – теризидон**, PAS – аминсалициловая кислота**, Bq – #бедаквилин**, Lzd- #линезолид**, Amx – #амоксициллин** + #клавулановая кислота**, Imp - #имипенем+циластатин**, Мр – #меропенем**, Tpp – тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат**.

Кратность применения и суточные дозы препаратов (таблица 14).

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначают с учетом массы тела и коррекцией дозировок по мере ее увеличения. Суточные дозы ПТП – изониазида**, рифампицина**, #рифабутина**, рифапентина, этамбутола**, канамицина**, #амикацина, #капреомицина**, #левофлоксацина**, #моксифлоксацина**, – назначаются в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови. Суточная доза пиразинамида** может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако, однократный прием является предпочтительным. Суточные дозы протионамида**, этионамида**, циклосерина**, теризидона**, аминсалициловой кислоты** и препаратов третьего ряда могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы.

Таблица 14

Суточные дозы лекарственных препаратов для детей и подростков

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)		Путь введения
	сут	макс, мг/сут	
Изониазид**	5-10-15 мг/кг	600мг	внутри, в/в, в/м, внутрикавернозно, ингаляционно
Рифампицин**	10-15 мг/кг	600 мг	внутри, в/в
Пиразинамид**	15-20 мг/кг	1500 мг	внутри
Этамбутол**	15-25 мг/кг	1000 мг	внутри
Стрептомицин**	15-20 мг/кг	1000 мг	в/в, в/м,

Канамицин**	15 мг/кг	750мг	в/в, в/м,
#Амикацин**	15-25 мг/кг	1000 мг	в/в, в/м,
#Левифлоксацин**	10-20 мг/кг	750 мг	внутрь, в/в,
#Моксифлоксацин**	10-15мг/кг	400 мг	внутрь, в/в,
Протионамид**	10-20 мг/кг	500 мг	внутрь
Этионамид**	10-20 мг/кг	500 мг	внутрь
#Капреомицин**	15 – 20 мг/кг	1000 мг	в/в, в/м,
Циклосерин**	10-20 мг/кг	750 мг	внутрь
Теризидон**	10-20 мг/кг	750 мг	внутрь
Аминосалициловая кислота**	150-200 мг	10000 мг	внутрь, в/в
#Бедаквилин**	Старше 6 лет (15-30кг) 200 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 100 мг 3 раза в неделю (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов) Старше 12 лет (более 30 кг) - 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов)		внутрь
#Линезолид**	10-12-15 мг/кг	600 мг	внутрь, в/в
#Амоксициллин + #клавулановая кислота**	20-45 мг/кг (в пересчете на амоксициллин)	3000 мг	внутрь
#Имипенем+циластатин**	15мг/кг	2000 мг	в/в
#Меропенем**	10-20 мг/кг	3000 мг	в/в
Рифапентин	с 12 летнего возраста - 10 мг/кг	600 ´ 2-3 раза/неделю	внутрь

Примечание: диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату и рекомендациями ВОЗ[1]; препараты отмеченные «#» назначаются при наличии информированного согласия законного представителя пациента на их применение;

*этамбутол** детям до 13 лет назначается по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии [7];*

*#амикацин** детям до 14 лет назначается по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 15-25 мг/кг/сут или 3 раза в неделю[76];*

*#левофлоксацин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии. Доказана безопасность применения #левофлоксацина** у детей менее 15 лет в дозе 10-20 мг/кг/сут в течение 6 мес. [74, 75], а так же рекомендуется ВОЗ для лечения МЛУ туберкулеза у детей [43];*

*#моксифлоксацин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии. Рекомендовано применение в дозе 10-15 мг/кг/сут для лечения МЛУ туберкулеза у детей [43, 76];*

*этионамид** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 15-20 мг/кг/сут [76];*

*#бедаквилин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в течение 6 мес. в дозах, указанных в таблице 14 [43,75];*

*#линезолид** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии, детям менее 15 кг назначается в дозе 15 мг/кг/сут, детям более 15 кг 10-12 мг/кг/сут [43, 76];*

*#меропенем**и #имипенем+циластатин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 20-40 мг/кг каждые 8 часов в сочетании с #амоксициллин+#клавулановая кислота**в дозе 80 мг/кг/сут разделенные на 3 приема [43, 62, 76];*

*пиразинамид** - доза варьирует от 15 мг/кг/сут до 40 мг/кг/сут [76];*

*#капреомицин** назначается детям по решению врачебной комиссии по жизненным показаниям согласно режиму химиотерапии при невозможности включения в схему других препаратов резервного ряда [11];*

рифапентин назначается детям старше 12 лет в дозе 10 мг/кг 2-3 раза в неделю согласно инструкции по применению.

В течение всего курса лечения проводится клинический и лабораторный мониторинг нежелательных явлений (НЯ) на препараты и их устранение (таблица 15).

Таблица 15

Мониторинг и устранение нежелательных явлений в процессе химиотерапии

(Представленные мероприятия не отменяют необходимость контроля возникновения иных побочных реакций, исключения иных причин возникновения описанных состояний, а также конкретизации и/или назначения иных видов терапии в конкретной клинической ситуации, в соответствии с клиническими рекомендациями по данным состояниям. Назначение указанных медицинских вмешательств, в том числе, лекарственной терапии, проводится в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и иными нормативными правовыми документами в сфере здравоохранения, действующими на территории Российской Федерации)

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Лабораторные и инструментальные исследования, применяемые в целях слежения за состоянием пациентов	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
Канамидин** (К), #амикацин** (Am)	Ототоксичность Вестибуло-токсичность	Оценка жалоб на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения Оценка жалоб на головокружение, неустойчивость, тошноту, рвоту, выявление нистагма	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Нефро-токсичность	Оценка симптомов олигурии, жажды, отеков, сонливости, тошноты	Общий анализ мочи ежемесячно, уровень креатинина и мочевины крови, расчет клиренса креатинина, K+, Mg++, Ca++ ежемесячно; у пациентов группы риска (старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
Капреомицин** (Сm)	Нарушения состава электролитов (гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия)	Оценка жалоб на общую слабость, сонливость, сердцебиение, аритмию, парестезии лица и конечностей, мышечные спазмы, слабость в ногах, полиурию, психоэмоциональную неуравновешенность	Определение уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно; внеплановый контроль при рвоте и диарее, выявлении изменений на ЭКГ (удлинении интервала QTc)	Диета, обогащенная калием, кальцием, магнием (при отсутствии противопоказаний)
	Нефро-токсичность	Олигурия, жажда, отеки, сонливость, тошнота	Общий анализ мочи ежемесячно, уровень креатинина и мочевины крови, расчет клиренса креатинина, K+, Mg++, Ca++ ежемесячно; у пациентов группы риска (старше 60 лет, с хронической болезнью почек, ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом) – 2 раза в месяц	Питьевой режим (не менее 1,5 л жидкости в сутки при отсутствии противопоказаний) Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
	Ототоксичность	Жалобы на шум в ушах, снижение слуха на фоне лечения	Аудиограмма ежемесячно	Избегать совместного назначения с диуретиками, НПВП, без учета функции почек и веса
Левифлоксацин** (Lfx), #моксифлоксацин** (Mfx), Спарфлоксацин** (Sfx)	Удлинение интервала QTc. нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) ежемесячно Контроль уровня калия, кальция, магния сыворотки крови ежемесячно и при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации на ЭКГ	Избегать совместного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc на ЭКГ
	Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий	Не требуются	Избегать совместного приема с преднизолоном**
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов при частой диарее, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины C.difficile при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
	Фото-сенсibilизация	Оценка состояния кожных покровов,	Не требуются	Исключить длительное пребывание на

		выявление гиперемии и зуда открытых участков кожи		солнце, в солнечные дни применять защитный крем (SPF 30-50)
	Нарушение углеводного обмена	Оценка симптомов дисгликемии (повышение/резкое снижение аппетита, гипергидроз, дрожь, нервозность, спутанность сознания)	Контроль уровня глюкозы крови не реже 1 раза в месяц, у пациентов с сахарным диабетом не реже 1 раза в неделю	Коррекция нарушений при их выявлении
	Нейротоксические реакции	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, слабость, нарушения сна, возбуждение, парестезии, судороги	Не требуются; При выявлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, тиреотропного гормона (ТТГ) (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дозы Lfx, Sfx с учетом функции почек Избегать совместного применения с НПВП, теофилином у пациентов старше 60 лет, с патологией нервной системы, судорожным синдромом в анамнезе
Пиразинамид** (Z)	Гиперурикемия, артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов артрита	Контроль уровня мочевой кислоты крови не реже 1 раза в месяц, при хронической болезни почек – 1 раз в 2 недели в течение первого месяца интенсивной фазы, далее не реже 1 раза в месяц Внеплановый контроль уровня мочевой кислоты и креатинина крови при появлении клинических симптомов (артралгий, артрита)	Прием не менее 1,5 л жидкости в сутки (желательно употребление слабощелочного питья – минеральной воды, слабого содового раствора при отсутствии противопоказаний); диета (избегать белковых перегрузок и приема алкоголя)
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с хронической патологией печени Гепатопротекторы при наличии факторов риска гепатита
Этамбутол** (E)	Неврит зрительного нерва	Оценка жалоб на снижение зрения, появление скотом и сужение полей зрения, болезненность при движении глаза, нарушение цветоощущения	Консультация офтальмолога с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза, коррекция дозы препарата с учетом функции почек, тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
Циклосерин** (Cs), Теризидон** (Trd)	Периферическая нейропатия	Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах; оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня креатинина, глюкозы, электролитов, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дозы с учетом веса и функции почек Избегать совместного приема с имепенемом/циластатином
	Психоз	Выявление бреда, галлюцинаций, резкого нарушения поведения пациента При появлении симптомов – консультация психиатра	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и глюкозы крови; по показаниям - анализ мочи на этанол/психоактивные вещества	
	Судороги	Оценка симптомов судорог с потерей сознания или без таковой	Не требуются При появлении симптомов – внеплановый контроль креатинина и глюкозы крови, консультация невролога, электроэнцефалография по показаниям	
	Депрессия	Выявление жалоб на подавленное настроение, астению, потерю интереса, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита в течение двух недель и более	Не требуются При появлении симптомов – контроль ТТГ (по показаниям), консультация психотерапевта, психиатра	
Аминсалициловая кислота** (PAS)	Тошнота и рвота	Выявление жалоб на тошноту и рвоту	Не требуются	Использование гранулированных форм, назначение низкой стартовой дозы с постепенным наращиванием в течение 1-2 недель, прием через 1 ч после приема других препаратов, с легким перекусом, на ночь Лечение заболеваний ЖКТ
	Диарея	Контроль частоты и характера стула Контроль жалоб на боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте, диарее), по показаниям – ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости	
	Гастрит			
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	

Протионамид** (Pto), Этионамид** (Eto)	Тошнота и рвота Гастрит	Выявление жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита, боли и дискомфорт в эпигастрии, метеоризм, отрыжку	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, амилазы, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Дробный прием (тремя отдельными дозами), прием на ночь, с легким перекусом Лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 6 месяцев	
Бедаквилин** (Bq)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуется При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте), по показаниям - ЭГДС	Прием препарата во время еды, с легким перекусом или на ночь
	Артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах	Не требуются	
	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	ЭКГ (интервал QTc) через 2, 4, 8, 12, 24 недели (еженедельно при удлинении QTc>450 мсек у мужчин, > 470 мсек у женщин до начала терапии бедаквиленом**) и контроля уровня калия и магния крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при исходном удлинении)	Коррекция уровня электролитов. Избегать одновременного приема с препаратами, удлиняющими интервал QTc, у пациентов старше 65 лет, с аритмией и обмороками в анамнезе, тяжелой ИБС, удлинением интервала QTc, сердечной недостаточностью, гипокалиемией, гипотиреозом
Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с тяжелой патологией печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита	
#Линезолид** (Lzd)	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)	Выявление слабости, утомляемости, геморрагического синдрома, лихорадки	Клинический анализ крови в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц (еженедельно при миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме препаратов с миелосупрессивным эффектом); а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца	Пиридоксин** 50-100 мг/сут При миелосупрессии в анамнезе, одновременном приеме других препаратов с миелосупрессивным – действием применять дозу Lzd менее 600 мг/сут[21]
	Периферическая нейропатия	Выявление жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах, оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются При появлении клинических симптомов – контроль уровня электролитов, глюкозы, ТТГ (по показаниям), консультация невролога	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза
	Оптическая нейропатия	Контроль жалоб на изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения	Консультация офтальмолога с оценкой состояния глазного дна ежемесячно	Коррекция дефицита питания, гиповитаминоза; тщательный контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом
	Серотониновый синдром	Выявление симптомов психического возбуждения, тремора, гиперрефлексии, непроизвольных сокращений мышц, атаксии, нистагма, диареи, ощущения жара (минимум 3 симптома)	Не требуются	Избегать приема продуктов с высоким содержанием тирамина, совместного приема Lzd с серотонинергическими препаратами (амитриптилин, СИОЗС)
	Тошнота, рвота	Контроль жалоб на тошноту, рвоту	При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов, кислотно-щелочного состояния и лактата крови (при повторной рвоте, риск лактат-ацидоза)	
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются	Пробиотики
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат** (Трр)	Головокружение, сонливость	Контроль жалоб на головокружение и сонливость	Не требуются	

	Гипотиреоз	Контроль жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Контроль уровня ТТГ каждые 2 месяца	
	Тошнота и рвота	Контроль жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата на ночь, с легким перекусом; Коррекция дозы с учетом массы тела и переносимости
	Аллергические реакции (транзиторная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка выше 38°C)	Контроль жалоб, состояния кожных покровов и температуры тела	Оценка уровня эозинофилов при плановом ежемесячном контроле клинического анализа крови	
	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Контроль уровня билирубина, АЛТ, АСТ раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной фазы лечения, далее ежемесячно, в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов	Избегать назначения пациентам с нарушением функции печени Гепатопротекторы при наличии заболевания печени и других факторов риска гепатита
#Амоксициллин + клавулановая кислота** (Amx)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C. difficile</i> водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики
#Имипенем + циластатин ** (Imp), #меропенем** (Mp)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, снижение аппетита	Не требуются При появлении клинических симптомов – внеплановый контроль АЛТ, АСТ, креатинина, электролитов (при частой рвоте)	Прием препарата в начале еды Коррекция дозы с учетом функции почек
	Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановый контроль электролитов, общего анализа крови, уровня креатинина и альбумина крови, экспресс-анализ фекалий на токсины <i>C. difficile</i> при водянистой диарее 4 раза в сутки и более, повышении температуры тела, подозрении на псевдомембранозный колит	Избегать длительного приема антисекреторных препаратов Пробиотики

- [1] WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment World Health Organization 2019(<https://www.who.int/tb/en/>)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания (дети)

Включает несколько этапов диагностического поиска.

1.1. Отбор лиц с риском развития локального туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП)

Выявление туберкулеза у детей осуществляется профилактически [1]. С этой целью в России проводится ежегодный скрининг на туберкулез детского населения методом иммунодиагностики и флюорографического обследования: до 7 лет включительно проводят пробу с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 ТЕ), с 8 до 14 лет включительно - пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), с 15 до 17 лет включительно - пробу с АТР или флюорографию (рентгенографию) органов грудной клетки. По результатам профилактического осмотра к врачу фтизиатру направляют лиц с подозрением на туберкулез:

- аномальные реакции на иммунодиагностические тесты (положительные и сомнительные на пробу с АТР, впервые положительные или усиливающиеся на пробу Манту с 2ТЕ);
- патологические изменения на флюорограмме (рентгенограмме) органов грудной клетки.
- при наличии клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, независимо от результатов иммунодиагностических проб.

1.2. Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы.

Пациенты, отобранные на первом этапе, подлежат тщательному обследованию у врача-фтизиатра с целью исключения или подтверждения локального туберкулеза.

С этой целью проводятся следующие методы исследования:

- *Активное выяснение жалоб у ребенка (родителей):*

- ухудшение общего состояния,
- повышение температуры тела,
- жалобы, указывающие на локальное поражение органов и систем – кашель (сухой или с мокротой), боли в грудной клетке, одышку.

- *Тщательный сбор анамнеза:*

- динамика туберкулиновых проб и других тестов,
- сведения о вакцинации против туберкулеза,
- контакт с больными туберкулезом (длительность, периодичность),
- предыдущее лечение у фтизиатра,
- сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов,
- длительное лечение какими-либо препаратами.

- *Обследование окружения ребенка на туберкулез является обязательным – всем членам семьи проводится флюорография органов грудной клетки.*

- *Объективный осмотр:*

Выявление симптомов интоксикации, аускультация (наличие хрипов и т.д.), состояние периферических лимфатических узлов.

Лабораторная диагностика

- анализы клинические и биохимические (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови);

- бактериологическая (этиологическая) диагностика (выявление возбудителя различными методами).

Лучевая диагностика

Всем детям с положительной реакцией на пробу с АТР показана МСКТ органов грудной клетки.

Дополнительные методы исследования (ДМИ) проводят по показаниям:

- УЗИ органов грудной полости
- УЗИ органов брюшной полости и почек.
- УЗИ периферических лимфатических узлов.

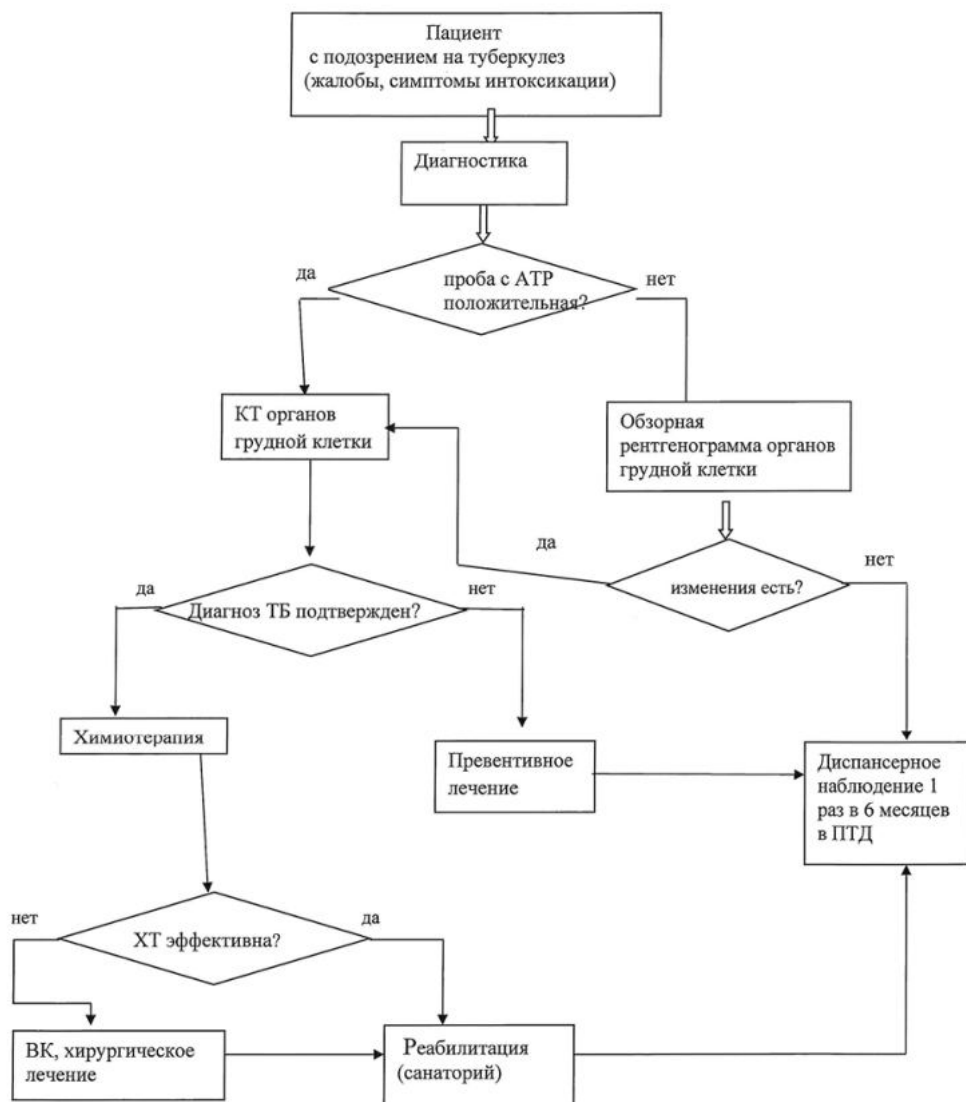
При выявлении каких-либо изменений при проведении ДМИ ребенка необходимо проконсультировать у специалистов по внелегочному туберкулезу.

Инвазивные методы обследования:

Трахеобронхоскопия проводится:

- при подозрении на туберкулез бронхиального дерева (ателектаз, наличие обширных инфильтративных изменений с деструкцией легочной ткани, бронхогенные очаги отсева, «надсадный» кашель);
- при необходимости верификации диагноза (трахеобронхоскопия с комплексом биопсий).

Схема обследования при подозрении на туберкулез органов дыхания у детей представлена на рисунке 1.



Алгоритм выбора режима химиотерапии (дети).

Выбор режима химиотерапии основывается на результатах определения лекарственной устойчивости возбудителя молекулярно-генетическими и культуральными методами.

Выбор режима химиотерапии у пациентов с отрицательными результатами микробиологического и молекулярно-генетического исследования диагностического материала или при положительном результате молекулярно-генетического исследования, но недостаточном количестве материала для определения лекарственной чувствительности возбудителя основывается на данных анамнеза о риске множественной лекарственной устойчивости (рис.2).

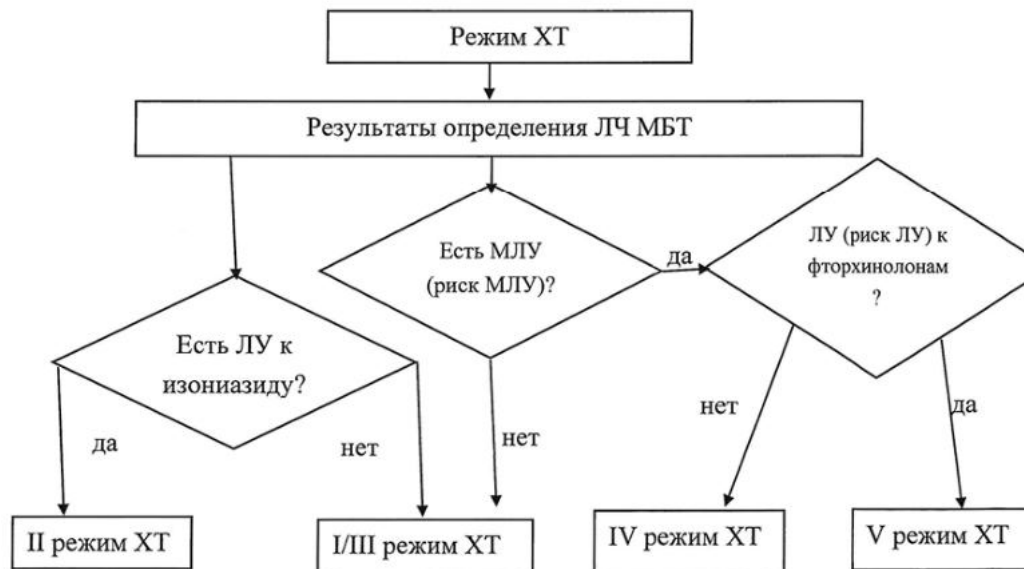


Рис.2. Схема выбора режима химиотерапии у детей

[1] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. N 124н

"Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза"

Общая схема обследования при подозрении на туберкулез органов дыхания у детей и ведение пациента

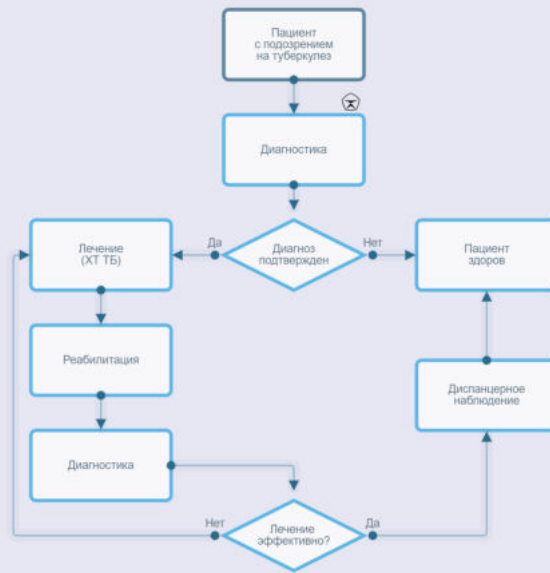


Схема выбора режима химиотерапии у детей

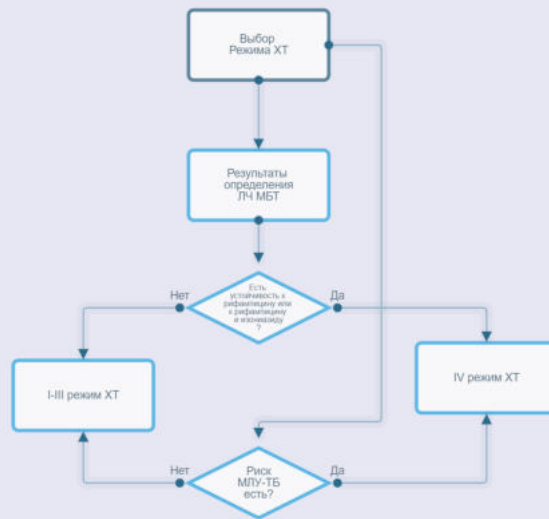
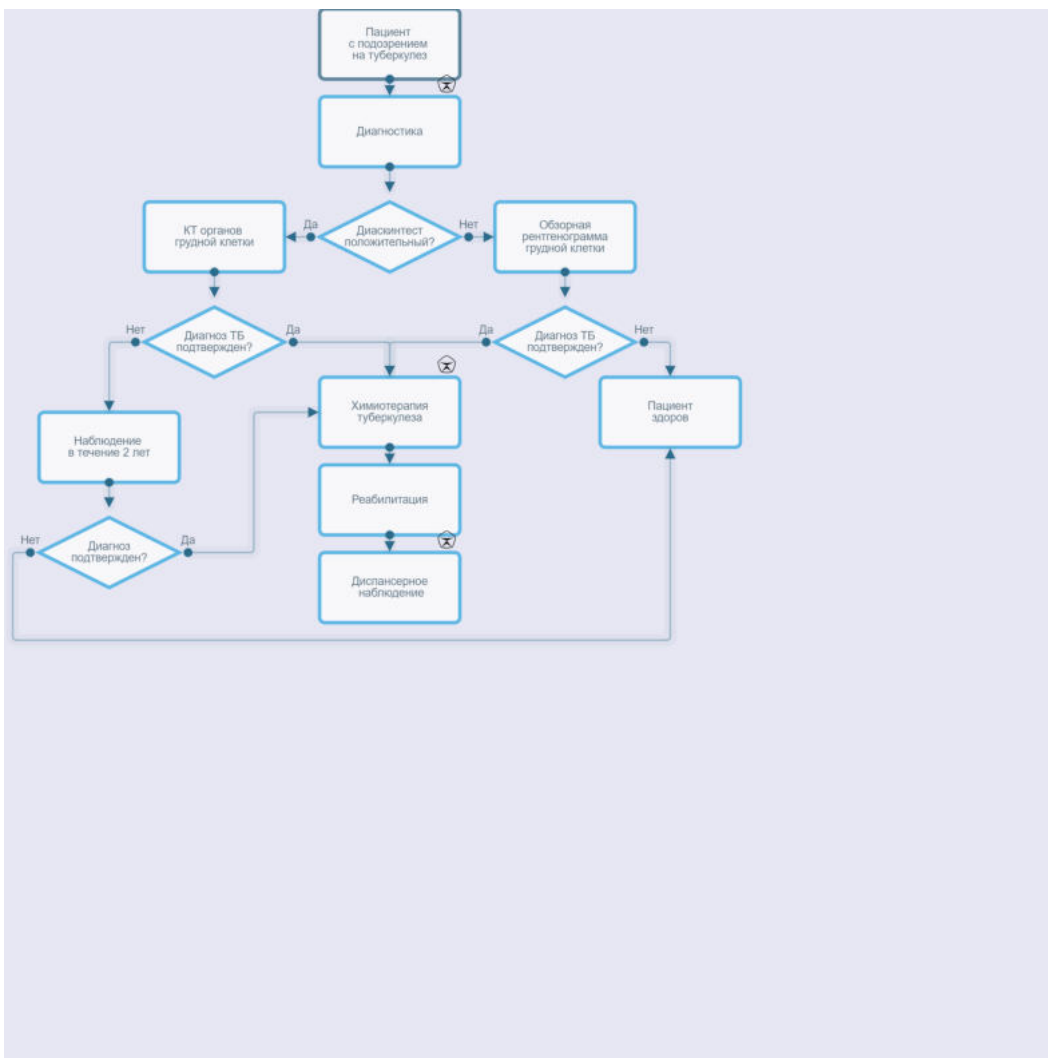


Схема диагностики туберкулеза органов дыхания у детей



Приложение В. Информация для пациентов

Что такое туберкулез?

Туберкулез заразен и опасен. Туберкулез - это инфекционное заболевание, которое передается от больного человека, выделяющего микобактерии (палочка Коха), в окружающую среду. Туберкулез чаще поражает легкие, у детей – внутригрудные лимфатические узлы, но также может развиваться и в других органах (например: костях, мозгу, почках).

Как вы могли заразиться туберкулезом?

Пути проникновения инфекции чаще всего – дыхательные пути, когда микробы в огромном количестве попадают с капельками слюны и мокроты, которые выделяют больные туберкулезом взрослые и подростки при чихании, кашле, разговоре. Микобактерии устойчивы к воздействию внешних факторов и длительное время сохраняются во внешней среде. Больной заразной формой туберкулеза, не получающий необходимого лечения, заражает примерно 10 - 15 человек в год. Для детей особо опасными являются больные туберкулезом родственники (мамы, папы, бабушки, дедушки и т.д.) Реже заразиться туберкулезом можно при употреблении в пищу молочных продуктов от больных туберкулезом животных.

Когда развивается туберкулез?

При попадании туберкулезной палочки в организм, начинается «борьба» между микробом и организмом. Защитные силы организма (иммунитет) в большинстве случаев не дают туберкулезу развиваться. Поэтому микобактерии туберкулеза могут находиться в «спящем состоянии» в вашем организме долгое время, не приводя к болезни. Но если иммунитет ослаблен, или инфекция массивная и постоянно поступает в организм ребенка (при контакте), то в итоге развивается заболевание - туберкулез.

Как проявляется туберкулез?

Туберкулез у детей может начинаться и протекать бессимптомно. У части пациентов на начальных стадиях развития болезни признаки туберкулеза напоминают простудное заболевание. В большинстве случаев болезнь развивается постепенно и по мере ее развития может появиться:

- Повышенная утомляемость;
- Неподдающийся лечению кашель (в течение 2-3-х недель);
- Снижение аппетита;
- Потеря веса;
- Раздражительность, плохой сон;
- Повышение температуры тела по вечерам (чаще 37,5-37,6);
- Ночная потливость;

При появлении симптомов заболевания необходимо обратиться к врачу!

Как выявляют туберкулез?

У детей туберкулез выявляют с помощью иммунодиагностических проб. Ежегодно, начиная с одного года, детям проводят туберкулинодиагностику (пробу Манту с 2 ТЕ), с 8 лет – аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР). Затем по результатам проб проводят рентгенологическое обследование. Иммунодиагностические пробы необходимо делать для раннего выявления туберкулеза, так как начальные его стадии протекают бессимптомно.

Как лечить туберкулез?

Туберкулез – серьезное заболевание, требующее тщательного и длительного лечения под наблюдением специалиста (врача-фтизиатра). Лечение длительное – 6 и более месяцев. При регулярном приеме препаратов туберкулез излечим.

Во время проведения курса лечения Ваш врач будет контролировать переносимость противотуберкулезных препаратов, в анализах крови ежемесячно смотреть билирубин и ферменты печени. При появлении жалоб на тошноту, рвоту анализы назначают внепланово, врач корректирует назначение препаратов.

Профилактика туберкулеза начинается в родильном доме. Здоровым новорожденным вводят вакцину против туберкулеза на 3 сутки от рождения. Вакцина предохраняет детей раннего возраста от туберкулезного менингита, развитие которого у не вакцинированных приводит к летальному исходу. В очаге туберкулезной инфекции (больны родственники) необходимо проводить следующие мероприятия: постоянная влажная уборка, изоляция больного или ребенка от больного (санаторий), заключительная дезинфекция после изоляции больного. Детям из контакта назначают профилактическое противотуберкулезное лечение на 3-6 месяцев для предупреждения развития заболевания.

Приложение Г.

Нет