



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Туберкулез у детей

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

Год утверждения (частота пересмотра): **2024**

Возрастная категория: **Дети**

Пересмотр не позднее: **2026**

ID: **507**

Разработчик клинической рекомендации

- **Российское Общество Фтизиатров**
- **Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АЛТ аланинаминотрансфераза

АСТ аспаргатаминотрансфераза

АТР** аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ВК врачебная комиссия

ВЛТ внелегочный туберкулез

ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота

ИП искусственный плевмоторакс

КББ клапанная бронхоблокация

КУМ кислотоустойчивые микроорганизмы

ЛУ лекарственная устойчивость

ЛЧ лекарственная чувствительность

МБТ микобактерии туберкулеза

МБТК микобактерии туберкулезного комплекса

МГМ молекулярно-генетические методы

МЛУ множественная лекарственная устойчивость

МЛУ ТБ туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ

РР ТБ туберкулез, вызванный возбудителем с устойчивостью к рифампицину**

НПВП нестероидные противовоспалительные препараты

НТМБ нетуберкулезные микобактерии

пре-ШЛУ - пре-широкая лекарственная устойчивость

ПТП противотуберкулезный препарат

ПТК первичный туберкулезный комплекс

ПЦР полимеразная цепная реакция

ТБ туберкулез

ТВГЛУ туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

ТПЛУ туберкулез периферических лимфатических узлов

УГТ урогенитальный туберкулез

ЦНС центральная нервная система

ФРБТ Федеральный регистр лиц, больных туберкулёзом

ШЛУ широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ ТБ туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

ЭК эндобронхиальный клапан

IGRA Interferon-Gamma Release Assays

Термины и определения

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.

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

Пациент с другим случаем повторного лечения – это пациент, у которого зарегистрирован повторный эпизод заболевания после прерывания терапии или неэффективного курса терапии.

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

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

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

M. tuberculosis complex (МБТК) - группа микроорганизмов рода *Mycobacterium tuberculosis complex*, вызывающих специфические туберкулезные поражения органов и тканей.

Малая форма туберкулеза - характеризуется небольшой гиперплазией 1-2-х групп внутригрудных лимфатических узлов (от 0,5 до 1,5 см) или наличием единичных до 10 мм очагов в пределах 1-го или 2-х сегментов одного или обоих легких.

Монорезистентность – устойчивость микобактерии туберкулеза только к одному противотуберкулезному препарату (кроме рифампицина**).

Устойчивость к изониазиду** – подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к изониазиду** с подтвержденной чувствительностью к рифампицину** независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Устойчивость к рифампицину** (рифампицин-резистентность, РР) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M.*

tuberculosis complex по крайней мере к изониазиду** и рифампицину** независимо от устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

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

Пре-широкая лекарственная устойчивость – подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду**, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону.

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

Рифампицин-устойчивый туберкулез (РУ-ТБ) - ТБ, вызванный устойчивыми к рифампицину** штаммами *M. tuberculosis*. Эти штаммы могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду** (МЛУ-ТБ) либо устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам первого или второго ряда. Случаи МЛУ-ТБ и РУ-ТБ часто объединены в определение МЛУ/РУ-ТБ, когда применяются режимы лечения МЛУ-ТБ.

Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый ТБ (НУ-ТБ) - ТБ, вызванный устойчивыми к изониазиду** и чувствительными к рифампицину** штаммами *M. tuberculosis*.

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

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду**, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к #линезолиду** или #бедаквилину**.

МЛУ ТБ - туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с устойчивостью к рифампицину** или рифампицину** и изониазиду** одновременно., подтвержденной любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом или клинически установленной;

Пре-ШЛУ ТБ - туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с пре-широкой лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим или молекулярно-генетическим методом или клинически установленной (МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам)

ШЛУ ТБ - туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и любому другому препарату группы А).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

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).

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.

Естественный резервуар туберкулезной микобактерии – человек, домашние и дикие животные, птицы.

Основным механизмом передачи инфекции является аэрогенный. 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.

При наличии факторов риска внешних и внутренних, приводящих к снижению общей резистентности организма, развивается заболевание туберкулезом, которое идентифицируется появлением клинко-рентгенологических, лабораторных и микробиологических признаков патологии. Болезнь, как правило, локализуется во внутригрудных лимфатических узлах, 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 туберкулезного процесса, поражением лимфатической системы, частым появлением внелегочных форм заболевания и гиперсенсibilизации организма.

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%, 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 2021г. заболели туберкулезом 10,6 млн человек: из них 1,17 млн. детей (0-14 лет). Умерло в 2021 году от туберкулеза детей (0–14 лет) – 196 000 [3].

В настоящее время в РФ отмечается стойкая положительная динамика эпидемической ситуации по туберкулезу у детей. Последние 5 лет продолжается снижение показателя заболеваемости туберкулезом как в целом у детей и подростков, так и в различные возрастные периоды. Доля детей 0-14 лет в структуре больных туберкулезом сохраняется примерно на одном уровне и в 2022 году составила 3,7% (в 2017 году – 3,5%), доля детей 15-17 лет также существенно не меняется: в 2022 году – 1,28% (в 2017 году 1,2%). Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-4 года уменьшился с 14,8 на 100 000 детей в 2018 году, до 7,3 на 100 000 детей в 2022 году; в группе детей 5-6 лет с 8,6 на 100 000 детей в 2018 году до 6,0 на 100 000 детей в 2022 году; в группе детей 7-14 лет с 7,3 на 100 000 детей в 2018 году до 6,5 на 100 000 детей в 2022 году, в группе детей 15-17 лет с 18,4 на 100 000 детей в 2018 году до 13,0 на 100 000 детей в 2022 году. Число случаев туберкулёза мозговых оболочек и центральной нервной системы (ТБ МО и ЦНС), признанного индикатором эффективности противотуберкулёзной иммунизации детей, представлено за последние 5 лет единичными случаями: в 2018 году – 10 случаев, в 2019 году- 11, 2020 году – 4 случая, в 2021 году – 7 случаев и в 2022 году – 8 случаев. Таким образом, можно констатировать стабильное двукратное снижение числа детей с ТБ МО и ЦНС за последние 10 лет. Потенциально это может быть обусловлено повышением охвата детей противотуберкулёзной иммунизацией вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ, БЦЖ-М) при рождении и улучшением случаев выявления туберкулёза среди членов семьи беременных женщин. Доля бактериовыделителей у детей 0–4 лет, 5-6 лет и 7-14 лет составляет лишь 4,0%, 3,5% и 9,3% соответственно (в 2022 г., форма № 8). У детей, болеющих туберкулезом, преимущественно наблюдается поражение внутригрудных лимфатических узлов, поэтому бактериовыделение не может быть основным критерием распространенности процесса. Доля детей 15–17 лет с бактериовыделением, определяемым любым методом, была выше чем у детей до 14 лет и составила в 2022 г. 21,7%, что объясняется поражением легочной ткани в 88,%, [4]. Отсутствие бактериовыделения у детей предполагает назначение эмпирических режимов химиотерапии, что представляет определенные сложности для врача.

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).

Туберкулез (A15-A19)

Включены:

- инфекции, вызванные *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*

Исключены:

- врожденный туберкулез (P37.0)
- болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции (B20.0)
- пневмокониоз, связанный с туберкулезом (J65)
- последствия туберкулеза (B90.)
- силикотуберкулез (J65)

Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически (A15):

A15.0 - Туберкулез легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры;

A15.1 - Туберкулез легких, подтвержденный только ростом культуры;

A15.2 - Туберкулез легких, подтвержденный гистологически;

A15.3 - Туберкулез легких, подтвержденный неуточненными методами;

A15.4 - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.5 - Туберкулез гортани, трахеи и бронхов, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.6 - Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.7 - Первичный туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.8 - Туберкулез других органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически;

A15.9 - Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации, подтвержденный бактериологически и гистологически;

Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически (A16):

A16.0 - Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований;

A16.1 - Туберкулез легких без проведения бактериологического и гистологического исследований;

A16.2 - Туберкулез легких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.3 - Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.4 - Туберкулез гортани, трахеи и бронхов без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.5 - Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.7 - Первичный туберкулез органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.8 - Туберкулез других органов дыхания без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A16.9 - Туберкулез органов дыхания неуточненной локализации без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении;

A17+ - Туберкулез нервной системы;

A17.0+ - Туберкулезный менингит (G01*);

A17.1+ - Менингеальная туберкулема (G07*);

A17.8+ - Туберкулез нервной системы других локализаций;

A17.9+ - Туберкулез нервной системы неуточненный (G99.8*);

A18 - Туберкулез других органов;

A18.0+ - Туберкулез костей и суставов;

A18.1+ - Туберкулез мочеполовых органов;

A18.2 - Туберкулезная периферическая лимфаденопатия;

A18.3 - Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;

A18.4 - Туберкулез кожи и подкожной клетчатки;

A18.5+ - Туберкулез глаза;

A18.6+ - Туберкулез уха;

A18.7+ - Туберкулез надпочечников (E35.1*);

A18.8+ - Туберкулез других уточненных органов;

A19 - Милиарный туберкулез;

A19.0 - Острый милиарный туберкулез одной уточненной локализации;

A19.1 - Острый милиарный туберкулез множественной локализации;

A19.2 - Острый милиарный туберкулез неуточненной локализации;

A19.8 - Другие формы милиарного туберкулеза;

A19.9 - Милиарный туберкулез неуточненной локализации.

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;

A16.7 - Первичный туберкулез органов дыхания 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].

Характеристика туберкулезного процесса включает данные по локализации и фазе процесса, а также наличию или отсутствию МБТ в диагностическом материале, полученном от пациента.

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

Фаза процесса:

- 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, свищи, легочно-сердечная недостаточность. У детей обычно - ателектаз, бронхолегочное поражение.

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

Основные клинические формы туберкулеза:

- Туберкулез органов дыхания:

Выделяют следующие клинические формы туберкулеза органов дыхания:

- первичный туберкулезный комплекс (форма первичного туберкулеза, характеризующаяся развитием воспалительных изменений в легочной ткани, поражением регионарных внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом);
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (поражение различных групп лимфатических узлов в результате первичного заражения МБТ);
- диссеминированный туберкулез легких (различные процессы, развивающиеся в результате распространения микобактерий туберкулеза гематогенным, лимфогенным и смешанным путями; протекает как острый, подострый и хронический);
- очаговый туберкулез легких (характеризуется наличием фокусных образований до 1,0 см диаметром продуктивного, экссудативного и казеозного-некротического генеза, локализующихся в одном или обоих легких и занимающих 1-2 сегмента);
- инфильтративный туберкулез легких (характеризуется наличием воспалительных фокусов в легких более 1,0 см в диаметре, преимущественно экссудативного характера с казеозным некрозом и наличием или отсутствием деструкции легочной ткани и бронхогенного обсеменения);
- казеозная пневмония (развитие специфического процесса с преобладанием казеозно-некротического воспаления, локализующегося в пределах доли и более, для которого характерны тяжелое состояние пациента, лихорадка, выраженная интоксикация, обильное бактериовыделение);
- туберкулема легких (фокус казеозного некроза более 1,0 см в диаметре, окруженный фиброзной капсулой);
- кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием сформированной каверны при отсутствии выраженных фиброзных изменений в окружающей каверну легочной ткани);
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких (характеризуется наличием фиброзной каверны, развитием фиброзных изменений и других морфологических изменений в легких (пневмосклероз, эмфизема, бронхоэктазы) и наличием очагов бронхогенного отсева различной давности; течение часто сопровождается осложнениями);
- цирротический туберкулез легких (форма туберкулеза, в которой доминирует разрастание грубой соединительной ткани в легких и плевре при сохранении в толще цирротических изменений фиброзной каверны);
- туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема) (диагноз устанавливают на основании наличия выпота серозного, серозно-фибринозного, гнойного, реже – геморрагического характера по совокупности клинических и рентгенологических признаков, а характер плеврита – по результатам исследования материала, полученного при пункции плевральной полости или биопсии плевры. Туберкулез плевры, сопровождающийся накоплением гнойного экссудата, представляет собой особую форму экссудативного плеврита – эмпиему, которая развивается

при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных очагов);

- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей (различают три основные формы туберкулеза бронхов и трахеи: инфильтративную, язвенную и свищевую (лимфобронхиальные, бронхоплевральные свищи));
- милиарный туберкулез, как разновидность генерализованного процесса, характеризуется острым течением с быстрой диссеминацией (генерализацией) преимущественно продуктивного характера с поражением различных органов и систем (острый милиарный туберкулез множественных локализаций).

- Туберкулез других органов и систем:

Помимо туберкулеза органов дыхания у детей редко, но могут быть другие формы туберкулеза - внелегочной (внеторакальной) локализации. Внелегочный туберкулез часто сочетается с туберкулезом органов дыхания и развивается в результате преимущественно гематогенного распространения туберкулезной инфекции.

При внелегочном туберкулезе (ВЛТ) классификация зависит от локализации процесса.

Костно-суставной туберкулез:

- чаще поражаются позвонки, крупные одиночные суставы и трубчатые кости «богатые» губчатым веществом.

Стадии (фазы) процесса:

I фаза — преартритическая (преспондилитическая), формирование первичного очага (остита) вблизи сустава;

II фаза — артритическая (спондилитическая) переход воспаления с кости на сустав с развитием вторичного артрита;

III фаза — постартритическая (постспондилитическая) исход заболевания, стабилизация процесса.

Необходимо отметить, что костно-суставной туберкулез практически никогда не диагностируется на стадии первичного очага, обычно протекающего без клинических проявлений. Неактивный туберкулез устанавливают при сохранении остаточных специфических изменений (ограниченных мелких обызвествленных костных очагов или абсцессов в мягких тканях) и отсутствии клинико-лабораторной активности. Термин «остаточные изменения» применяют у клинически излеченных пациентов, полностью закончивших основной курс специфической противотуберкулезной терапии. Выявление соответствующих изменений у пациентов, не получавших специфического лечения, рассматривают как хронический неактивный процесс. Отсутствие клинических, лучевых и

лабораторных признаков активного туберкулезного процесса после основного курса комплексного лечения при отсутствии остаточных изменений и последствий расценивают как излечение заболевания.

Практически все клинические формы костно-суставного туберкулеза относят к хирургическим заболеваниям, а их выявление рассматривают как показания к операции.

Оперативное лечение является компонентом комплексного лечения, включающего также противотуберкулезную химиотерапию [Приложение № 6 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109] и реабилитационно-восстановительное лечение. При первично синовиальных формах туберкулезного артрита показания к операции устанавливают индивидуально, с учетом выраженности анатомофункциональных нарушений и эффективности консервативного лечения.

Симптомы у детей:

Первичного остита (остеомиелит):

- жалобы на боли, ограничение игровой активности, локальный отек;
- возможно повышение температуры тела-от субфебрильной до фебрильной;
- появление безболезненных или малоболезненных объемных образований в мягких тканях;
- формирование абсцессов с признаками флюктуации, гиперемии кожи, часто – без выраженных изменений общего статуса;
- умеренный суставной синдром (при околосуставных оститах), как правило, без существенного уменьшения и болезненности движений в суставах.

В этой стадии развития специфический процесс может осложняться параартикулярными абсцессами и свищами.

Артрита (остеоартрита, синовита):

- нарастает болевой синдром, связанный с пассивными и активными движениями в суставе - от умеренного до выраженного;
- субфебрильная или фебрильная температурная реакция;
- суставной синдром: отек, контрактура и тугоподвижность,

Спондилита:

- деформация позвоночника, чаще одноплоскостная (кифоз), от пуговчатого до остроугольного;
- болевой синдром;

-изменение общего самочувствия;

-температурная реакция – субфебрильная или фебрильная;

-неврологические нарушения, чаще – при поражениях грудных и шейных позвонков: парезы, параличи;

-абсцессы в зонах, удаленных от уровня поражения позвоночника, в т.ч. в подвздошных областях, на бедре и т.д. (устаревшее название – натечные абсцессы)

Редко формируется хронический деструктивный остеоартрит, как правило при отсутствии адекватного лечения.

Изменения в суставе формируются после затихания острой стадии, медленно прогрессируют с повторными обострениями, сопровождаются разрушением сустава с присоединением трофических изменений конечности в виде гипотонии и гипотрофии мышц.

Остаточные изменения: основные воспалительные проявления артрита (спондилита) стихают.

Может развиваться нарушение роста костей, образующих сустав и анатомо-функциональная недостаточность смежных отделов скелета, кальцинированные включения в суставе, мягких тканях, нарушение функции органа.

Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)

Факторы, способствующие возникновению туберкулёзного менингита в детском возрасте:

-отсутствие вакцинации вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ, БЦЖ-М);

-наличие иммунодефицитного состояния;

- массивная инфекция и позднее выявление процесса.

Принято различать следующие основные формы туберкулеза ЦНС, которые, по сути, являются различными стадиями одного патологического процесса:

- Базилярный менингит;

- Менингоэнцефалит;

-Спинальная форма (менингоэнцефаломиелит);

-Туберкулема головного (спинного) мозга;

-Туберкулезный абсцесс головного мозга.

Помимо типичного, варианты атипичного начала заболевания.

1. Тип «острого серозного бактериального менингита». Острое начало заболевания с повышением температуры, головной боли, поражения черепно-мозговых нервов, выраженным менингеальным синдромом;
2. Тип «Абортного менингита» (на фоне специфической терапии);
3. Тип «Черепно-мозговой травмы»;
4. Тип «Летаргического энцефалита»;
5. Тип «Острого гнойного менингита»;
6. Тип «Острого нарушения кровообращения»;

В типичном течении туберкулезного менингита выделяют три периода:

- продромальный период;
- период раздражения ЦНС
- период парезов и параличей

Исходы туберкулезного менингита:

- излечение без остаточных изменений;
- излечение с выраженными остаточными изменениями (снижение интеллекта,
- синдром двигательных расстройств, гидроцефалия, эпилепсия);
- летальный исход.

(Подробно клиника, диагностика и лечение туберкулеза ЦНС у детей представлена в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулезного менингита у детей: [https://docviewer.yandex.ru/view/0/?=\)](https://docviewer.yandex.ru/view/0/?*=))*

Урогенитальный туберкулез

Клиническая классификация урогенитального туберкулеза включает следующие формы:

I. Туберкулез мочевой системы:

1. Туберкулез почек (нефротуберкулез)

- Туберкулез паренхимы почек (I стадия, бездеструктивная форма).
- Туберкулезный папиллит (II стадия, ограниченно-деструктивная форма).
- Кавернозный нефротуберкулез (III стадия, деструктивная форма).

- Поликавернозный нефротуберкулез (IV стадия, распространенно-деструктивная форма).

Осложнения нефротуберкулеза: хроническая почечная недостаточность (ХПН), формирование свища поясничной области вследствие прорыва каверны почки в паранефральное пространство, артериальная гипертензия.

2. Туберкулез мочевыводящих путей (лоханки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры) всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек.

II. Туберкулез мужских половых органов

III. Туберкулез женских половых органов

IV. Генерализованный мочеполовой туберкулез — одновременное поражение органов мочевой и половой систем; как правило, сопровождается развитием осложнений.

Туберкулез паренхимы почек — минимальная, начальная форма нефротуберкулеза, без деструкции ткани, когда возможно не только клиническое, но и анатомическое излечение. В анализах мочи у детей патологических изменений может не быть, либо изменения в виде лейкоцитурии, микрогематурии. Признаком заболевания является, как правило, обнаружение МБТ в моче. Осложнения развиваются крайне редко. Прогноз благоприятный. Исход при благоприятном течении — клиническое и анатомическое излечение; формирование мелких кальцинатов в паренхиме почки; при неблагоприятном — прогрессирование туберкулезного воспаления с формированием субкортикальной каверны или туберкулезного папиллита.

Туберкулёзный папиллит на ранних стадиях может протекать бессимптомно. В целом это заболевание протекает достаточно тяжело в случае, если инфекционным процессом поражено несколько почечных сосочков.

Воспаление приобретает деструктивный характер и охватывает всю толщу пирамид почек с казеозным распадом и формированием каверн (полостей), которые могут быть как изолированными, так и сообщающимися с чашечно-лоханочной системой, появляются боли в поясничной области. Бактериурия (МБТ) обнаруживается не всегда. Полости распада могут очищаться и превращаться в гладкостенные кисты.

При заживлении каверн происходит обызвествление (отложение солей кальция) казеозных очагов, в глубине которых нередко сохраняются жизнеспособные микобактерии.

Кавернозный туберкулез почки патогенетически развивается двумя путями — из туберкулеза паренхимы или из папиллита. В первом случае формируется субкортикальная каверна, не сообщающаяся с чашечно-лоханочной системой; клиническая картина аналогична таковой при карбункуле почки. Диагностируется субкортикальная каверна, как правило, патоморфологически после операции в общей лечебной сети. Во втором случае формирование каверны идет за счет распространения деструкции сосочка.

У детей встречается крайне редко.

Как правило, кавернозный нефротуберкулез требует хирургического лечения. Полного излечения добиться невозможно, хотя применение методик комплексной этиопатогенетической терапии позволяет в некоторых случаях трансформировать каверну почки в санированную кисту. Благоприятный исход — трансформация каверны в санированную кисту, формирование посттуберкулезной деформации чашечно-лоханочной системы.

Туберкулез мочевыводящих путей (лоханки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры) возникает только на фоне туберкулеза почек, может рассматриваться как осложнение.

Туберкулез гениталий встречается редко, может быть у подростков, в период гематогенной диссеминации из первичного очага туберкулёза.

Развивается у девочек-подростков:

-сальпингит (90%);

-эндометрит;

-сальпингоофорит.

У мальчиков-подростков может возникать:

-туберкулезный эпидидимит (одно- или двусторонний).

-туберкулезный орхоэпидидимит (одно- или двусторонний).

Туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) сопровождается увеличением чаще всего шейных, надключичных лимфатических узлов с одной стороны. Может протекать бессимптомно, с постепенным нарастанием казеозного некроза в строме узла.

В этом случае появляются симптомы интоксикации, кожа над лимфатическим узлом становится гиперемированной, истонченной, появляется флюктуация, образуется абсцесс. В 10% случаев могут произойти расплавление и прорыв казеозно-некротических масс с образованием свищей с густым гнойным отделяемым, обычно серовато-белого цвета, без запаха. После опорожнения лимфатических узлов температура тела снижается, уменьшается болезненность, свищи медленно заживают с образованием характерных рубцов в виде уздечек или сосочков.

При неполном опорожнении узлов заболевание приобретает хроническое течение с периодическими обострениями.

Увеличение периферических лимфатических узлов может быть проявлением Микобактериоза (заболевание, вызванное нетуберкулезными микобактериями – НТМБ), особенно у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Абдоминальный туберкулез – это специфическое туберкулезное поражение органов пищеварения, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства, брюшины.

Классификация абдоминального туберкулёза

1. Туберкулёз кишечника:

- Инфильтративный
- Инфильтративно-язвенный
- Рубцово-стенотический

Осложнения: перфорация язв с развитием перитонита или абсцессов брюшной полости, кишечное кровотечение, рубцово-язвенные стриктуры кишки с развитием полной или частичной кишечной непроходимости.

2. Туберкулёз брюшины (туберкулёзный перитонит):

- Экссудативный
- Адгезивный (слипчивый)
- Казеозно-некротический

Осложнения: спаечная кишечная непроходимость, фибринозно-гнойный перитонит, абсцесс брюшной полости.

3. Туберкулёз лимфатических узлов брюшной полости:

- Активная фаза (инфильтрация, казеозный некроз)
- Неактивная фаза (рубцевание, петрификация)

Осложнения: абсцесс брюшной полости или забрюшинного пространства, перитонит.

4. Туберкулёз других органов брюшной полости (селезенки, печени, желудка и пр.).

5. Сочетание туберкулёзного поражения различных органов и тканей брюшной полости.

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 [5].

Клинические проявления туберкулеза у детей характеризуются отсутствием патогномичных 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 с пневмонией).

Туберкулез внелегочных локализаций не имеет патогномичных симптомов. Заподозрить заболевание следует в первую очередь при неэффективности неспецифического лечения, периодичности или прогрессировании симптомов заболевания, под маской которого протекает та или иная форма ВЛТ в зависимости от локализации, при появлении свищей любой

локализации, визуализации остаточных изменений перенесенного туберкулеза в легких или ВГЛУ.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Туберкулез не имеет специфических признаков, его клинические проявления разнообразны, заболевание может поражать различные органы и ткани, иногда локализуясь одновременно в нескольких органах.

Диагноз формулируется в следующей последовательности: клиническая форма туберкулеза, локализация, фаза процесса, бактериовыделение (МБТ + с указанием лекарственной чувствительности МБТ), осложнения.

Диагноз туберкулеза 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 (верификация диагноза).

При выявлении МБТ без клинических, рентгенологических и лабораторных признаков заболевания требуется динамическое наблюдение за пациентом с повторным исследованием биологического материала на МБТ.

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

Критерии установления диагноза:

Диагноз туберкулеза устанавливается на комплексе данных:

- анамнестических: длительность симптомов интоксикации и респираторных жалоб, эпизоды кровохарканья, отсутствие эффекта от проведения неспецифического лечения, контакт с пациентом с туберкулезом;
- иммунодиагностических тестов (положительные кожные и/или in vitro - IGRA);
- лабораторных: в анализе крови умеренные воспалительные изменения, лимфоцитоз;
- рентгенологических: увеличение внутригрудных лимфатических узлов, наличие очаговых, инфильтративных, полостных образований в легочной ткани;

наличие признаков поражения органов и систем внелегочной локализации;

- микробиологических (этиологическая диагностика);

- иных (инструментальные методы исследования, морфологические).

Основным условием диагностики туберкулеза является комплексное обследование пациента, включая все доступные методы исследования.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендовано** выяснение наличия следующих жалоб у детей, направленных к врачу-фтизиатру, с целью исключения заболевания туберкулезом:

- 1) ухудшение общего состояния;
- 2) повышение температуры тела до субфебрильной (постоянно или периодически);
- 3) ухудшение аппетита, снижение массы тела;
- 4) появление повышенной возбудимости или наоборот, сниженной активности ребенка, повышенная потливость (чаще ночная);
- 4) головная боль;
- 5) тахикардия;
- 6) кашель, продолжающийся более 3 недель;
- 7) боль в грудной клетке;
- 6) локальное поражение органов и систем [1, 2, 112-114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *При ЛТИ жалобы обычно отсутствуют.*

- **Рекомендован** сбор анамнеза у детей, направленных к врачу-фтизиатру, с целью уточнения степени риска заболевания туберкулезом, включая следующие сведения:

- 1) динамика иммунологических тестов по результатам ежегодной массовой иммунодиагностики (регламентирована приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2017 № 124 н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»);
- 2) сведения о вакцинации против туберкулеза;
- 3) контакт с больными туберкулезом (длительность, периодичность, наличие бактериовыделения, данные ТЛЧ);
- 4) предыдущее лечение у врача-фтизиатра, его контролируемость;
- 5) сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов;
- 6) длительное лечение какими-либо препаратами;
- 7) обязательным является обследование окружения ребенка на туберкулез – всем членам семьи проводится флюорография органов грудной клетки;

8) условия проживания ребенка (сопровождение семьи органами опеки, учреждения социального обслуживания, мигранты, вынужденные переселенцы и т.д.) [1, 2, 112-114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Полнота сбора анамнеза позволяет, во-первых, более точно оценить риск заболевания туберкулезом, во-вторых, принять решение о необходимости проведения профилактического лечения.

- У детей, с подозрением на туберкулез органов дыхания, **рекомендуется** подробно выяснить все имеющиеся жалобы с целью проведения диагностического минимума обследования для исключения или установления диагноза туберкулеза [2, 112, 115].

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. *Наличие респираторной симптоматики:* 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 у детей с жалобами, подозрительными на туберкулез, **рекомендуется** врачу выяснить наличие контакта с больным туберкулезом (родственники, соседи, друзья и т.д.); уточнить социальный статус семьи, таким образом выявить очаг инфекции или предположить возможность контакта и заражения ребенка МБТ [115-116].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: дети, особенно раннего и младшего возраста, как правило, заболевают туберкулезом, находясь в контакте с больным туберкулезом взрослым или подростком. Заболеваемость туберкулезом детей из очагов инфекции в несколько раз выше, чем в общей популяции.

- **Рекомендуется** при подозрении у ребенка туберкулеза из очага туберкулезной инфекции уточнить (запросить) 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 [11, 115-117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Учитывая, что режимы химиотерапии основаны на лекарственной устойчивости и чувствительности возбудителя, очень важно перед назначением лечения проводить тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ. Однако доля детей с бактериовыделением составляет 5-6% от пациентов с туберкулезом в возрасте 0-14 лет [114]. При этом спектр лекарственной устойчивости МБТ у предполагаемого источника более, чем в 75%-80% случаев совпадает со спектром ЛУ у заболевшего из очага ребенка [116, 117, 130, 131], что необходимо выяснять и учитывать при назначении режима химиотерапии (РХТ).*

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).*

При ВЛТ симптомы появляются со стороны пораженного органа (раздел 1.5).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика туберкулеза вне зависимости от локализации процесса проводится по единому алгоритму.

Для лабораторной диагностики туберкулеза органов дыхания используют любой доступный для исследования материал в соответствии с локализацией процесса: мокрота, плевральная, бронхоальвеолярная жидкости, биоптат бронхо-легочной ткани и др. Больным с подозрением на ВЛТ при соответствующей локализации проводят исследование синовиальной, асцитической жидкостей, осадка мочи, отделяемого из уха, отделяемого свищей, пунктатов, биоптатов, ликвора и др. биологических материалов.

- **Рекомендуется** детям с подозрением на туберкулез на этапе установления диагноза провести клинический лабораторный минимум исследования: общий (клинический) анализ крови, дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), анализ крови биохимический общетерапевтический (билирубин, АЛТ, АСТ), общий (клинический) анализ мочи, Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) для верификации диагноза и определения 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 аспаргатаминотрансферазы (АСТ) в крови.

- Пациентам с подозрением на туберкулез органов дыхания **рекомендуется** проведение как минимум двукратного проведения микроскопического исследования мокроты на микобактерии (*Mycobacterium spp.*) или иного диагностического материала (микроскопическое исследование смыва с бронхов или бронхоальвеолярного лаважа на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), микроскопическое исследование плевральной жидкости на *Mycobacterium tuberculosis*) для подтверждения диагноза туберкулеза. Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Этиологическая диагностика туберкулеза является основой диагностических мероприятий при туберкулезе. 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 диагностического материала (промывные воды бронхов, аспирационный материал, браш-биоптат, биоптат, экссудат, у детей младшего возраста – промывные воды желудка, смыв с ротоглотки).

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 и посеве низкая, то эту процедуру следует применять только при наличии осложненного течения туберкулеза и подозрении на ЛУ МБТ [9].

Исследование кала на МБТ было включено ВОЗ в список рекомендованных видов образцов для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей с помощью молекулярно-биологических методов ([84, 85]. Этот метод можно использовать в качестве альтернативного образца, особенно при затруднениях с получением достаточных объемов образцов из дыхательных путей, при осложненных формах легочного туберкулеза (ателектаз, деструкция, диссеминация) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей младшего возраста. В некоторых условиях анализ кала может быть более приемлемым и практически реализуемым, так как метод его забора менее инвазивен, чем получение желудочного аспирата. Дети с туберкулезом органов дыхания проглатывают мокроту с поступающими из лёгких микобактериями туберкулеза, последние проходят через желудочно-кишечный тракт и поддаются обнаружению в образцах кала.

Пациентам с подозрением на ВЛТ при соответствующей локализации проводят исследование кала, осадка мочи, менструальной крови, отделяемого из уха, отделяемого свищей, пунктатов, биоптатов, ликвора и другого возможного биологического материала.

- При наличии мокроты (другого диагностического материала) **рекомендуется** в комплекс лабораторных исследований детям с подозрением на туберкулез для выявления МБТ и этиологического подтверждения диагноза включать (не менее двух исследований из разных

порций): микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерий (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование смыва с бронхов или бронхоальвеолярной жидкости на микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование мочи на микобактерий (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование кала на микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование перикардальной жидкости на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) Для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу выполняется одно исследование в месяц, в фазу продолжения – не реже одного раза в два месяца [13].

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 даже 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, так как микроскопические исследования проводятся на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля эффективности химиотерапии [17].

- **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, менструальной крови, отделяемого женских половых органов, желчи, спинномозговой жидкости и др.) проводить определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) методом ПЦР в режиме реального времени к препаратам первого ряда или

определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда с определением мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) как минимум к рифампицину** с целью верификации диагноза и ЛУ МБТ для назначения адекватного режима химиотерапии (ХТ) [18, 19, 20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: основное преимущество молекулярно-генетических методов (МГМ) в том, что они являются «быстрыми» и высокочувствительными, позволяющими получить результаты в короткие (1-2 дня) сроки, в отличие от культуральных исследований (до 90 дней), а также имеют высокую диагностическую точность (чувствительность - 75%, тогда как микроскопический метод – 50%) [21]. 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 [22].

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 и назначения адекватной схемы химиотерапии параллельно с микроскопией и МГМ в комплекс лабораторных исследований для выявления МБТ включать: микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерий (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной жидкости на микобактерий (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование мочи на микобактерий (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на микобактерий (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование кала на микобактерии (*Mycobacterium spp.*), микробиологическое (культуральное) исследование гнойного отделяемого на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), микробиологическое (культуральное) исследование раневого отделяемого на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), микробиологическое (культуральное) исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), микробиологическое (культуральное) исследование перикардальной жидкости на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) с последующей идентификацией МБТ и определением

чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [21, 23-26 19, 21, 22, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** выполнить микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*), выделенных из мокроты или другого диагностического материала, к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Основным преимуществом культуральных исследований на жидких средах с помощью автоматизированных систем является сокращение сроков диагностики туберкулеза в 2-3 раза по сравнению с традиционным методом культивирования на плотных питательных средах. Чувствительность исследований на жидких средах примерно на 10% превышает таковую на плотных питательных средах. Качество исследований обеспечивается высокой эффективностью стандартизованного и сертифицированного по ISO9001 производства реагентов и сред, а также поддержанием стандартных протоколов исследований [29, 30, 87-90].

- Приоритетным компонентом комплекса исследования у пациентов с туберкулезом **рекомендуется** определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда - изониазиду** и рифампицину** или, как минимум, к рифампицину**. Исследование выполняется двукратно при отрицательном результате первого исследования, а также при положительном результате и одновременном отсутствии клинико-рентгенологических признаков туберкулезного заболевания [18-22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Основное преимущество молекулярно-генетических методов 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 чувствительность и специфичность. Заключение о наличии МБТ в диагностическом материале делается на основании выявления ДНК МБТ. Положительные результаты молекулярно-генетических методов не определяют статус бактериовыделения, как микроскопические и культуральные методы.

Вывод о лекарственной устойчивости (ЛУ) при использовании МГМ основывается на выявлении мутаций в генах, ассоциированных с ЛУ. Важным достоинством МГМ является быстрое и достоверное выявление у пациентов туберкулеза с МЛУ МБТ, что позволяет разделить потоки пациентов и своевременно назначить режим химиотерапии для лечения МЛУ ТБ. Использование МГМ для определения ЛУ является первоначальным этапом обследования

пациентов и не исключает необходимость применения традиционных культуральных методов исследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ [23-26, 91-92].

- **Рекомендуется** определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам второго ряда - лекарственным препаратам группы фторхинолонов для определения тактики лечения [93-95].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Лекарственные препараты группы фторхинолонов используются в лечении туберкулеза уже несколько десятилетий, что повлекло за собой формирование и распространение лекарственно устойчивых МБТ к этой группе препаратов [96, 97]. Наличие лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам ассоциируется с низкой эффективностью лечения [98]. Определение лекарственной чувствительности МБТ к лекарственным препаратам группы фторхинолонов позволяет своевременно назначить МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ режим химиотерапии при одновременной устойчивости возбудителя к рифампицину** или усилить режим лечения изониазид-резистентного туберкулеза. Выявление в ДНК МБТ мутаций, ассоциированных с устойчивостью к фторхинолонам, не позволяет дифференцировать устойчивость к препаратам внутри группы. Для назначения режима химиотерапии необходимо проводить тест определения лекарственной чувствительности к каждому из препаратов, применяющихся в клинике, методом пропорций. Для метода абсолютных концентраций критические концентрации к современным фторхинолонам не установлены.

- **Рекомендуется** у пациентов с туберкулезом легких при выявлении устойчивости МБТ, как минимум, к рифампицину** молекулярно-генетическим методом и наличии культуры МБТ сразу же выполнять микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) одновременно к ПТП первого и второго ряда, чтобы в максимально короткие сроки получить данные об устойчивости возбудителя к широкому спектру противотуберкулезных препаратов и антибиотиков. Дублирование исследований (к одному и тому же препарату разными культуральными методами) не рекомендуется [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Культуральный метод определения лекарственной чувствительности МБТ позволяет определить чувствительность (ЛЧ) к широкому спектру ПТП 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 первого ряда (стрептомицин**,

изониазид**, рифампицин**, #этамбутол**, пиразинамид**) и второго ряда (#левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**, #капреомицин**, #амикацин**, канамицин**, #линезолид**, #деламанид**, #бедаквилин**);

- метод пропорций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, #этамбутол**) и препаратов второго ряда (этионамид**, протионамид**, #капреомицин**, канамицин**, #амикацин**);

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, #этамбутол**). Для препаратов второго ряда метод абсолютных концентраций не валидирован. Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза может быть выявление МБТ хотя бы в одном образце. Тем не менее однократное выявление ДНК МБТ без подтверждения микроскопическим или культуральным методами требует осторожной интерпретации положительного результата и согласования с клинико-anamnestическими данными [15,24, 27-33, 13, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 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 в стандартном разведении** (АТР) или альтернативными тестами (см. ниже) **рекомендуется** проведение рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ) для установления или исключения заболевания [8, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

а) мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (легких) является приоритетным методом для подтверждения или исключения туберкулеза органов дыхания у детей, поскольку обладает большей информативностью в сравнении с обзорной рентгенограммой [9, 34].

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

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

б) рентгенография органов грудной клетки (ОГК) может использоваться для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей при невозможности проведения КТ. 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;

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

- Детям с туберкулезом органов дыхания при подозрении на поражение бронхов **рекомендуется** проведение бронхоскопии (трахеобронхоскопии, видеотрахеобронхоскопии) с забором смыва с бронхов или бронхоальвеолярной жидкости для проведения

микробиологического (культурального) и молекулярно-биологического исследования на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*) [10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Бронхоскопия позволяет получить визуальную информацию о состоянии обследуемого объекта и взять биопсийный материал для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Наиболее часто используются эндоскопические методы с видеосопровождением (бронхоскопия, торакоскопия, медиастиноскопия). В настоящее время чаще проводится видеобронхоскопия— эндоскопическое исследование бронхов. Во время диагностической бронхоскопии выполняют осмотр трахеи и крупных бронхов (до сегментарных и субсегментарных включительно), различные биопсии (тканевые и жидкостные) из бронхов разного уровня, легочной ткани и лимфатических узлов средостения. 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.

С диагностической целью эндоскопические методы могут быть дополнены проведением биопсии. Возможно проведение эндосонографии с пункционной биопсией образований средостения, выполняемой с помощью бронхоскопов с ультразвуковым излучением. Наименее сложными и наиболее безопасными видами биопсий являются аспират из бронхов и щеточная (браш-) биопсия, бронхоальвеолярный лаваж. Материал этих биопсийных манипуляций используется для микробиологических, молекулярно-биологических и цитологических исследований. Трансбронхиальные игловые аспирационные биопсии лимфатических узлов, в том числе под эндоультразвуковым контролем, позволяют получить цитологический/гистологический материал и исследовать его, в том числе на МБТ. Чрезбронхиальная биопсия легкого, особенно выполненная под рентгенологическим контролем, способна обеспечить материал для морфологического и микробиологического исследования. При неэффективности указанных методов, может применяться видеоторакоскопическая или видеоассистированная торакоскопическая биопсия лимфатических узлов, легкого, плевры. В случае тотальной

облитерации плевральной полости оправдано проведение открытой биопсии легкого, лимфатических узлов, плевры [99-101].

- **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 [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Другие диагностические исследования

2.5.1 Иммунодиагностика

Иммунодиагностика (специфические диагностические тесты с применением антигенов микобактерий туберкулеза) проводится с целью выявления сенсibilизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза и является приоритетным методом выявления туберкулезной инфекции у детей [1]. Основные иммунодиагностические препараты: аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (очищенный туберкулин в стандартном разведении)**, 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 выявления инфицирования у детей в возрасте до 7 лет включительно и для отбора лиц на ревакцинацию вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ), с 8 до 14 лет включительно проводится проба с АТР** с целью выявления (скрининг) и диагностики туберкулеза [2].

С целью формирования групп высокого риска развития туберкулеза и диагностики заболевания применяется АТР** [119, 120, 121] либо альтернативные тесты *in vitro*-IGRA-тесты [122].

- **Рекомендуется** проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном ** детям младше 8 лет с целью выявления туберкулезной инфекции. Действие туберкулина основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* антигены. При внутрикожном введении туберкулин вызывает специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа [2, 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: в условиях обязательной вакцинации вакциной для профилактики туберкулеза**, туберкулиновые пробы для определения показателя инфицированности имеют относительное значение. Положительные реакции на туберкулин могут быть обусловлены предшествующей вакцинацией вакциной для профилактики туберкулеза**. В связи со сложностью, а иногда и невозможностью на первых этапах наблюдения, дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии, инфицированность туберкулезом у детей устанавливается ретроспективно при сопоставлении туберкулиновых реакций на протяжении ряда лет с учетом ревакцинации вакциной для профилактики туберкулеза**.

- **Рекомендуется** консультация врача-фтизиатра детям с положительной реакцией на пробу Манту, после исключения поствакцинального характера реакции с целью решения следующих задач [1, 2, 112, 113, 114, 124 – 128]:

1) наличие инфицирования МБТ;

2) наличие туберкулеза;

3) формирование групп риска по заболеванию туберкулезом с целью мониторинга ЛТИ и ранней диагностики заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При положительной пробе Манту, не связанной с вакцинацией, необходимо проведение пробы с АТР** или теста-IGRA для исключения активной туберкулезной инфекции и дальнейшей тактики обследования и ведения.

- **Рекомендуется** детям в возрасте от 0 до 7 лет с измененной чувствительностью к туберкулину (впервые положительная проба «вираж», нарастание пробы, гиперергическая проба) и установленным фактом первичного туберкулезного инфицирования дальнейший скрининг на туберкулезную инфекцию проводить с применением пробы с АТР** [34, 123, 124137-139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Отсутствие необходимости отбора на ревакцинацию против туберкулеза детей с установленным фактом инфекционной аллергии делает проведение пробы Манту в возрасте от 0 до 7 лет нецелесообразным, с целью дальнейшего скрининга туберкулезной инфекции возможна постановка пробы с АТР**.

- **Рекомендуется** проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном АТР** детям с 8 до 17 лет включительно с целью выявления лиц с риском заболевания туберкулезом [114, 115, 116, 117, 118, 125128 – 132, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Отсутствие необходимости отбора детей старше 7 лет на ревакцинацию против туберкулеза и большая частота наличия у детей положительных реакции на пробу Манту делают ее проведение в данной возрастной группе нецелесообразной. АТР** в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок рCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Содержит два компонента, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме вакцины для профилактики туберкулеза** (Регистрационный номер: ЛСР–006435–08.). Действие препарата АТР** основано на выявлении иммунного ответа на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* антигены. При внутрикожном введении АТР** вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Техника постановки внутрикожной пробы с АТР** идентична постановке пробы Манту. Интерпретация результатов реакции на пробу АТР** осуществляется в соответствии с инструкцией к препарату.

- Внутрикожная проба с АТР** **рекомендуется** как основной метод выявления лиц на ранних стадиях активного туберкулезного процесса и лиц с высоким риском развития заболевания [78, 115, 126, 141, 142, 143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Внутрикожный тест с АТР** обладает: 1) максимально высокой чувствительностью (98 - 100%) - частота положительных реакций у лиц, больных туберкулезом с активным процессом; 2) максимально высокой специфичностью (90-100%) - частота отрицательных реакций у лиц, не инфицированных *M. tuberculosis*, излеченных от туберкулеза; 3) отсутствием развития положительной реакции, связанной с вакцинацией вакциной для профилактики туберкулеза**;; 4) минимальной частотой проявлений неспецифической аллергии; 5) минимальной частотой избыточно сильных реакций.

- **Рекомендуется** детям с подозрением на туберкулез по клинико-рентгенологическим признакам проведение внутрикожной пробы с АТР** и/или альтернативных тестов in vitro - IGRA-тестов [13, 120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** исследование уровня интерферона-гамма в крови в ответ на воздействие специфических туберкулезных антигенов детям с аллергическими, аутоиммунными заболеваниями с целью выявления туберкулезной инфекции и исключения влияния неспецифической аллергии на результат кожных проб с туберкулезными антигенами [102-105].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Разработаны диагностические тесты in vitro или IGRA-тесты (Interferon Gamma Release Assay), основанные на высвобождении ИФН-у под воздействием специфических туберкулезных антигенов CFP-10/ESAT-6 и др. К ним относятся: набор реагентов для in vitro диагностики туберкулезной инфекции T-СПОТ.ТБ (T-SPOT®.TB); "ТиграТест® ТБ" Тест на высвобождение интерферона гамма in vitro для определения в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, методом IGRA ELISPOT; набор реагентов для лабораторной диагностики туберкулеза in-vitro "Квантиферон - TB Gold" (QuantiFERON®-TB Gold ELISA); набор реагентов для качественного определения интерферона-гамма (ИФН-у) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови человека, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации in vitro ответа на рекомбинантный TB антиген, ассоциированный с инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* (STANDARD E TB-Feron IGRA); набор реагентов для качественного иммуноферментного определения интерферона-гамма в плазме крови, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации Т-клеточного in vitro ответа на антиген, ассоциированный с инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* «ИГРА-ТБ». Пробы на высвобождение ИФН-у имеют высокое прогностическое значение: лица с положительными результатами заболевают в течение двух последующих лет гораздо чаще,

чем туберкулиноположительные. Это является аргументом для первоочередного проведения у лиц с положительными результатами этих проб превентивной химиотерапии [137]. Проведение данных тестов *in vitro* не предполагает введение лекарственных препаратов в организм ребенка, что полностью исключает, во-первых, возможность нежелательных явлений в виде аллергических реакций у лиц, имеющихотягощенный аллергологический анамнез, во-вторых, затруднения при интерпретации результатов теста у лиц с кожными проявлениями аллергических заболеваний и состояний.

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 [36].

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 [38, 39].

- **Рекомендуется** исследование уровня интерферона-гамма в крови в ответ на воздействие специфических туберкулезных антигенов методом *ELISPOT* детям с иммунодефицитами различного генеза (в том числе на фоне ВИЧ-инфекции) с целью выявления туберкулезной инфекции [137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Внутрикожные пробы для диагностики туберкулезной инфекции на фоне иммунодефицитных состояний с поражением клеточного звена иммунитета клинической значимости не имеют в соответствии с патогенезом аллергии замедленного типа при туберкулезной инфекции. Анализы крови на туберкулезную инфекцию методом T-SPOT.TB, T-СПОТ.ТБ не зависят от иммуносупрессии, вследствие чего имеют доказанные преимущества перед остальными тестами у лиц с иммунодефицитными заболеваниями и состояниями.*

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 ВГЛУ) и последующего проведения патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов, легкого (в т.ч., с применением иммуногистохимических методов) с целью верификации диагноза [69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Морфологическая верификация диагноза рекомендована в случаях 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 [84].

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**(до 13 лет, (см. таблицу 12, Приложение А3)), этамбутола**(13 лет и старше) детям **рекомендуется** осмотр врача-офтальмолога с целью исключения патологии со стороны глаз и отсутствия противопоказаний для его назначения [84].

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 [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Во время химиотерапии для предотвращения развития неблагоприятных побочных реакций проводят клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг: клинические анализы крови и мочи; определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови; ЭКГ (интервал QT); обзорная рентгенограмма и КТ органов грудной клетки [13,44,83].*
Кратность исследований - Приложение Б, таблица 10

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

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Химиотерапия

Химиотерапия – основной метод лечения туберкулеза, заключающийся в длительном назначении лекарственных средств вне зависимости от локализации процесса, направленных на подавление размножения МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожение МБТ в организме пациента (бактерицидный эффект).

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 (РХТ) определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, выделенных из патологического материала, или данными анамнеза при их отсутствии [13, 19, 44, 25, 40,83].

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначают в терапевтических дозах, соответствующих возрасту и массе тела ребенка (Приложение А3, таблица 8).

Химиотерапия (ХТ) проводится в 2 фазы:

- 1. фаза интенсивной терапии – ХТ 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 – ХТ 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**, рифабутин**, #рифапентин (см. таблицу 9, Приложение А3), пипразинамид**, #этамбутол** (см. таблицу 9, Приложение А3), стрептомицин** (способ применения #рифапентина** и #этамбутола**, доза препаратов и длительность их применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9);*

2. противотуберкулезные препараты второго ряда (резервные, препараты выбора для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ): канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #линезолид**, #бедаквилин** #деламанид**, протионамид**, этионамид**, циклосерин**, #теризидон**, аминосалициловая кислота**; #клофазимин (способ применения #бедаквилина**, #деламанида**, #теризидона** и #клофазимина, доза препаратов и длительность их применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9);

*другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ в случаях невозможности формирования режима химиотерапии из минимум четырех эффективных препаратов: #имипенем + циластатин**, #меропенем**, #амоксициллин** + клавулановая кислота** (способ применения, доза препарата и длительность его применения у детей см. в Приложении А3, табл.8);*

В сводных руководствах ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза препараты для лечения МЛУ ТБ разделены на три (А,В,С) группы по их вероятной эффективности и безопасности [47, 84]:

- *Группа А: #левофлоксацин**/#моксифлоксацин**, #бедаквилин**, #линезолид**;*
- *Группа В: циклосерин**/#теризидон**; #клофазимин (#клофазимин - противолепрозный препарат, малоизучен у детей при лечении туберкулеза);*
- *Группа С: #этамбутол**, пиразинамид**, #деламанид**, #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 признаны высокоэффективными, безопасными и настоятельно рекомендованы для включения во все режимы ХТ для лечения МЛУ ТБ, если они не противопоказаны;

Группа В: условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора для формирования полноценной схемы ТХ;

Группа С: все другие препараты, которые могут быть использованы, когда режим ХТ не может быть составлен из препаратов группы А и В.

Химиотерапию при туберкулезе назначают по следующим режимам (Приложение А3, таблица 9).

1. режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза;
2. режим лечения изониазид-устойчивого туберкулеза;
3. режим лечения МЛУ ТБ;

4. режим лечения пре-ШЛУ ТБ;

5. режим лечения ШЛУ ТБ;

Режимы ХТ:

- **Рекомендуется** начинать химиотерапию туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза для улучшения результатов лечения [20, 30, 66];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза пациентам с установленным диагнозом при наличии или отсутствии бактериовыделения [13, 41, 42, 44, 83, 84]:

- при наличии бактериовыделения: с установленной чувствительностью МБТ к изониазиду** и рифампицину** (или только к рифампицину** при отсутствии результатов лекарственной устойчивости (ЛУ) к изониазиду** до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя);

– без наличия бактериовыделения: при отсутствии клинически установленной МЛУ МБТ, пре-ШЛУ МБТ, ШЛУ МБТ (без риска МЛУ МБТ).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Лечению по РХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза подлежат следующие группы пациентов:*

- *пациенты с впервые выявленным туберкулезом с бактериовыделением по методу микроскопии или посева до получения результатов теста лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя без клинического риска МЛУ;*

- *пациенты с рецидивом туберкулеза с бактериовыделением до получения результатов теста лекарственной чувствительности, если во время предыдущего курса лечения чувствительность МБТ к изониазиду** и рифампицину** была сохранена или не определялась;*

- *пациенты с установленной чувствительностью 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);*

- *пациенты без бактериовыделения и риска развития МЛУ-ТБ (из контакта с чувствительностью МБТ к изониазиду** и рифампицину** у источника, или ЛЧ не определялась);*

- **Рекомендуется** при установлении ЛУ возбудителя к изониазиду** и/или рифампицину** вне зависимости от длительности лечения по режиму химиотерапии туберкулеза с лекарственной

чувствительностью возбудителя, смена режима ХТ у пациентов с туберкулезом в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя для повышения эффективности лечения [42, 56 41, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при установленной ЛУ возбудителя к изониазиду** и сохранении чувствительности к рифампицину** назначают РХТ изониазид-устойчивого туберкулеза; при установленной устойчивости возбудителя к рифампицину** и изониазиду** или только к рифампицину**, но сохранении лекарственной чувствительности к любому препарату группы фторхинолонов, назначают РХТ туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ МЛУ ТБ; при установленной лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду**, рифампицину**, любому препарату группы фторхинолонов назначают курс лечения по РХТ пре-ШЛУ ТБ; при лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину** и изониазиду** или только к рифампицину** в сочетании с ЛУ к фторхинолонам и любому другому препарату группы А (#бедаквилин**, #линезолид**) назначают курс лечения по РХТ ШЛУ ТБ (см. раздел по лечению лекарственно-устойчивого ТБ).

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза у пациентов с установленной молекулярно-генетическими и/или микробиологическими (культуральными) методами устойчивостью возбудителя только к изониазиду** или к изониазиду** в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, при сохранении лекарственной чувствительности к рифампицину**, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-генетического исследования для улучшения результатов лечения [42, 43, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение режима химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ) пациентам с установленной ЛУ возбудителя к изониазиду** и/или рифампицину** (HR; R) и чувствительностью к препаратам группы фторхинолонов при неизвестной ЛЧ к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также пациентам с риском МЛУ возбудителя [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Критериями высокого риска МЛУ ТБ у детей считают:

1. заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с МЛУ-ТБ (МЛУ МБТ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
2. у предполагаемого источника заражения хронический деструктивный легочный процесс (фиброзно-кавернозный туберкулез), или ранее было 2 и более неэффективных курсов химиотерапии при отсутствии данных по ЛУ МБТ;
3. рецидив туберкулеза;

4. другие случаи повторного лечения;

5. появление отрицательной клинико-рентгенологической динамики у пациента на фоне лечения по РХТ для лекарственно-чувствительного туберкулеза при отсутствии бактериовыделения и невозможности определения ЛЧ МБТ.

(дозы препаратов представлены в таблице 8 приложении А3).

- **Рекомендуется** назначение пре - ШЛУ режима химиотерапии пациентам с МЛУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам и чувствительностью к другим препаратам группы А (или неизвестной ЛЧ к препаратам группы А), а также из контакта с больным с установленной пре-ШЛУ МБТ [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** назначение ШЛУ режима химиотерапии пациентам с туберкулезом органов дыхания, с установленной лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду** и рифампицину** в сочетании с установленной устойчивостью к любому фторхинолону** и, по крайней мере, к одному дополнительному препарату группы А, или пациентам из установленного ШЛУ контакта. [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1.1. Режим химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза

Длительность лечения

- **Рекомендуется** лечение пациентов по РХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза (без риска МЛУ-ТБ) проводить длительностью не менее 6 месяцев для эффективного курса ХТ:

-длительность интенсивной фазы – не менее 2 месяцев (60 доз препаратов);

-длительность фазы продолжения лечения – не менее 4 месяцев [13, 44, 83, 84].

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 противотуберкулезных препаратов (не менее 3 при невозможности назначения #этамбутола);

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 доз (5 месяцев) [13, 44, 83].

Решением ВК (ЦВКК) фаза интенсивной терапии может быть продлена до приема 120 или 150 суточных доз в случаях распространенного и осложненного туберкулеза, при подтвержденной или предполагаемой чувствительности МБТ к изониазиду** и рифампицину**.

Длительность лечения по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза может быть продлена до 9-12 месяцев (при тяжелых, распространенных и генерализованных (включая менингит) процессах с сохраненной чувствительностью МБТ к изониазиду** и рифампицину** или отсутствии риска МЛУ ТБ).

- **Рекомендуется** продление фазы интенсивной терапии пациентам с впервые выявленным туберкулезом до 90 суточных доз (3 мес.) противотуберкулезных препаратов (ППП) в случае отсутствия к моменту завершения их приема результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя до момента их получения для достижения успешного излечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** перевод пациента на фазу продолжения терапии после завершения приема указанных выше доз комбинаций лекарственных препаратов фазы интенсивной терапии при отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований и положительной клинико-рентгенологической динамике процесса для достижения излечения [13, 44, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** короткий 4-месячный РХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза детям и подросткам с ограниченными процессами [84, 108].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: *Детям и подросткам с ограниченным ТБ (без подозрения на МЛУ/РУ-ТБ или доказательств его наличия) в фазу интенсивной терапии (2 мес.) назначают 4 ППП (не менее 3 ППП), в фазу продолжения лечения (2 мес.) – 2 ППП.*

Критерии ограниченных форм ТБ:

-ТБ 1–2 групп внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ);

-ТБ ВГЛУ на стадии обратного развития (формирование малых остаточных изменений;

-очаги в пределах 1-2 сегментов легкого

- ТБ с отсутствием осложнений

- **Не рекомендуется** приём препаратов три раза в неделю (интермиттирующий метод) ни на интенсивном, ни на поддерживающем этапе лечения, частотой приёма лекарственных

средств ежедневная [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комбинации противотуберкулезных препаратов (схемы ХТ):

- **Рекомендуется** для лечения по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в фазу интенсивной терапии применение комбинации из четырех противотуберкулезных препаратов: изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и #этамбутола** (способ применения, доза препарата и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) для достижения бактерицидного и бактериостатического эффекта [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в фазу продолжения терапии применение комбинации из 2 или 3 противотуберкулезных лекарственных препаратов - изониазида** и рифампицина** или изониазида**, рифампицина** и пиразинамида**/#этамбутола** (способ применения, доза препарата и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) для достижения эффективности лечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: В фазе интенсивной терапии назначают комбинацию из 4 препаратов: изониазид**, рифампицин**/#рифапентин, пиразинамид** и #этамбутол**. В фазе продолжения терапии - 2 или 3 ПТП: изониазид**, рифампицин**/#рифапентин; или: изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**/#этамбутол** - в зависимости от течения процесса и переносимости химиотерапии. 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, в суточной дозе 10мг/кг массы тела (см инструкцию к препарату), (способ применения, доза препаратов #рифапентин, #этамбутол** и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

По решению ВК #этамбутол** (способ применения, доза препарата и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) в фазу интенсивной терапии можно включать в схему у детей младше 13 лет [84, 109, 110].

- **Рекомендуется** детям и подросткам с ограниченным туберкулезом органов дыхания при 4-месячном курсе лечения по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в фазу интенсивной терапии назначение не менее 3 ПТП в течение 2 мес., в фазу продолжения терапии – 2 ПТП в течение 2 мес.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: 4-месячная схема лечения состоит из комбинации изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и (факультативно) #этамбутола**, затем 2 месяца

изониазида** и рифампицина**. При невозможности назначения #этамбутола** лечение можно проводить 3-мя ПТП [84, 108]. (способ применения, доза препарата #этамбутол** и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

- **Рекомендуется** детям с туберкулезом при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза назначать комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами (КПФД) с целью снижения медикаментозной нагрузки и повышения приверженности лечению [13, 43, 44, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: КПФД назначают в соответствии с инструкцией к препарату: двухкомпонентных комбинированных препаратов с детскими дозировками: изониазид**+пиразинамид**=150/500 мг, (применяется у детей от 3-х лет, расчет дозы по изониазиду** - 5-10 мг/кг, максимальная суточная доза у детей массой до 50 кг – 450 мг/сут), изониазид**+этамбутол**=150/400мг (рассчитывается по дозе изониазида**- 10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг/сут.; трехкомпонентного препарата: изониазид+пиразинамид+рифампицин** (диспергируемые таблетки) – расчет дозы по рифампицину** (10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг/сут.), равно как и препарата изониазид+пиразинамид+рифампицин+этамбутол+пиридоксин** по дозировке рифампицина** (применяется у детей с 14 лет). Прием комбинированных препаратов предполагает сокращение количества таблеток и не требует деления (дробления) таблетки.

- **Рекомендуется** в случаях обнаружения МБТ и установления лекарственной устойчивости возбудителя, вне зависимости от длительности лечения по режиму химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза, смена РХТ в соответствии с результатом определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента с туберкулезом для достижения излечения [13, 44, 83].

Комментарии: При выявлении в ходе лечения лекарственной устойчивости МБТ пациента переводят на соответствующий РХТ в зависимости от спектра устойчивости возбудителя к тем или иным препаратам.

В таблице 1. представлены схемы лечения лекарственно-чувствительного ТБ в зависимости от тяжести и распространенности процесса (комбинация ПТП, длительность)

Таблица 1. Схемы лечения лекарственно-чувствительного ТБ

Характер процесса	Схема и длительность*	
Фаза интенсивной терапии	Фаза продолжения	
ТБ любой степени тяжести	2-3 HR/Rb/ZE [S]	4 HR/Rb Z [E] 4 ¹ HR/Rb/Rpt 5 ² HR/Rb/Rpt Z [E] 9 ³ HR/Rb [Z]
ТБ ограниченный	2 HRZE или 2 HRZ	2 HR или 4 HR

Характер процесса	Схема и длительность*	
Применение комбинированных ПТП с фиксированными дозами(мг)		
КПФД	2-3 HZ 150/500 или 2-3 HE 150/400 или 2-3HRZ150/375/150	HZ 150/500 или HE 150/400 (для схем, куда входит пиразинамид** или #этамбутол**) или HRZ150/375/150 (для схем, куда входят все 3 ПТП)

*для обозначения препаратов используются в качестве стандартных следующие сокращения: H – изониазид**, R – рифампицин**, Rb – #рифабутин, Rpt – #рифапентин, Z – пиразинамид**, E – #этамбутол**, S – стрептомицин**; число, предшествующее обозначению закодированных составляющих каждой фазы, соответствует продолжительности этой фазы в месяцах (так, схема 2HRZE предполагает лечение изониазидом**, рифампицином**, пиразинамидом** и #этамбутолом** в течение 2 месяцев).

¹ – при туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных;

² – при туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения;

³ – при туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе.

Таблица 2. Дозы противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно-чувствительного ТБ (инструкция к препарату и ВОЗ)

препарат	доза (мг/кг)	диапазон доз (мг/кг)	диапазон доз (мг/кг) ВОЗ [84]	макс. сут. доза (мг)
Рифампицин** (R)	10	10-20		600
Изониазид** (H)	10	7-15	15-20*	600
Пиразинамид** (Z)	20	15-20	30-40	1500
#Этамбутол** (E)	20	15-25		1000
Стрептомицин** (S)	до 3х мес – 10 мг/кг; от 6 мес до 2х лет – 20 мг/кг; для детей до 13 лет и старше– 15-20 мг/кг, но не более 500 мг в сутки - для детей до 13 лет, и не более 1г в сутки - для подростков [84].	10-20		1000
#Рифапентин (Rpt)	10			600

*более высокие значения из диапазона доз изониазида** относятся к детям младшего возраста при менингите.

3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза

Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый туберкулез (Ну-ТБ), вызванный устойчивыми к изониазиду** и чувствительными к рифампицину** штаммами *Mycobacterium tuberculosis*.

Длительность лечения

- **Рекомендуется** лечение пациентов по режиму химиотерапии изониазид-устойчивого (резистентного) туберкулеза проводить длительностью не менее 6 месяцев для повышения эффективности лечения, уменьшения числа рецидивов [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** лечение по режиму химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза продлить более 6 мес. пациентам с бактериовыделением и/или при отсутствии (замедленной) положительной рентгенологической динамики процесса для достижения излечения [13, 44, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Длительность лечения химиотерапии можно продлить более 6 месяцев (по решению ВК) в следующих случаях:*

-при положительных результатах микроскопических и/или культуральных исследований после приема 60-90 доз препаратов;

*-полирезистентности МБТ (при сохраненной чувствительности к рифампицину**);*

-при отсутствии положительной рентгенологической динамики после приема 60 - 90 доз независимо от результатов мокроты на МБТ;

-при распространенном и/или деструктивном процессе [13, 44, 83].

Длительность лечения пациентов в этих случаях может быть увеличена до 9 -12 месяцев.

- Перевод пациентов с распространенным и/или деструктивным туберкулезом органов дыхания на фазу продолжения терапии **рекомендуется** проводить после завершения приема 90 -120 доз комбинации лекарственных препаратов фазы интенсивной терапии при получении отрицательных результатов микроскопии и посева и положительной клинико-рентгенологической динамике процесса [13, 44; 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комбинации противотуберкулезных препаратов (схемы ХТ)

- **Рекомендуется** для лечения пациентов по режиму химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза применение комбинации из 4 противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя у пациента иди предполагаемого источника инфекции [13, 44, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** в качестве трех основных лекарственных препаратов в схеме при лечении пациентов по режиму химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза применение рифампицина**, пиразинамида** и #этамбутола** (способ применения, доза препарата #этамбутол** и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: при известной или предполагаемой лекарственной устойчивости возбудителя к #этамбутолу** и/или пиразинамиду** в схему терапии могут быть включены #амикацин** протионамид** (этионамид**), аминосалициловая кислота** (способ применения, доза препаратов #этамбутол** и #амикацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

В тех случаях, когда устойчивость к изониазиду** сочетается с устойчивостью к другим препаратам (полирезистентность, но не МЛУ) и процесс распространенный схема ХТ в фазу интенсивной терапии может быть представлена 5-ю ПТП (не менее 4-х эффективных) на 3-4 мес., с последующей фазой продолжения 3 ПТП до 9-12 мес. [13, 44, 83].

При выявлении устойчивости к рифампицину** у пациента следует перейти на режим лечения МЛУ ТБ (см. следующие разделы).

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом по режиму химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза в качестве четвертого лекарственного препарата применение #левофлоксацина** для улучшения результатов лечения. Эффективна комбинация препаратов: рифампицин**, #этамбутол**, пиразинамид** #левофлоксацин** (REZLfx) в течение 6 мес. (способ применения, доза препаратов #этамбутол** и #левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Перед назначением режима лечения REZ с #левофлоксацин** (способ применения, доза препарата #левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) важно исключить устойчивость МБТ к рифампицину** с помощью генотипических или фенотипических методов [13,44,83]. В идеальном варианте до начала лечения следует аналогичным образом исключить устойчивость к фторхинолонам (и, по возможности, к пиразинамиду**). Эмпирическое лечение REZ с #левофлоксацин** может быть назначено при условии доказанных контактах с больным с устойчивым к изониазиду** ТБ (Ну-ТБ) и чувствительного к рифампицину** (без лабораторного подтверждения Ну-ТБ у пациента). Если впоследствии результаты ТЛЧ укажут на чувствительность к изониазиду**, прием #левофлоксацина** прекращается, а пациент проходит курс лечения в режиме HREZ/HR. Пациентам, у которых, Ну -ТБ был обнаружен после начала режима HREZ, необходимо продолжить прием препаратов, входящих в режим - REZ, а #левофлоксацин** следует добавить после исключения устойчивости к рифампицину**. Продолжительность режима REZ с #левофлоксацином** обычно составляет 6 месяцев (6REZLfx) т.е. - завершение курса химиотерапии) [44].

- Добавление #левофлоксацина** (способ применения, доза препарата #левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) к режиму REZ **не рекомендовано** в случаях, когда невозможно исключить устойчивость к рифампицину**, при известной или предполагаемой устойчивости к #левофлоксацину**, при известной непереносимости фторхинолонов; при известном или предполагаемом риске удлинения интервала QT. [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

- **Рекомендуется** лечение пациентов с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) проводить до 18–20 месяцев при длительном режиме лечения и 9-12 месяцев - при коротком режиме химиотерапии, для достижения излечения [44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** при лечении детей с МЛУ/РУ-ТБ приоритет отдавать сокращённой полностью пероральной, содержащей #бедаквилин** (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), схеме. Для пациентов, не отвечающим критериям получения этой схемы, следует назначать длительную схему, состоящую из лекарственных средств групп А, В и С [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *Короткий режим лечения МЛУ-ТБ – это в основном стандартизованный, полностью пероральный (без инъекционного препарата), включающий #бедаквилин**, курс лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев [48-50]. К длительным режимам лечения МЛУ-ТБ относятся режимы лечения продолжительностью 18 месяцев или более, которые могут быть стандартными или индивидуальными [44; 84].*

- **Рекомендуется** в режиме химиотерапии МЛУ-ТБ назначать комбинацию, одновременно включающую не менее 4-5 противотуберкулезных лекарственных препаратов первого и второго ряда с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя [44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Приоритетно назначают препараты группы А: #бедаквилин**, #линезолид**, #левофлоксацин** или #моксифлоксацин**, а также циклосерин**/ #теризидон** (способ применения, доза препаратов #бедаквилин**, #линезолид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, циклосерин** и #теризидон**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), и один дополнительный препарат с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.*

- **Рекомендуется** назначение #бедаквилина**, (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) и фторхинолона в составе всех режимов химиотерапии МЛУ туберкулеза [111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Короткий режим химиотерапии МЛУ-ТБ

- **Рекомендуется** для пациентов с МЛУ ТБ при коротком режиме химиотерапии фазу интенсивной терапии проводить длительностью 4 месяца; фазу продолжения - 5 месяцев для достижения излечения [44,84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Короткий режим ХТ проводится больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) при условии [44,84]:*

- *исключенной устойчивостью к фторхинолонам или предполагаемой чувствительностью к фторхинолонам;*
- *не получавших лечение используемыми в данном режиме ПТП второго ряда в течение более чем 1 месяца;*
- *ограниченные и «малые» формы туберкулеза у детей.*

По решению ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена до 6 месяцев, а общий курс ХТ до 12 месяцев.

- **Рекомендуется** при коротком режиме химиотерапии МЛУ ТБ использовать бедаквлинсодержащие схемы [44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *#Бедаквилин** (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), является базовым препаратом (при отсутствии противопоказаний) схемы короткого курса ХТ. Назначают #бедаквилин** длительностью 6 мес.; #бедаквилин** может использоваться у детей любого возраста [44,84].*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МЛУ ТБ включение фторхинолонов в режим короткого курса химиотерапии с целью усиления эффективности лечения [44, 45, 46, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *дополняют схему лечения у детей обычно #левофлоксацином** в связи с несколько более высоким риском кардиотоксичности #моксифлоксацина**;* вне зависимости

от выбора фторхинолона необходимо осуществлять активный мониторинг безопасности применения фторхинолонов вместе с #бедаквилином**.

- **Рекомендуется** дополнить схему химиотерапии по короткому режиму МЛУ ТБ препаратами группы В и С с учетом лекарственной чувствительности МБТ (цикloserин**, протионамид**, пипразинамид**, #этамбутол** (способ применения, доза препарата #этамбутол**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9),)[47, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: По решению ВК в короткие режимы ХТ могут быть включены другие ПТП с учетом лекарственной устойчивости и чувствительности МБТ, в том числе #амикацин**.

(Дозы лекарственных препаратов указаны в Приложении А3, табл.6).

Длительный режим химиотерапии МЛУ-ТБ

- **Рекомендуется** при длительном режиме ХТ назначение в фазу интенсивной терапии 5 (как минимум 4) эффективных ПТП, в фазу продолжения химиотерапии четырех препаратов (как минимум трех эффективных препаратов) после прекращения приема #бедаквилина** для достижения излечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** пациентам с МЛУ-ТБ при длительном режиме лечения включить в схему все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с 4 ПТП с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум 3 препаратами в случае прекращения приема #бедаквилина** (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С. [44, 47, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При составлении схемы лечения приоритет следует отдавать препаратам группы А и В, а также #деламаниду** (способ применения, доза препарата #деламанид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), из группы С.

- **Рекомендуется** включение #левофлоксацина**/#моксифлосацина** (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин** и #моксифлосацин** длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), в составе длительного режима лечения МЛУ-ТБ для повышения эффективности лечения [44, 45, 46].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

- **Рекомендуется** назначение #линезолида** (способ применения, доза препарата #линезолид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) в составе

длительного режима лечения МЛУ ТБ для повышения эффективности лечения [45, 48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- **Рекомендуется** назначение #бедаквилина** (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) в составе длительного режима лечения МЛУ ТБ для повышения эффективности лечения [44, 47, 111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** или #теризидона** (способ применения, доза препарата #теризидон**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), в составе длительного режима лечения МЛУ ТБ для повышения эффективности лечения [45, 49].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** для пациентов с МЛУ ТБ при длительном режиме химиотерапии фазу интенсивной терапии проводить в течение 6 месяцев, фазу продолжения – не менее 12 месяцев, для достижения излечения [44].

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 [44, 59].*

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

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом по РХТ МЛУ ТБ при известной устойчивости к изониазиду** и рифампицину** и неизвестной чувствительности МБТ к другим препаратам назначать схему лечения не менее, чем из четырех ПТП с вероятной высокой эффективностью: #левофлоксацин**/#моксифлоксацин**, #бедаквилин**, #линезолид**, циклосерин**/#теризидон** и/или протионамид**/этионамид** (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин**, #линезолид**, #теризидон**, протионамид** и этионамид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), [13, 44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- При невозможности сформировать режим ХТ из вышеуказанных препаратов или отдельные препараты не могут быть использованы, для формирования полного режима **рекомендуется** использовать следующие препараты: #этамбутол**, пиразинамид**, аминосалициловая

кислота** #деламанид** (способ применения, доза препаратов #этамбутол** и #деламанид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) (препараты группы С) [44, 47, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Препараты #амикацин**/канамицин**/#капреомицин** (способ применения, доза препаратов #амикацин** и #капреомицин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) при условии сохранения к ним чувствительности МБТ для достижения излечения **рекомендуется** назначать в отдельных случаях при невозможности формирования полного режима ХТ из других препаратов по решению ВК [13, 44, 84].

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** (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин** и #линезолид, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). [13, 44, 84]

#Левофлоксацин** и #моксифлоксацин** являются предпочтительными препаратами, используемыми для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей [61]. #Бедаквилин** может быть назначен детям в любом возрасте, не более, чем на 6 мес. (по решению ВК по показаниям может быть продлен более 6 мес.) (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). [44, 84].

- Инъекционный препарат назначают в фазу интенсивной терапии по решению ВК на срок не менее 3 месяцев. С осторожностью назначают инъекционные препараты детям, особенно раннего возраста, из-за частых побочных проявлений на данные препараты [44]. **Рекомендуется** в фазу интенсивной терапии при РХТ МЛУ ТБ назначать 5 (не менее 4 эффективных) препаратов с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя для элиминации возбудителя [13, 44, 83].

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** назначают при невозможности формирования полноценного РХТ из вышеуказанных препаратов [13,44,83]. Канамицин** и #капреомицин**

назначают детям осторожно, по жизненным показаниям из-за их высокой токсичности [64, 65].

#Бедаквилин** не желательно добавлять к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика процесса) или при сохранении чувствительности к двум и менее ПТП; по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения **#бедаквилином**** может быть увеличена; возможно одномоментное применение с **#левофлоксацином**** [66] (способ применения, доза препаратов **#левофлоксацин****, **#моксифлоксацин****, **#бедаквилин****, **#линезолид**, **#теризидон****, **#этамбутол**** и **#капреомицин**** длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

- **Рекомендуется** в схемы длительного режима лечения МЛУ ТБ дополнительно по решению ВК включать **#деламанид**** для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения (способ применения, доза препарата **#деламанид****, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). [44, 50, 51, 52, 84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: **#Деламанид**** можно включать в схему ХТ детям в любом возрасте в течение 6 месяцев по решению ВК (способ применения, доза препарата **#деламанид****, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). [84].

- **Рекомендуется** в фазу продолжения РХТ МЛУ ТБ назначать четыре (не менее трех эффективных) препарата с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя для достижения его элиминации [13, 44, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Комбинация препаратов в фазу продолжения ХТ включает **#левофлоксацин**** или **#моксифлоксацин****; **#линезолид**** (при отсутствии нежелательных явлений) и с учетом чувствительности МБТ: **цикloserин****/ **#теризидон****, **протионамид****, **пиразинамид**** и/или **#этамбутол**** (при подтвержденной чувствительности); **аминосалициловая кислота**** – при невозможности составить схему лечения из 4 или 3 эффективных препаратов (способ применения, доза препаратов **#левофлоксацин****, **#моксифлоксацин****, **#линезолид**, **#теризидон****, **#этамбутол****, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9)..

На фазу продолжения переходят после эффективного завершения интенсивной фазы в виде положительной клинико-рентгенологической динамики, отсутствия бактериовыделения. При длительности фазы интенсивной терапии 4 мес. приём **#бедаквилина**** (способ применения, доза препарата **#бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). следует продолжать до шести месяцев.

- **Рекомендуется** длительный режим химиотерапии проводить при туберкулезе центральной нервной системы (туберкулезном менингите) [44,84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Туберкулёзный менингит относится к тяжёлым формам внелёгочного МЛУ/РУ-ТБ и требует длительного лечения. При лечении менингита следует принимать во внимание способность лекарственных средств проникать через гематоэнцефалический барьер и возникающие в результате этого концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) (таблица 3). К приоритетным ПТП при лечении туберкулезного менингита на фоне МЛУ/РУ-ТБ относятся фторхинолоны, #линезолид**, циклосерин**/#теризидон** и этионамид** (протионамид**). Желательно, чтобы схема лечения включала как минимум 3 ПТП с хорошим проникновением в СМЖ. Добавление #бедаквилина** возможно при наличии лёгочной формы заболевания одновременно с поражением ЦНС (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин** , #линезолид, #теризидон**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9)..

Таблица 3. Проникновение противотуберкулёзных препаратов для лечения МЛУ ТБ в спинномозговую жидкость [84].

Препараты	Проникновение в СМЖ
#Левифлоксацин**, #моксифлоксацин**, #линезолид**, циклосерин**, этионамид**, #меропенем**, пиперазидин**	Хорошее проникновение
аминосалициловая кислота, #амикацин**	Плохое проникновение, кроме случаев воспаления мозговых оболочек
#Этамбутол**	Плохое проникновение
#Бедаквилин**, #деламанид**, #клофазимин	Объём имеющихся данных ограничен

3.1.4 Режим химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза

Пре-ШЛУ ТБ - Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ/РУ-ТБ) с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам.

- **Рекомендуется** при назначении режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза лечение пациента проводить длительностью не менее 9 месяцев для полного подавления микробной популяции и предотвращения рецидива [44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Длительность РХТ пре - ШЛУ ТБ может быть продлена по решению ВК до 15–18 мес. в зависимости от тяжести процесса, клинико-рентгенологической динамики.

Комбинации препаратов (режимы ХТ)

- **Рекомендуется** в фазу интенсивной терапии при РХТ МЛУ-ТБ назначать 5 (не менее 4 эффективных) препаратов с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя для элиминации возбудителя [13, 44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** включать #бедаквилин** и #деламанид** (способ применения, доза препаратов #бедаквилин** и #деламанид, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) в схему лечения пре-ШЛУ ТБ [50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: #Бедаквилин** и #деламанид** (способ применения, доза препаратов #бедаквилин** и #деламанид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) при совместном применении продемонстрировали эффективность и безопасность в лечении МЛУ туберкулеза у детей, в том числе с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам [50].

По решению ВК прием пациентами #бедаквилина** по истечении шести месяцев может быть продолжен (учитывая устойчивость МБТ к фторхинолонам или непереносимость #линезолида** (способ применения, доза препарата #линезолид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9)) [84].

Продолжительность терапии #деламанидом** (способ применения, доза препарата #деламанид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) составляет 6 месяцев.

- **Рекомендуется** назначение #линезолида** (способ применения, доза препарата #линезолид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) в составе режима пре-ШЛУ туберкулеза для повышения эффективности лечения [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: #Линезолид** является лекарственным средством группы А, при МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам срок применения #линезолида** можно увеличить до 6–9 месяцев или более, если отсутствие или интенсивность нежелательных реакций это позволяет [84].

- **Рекомендуется** добавление в схему лечения пре-ШЛУ ТБ #этамбутола** (способ применения, доза препарата #этамбутол**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) и/или пиразинамида** (при сохраненной ЛЧ МБТ к ним у пациента или источника инфекции), если схему терапии не удаётся составить из достаточного количества действенных лекарственных средств группы А и В [84];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Аминосалициловая кислота** может быть включена в схему пре ШЛУ ТБ, когда не удаётся составить схему на основе четырёх или пяти лекарственных средств. Этионамид**/протионамид** следует использовать при отсутствии к ним устойчивости МБТ или подозрений на неё. Применение #амикацина**возможно при сохранении к нему

лекарственной чувствительности возбудителя. Применение #капреомицина**, канамицина** возможно по решению ВК при невозможности составления схемы лечения из других вышеуказанных ПТП (способ применения, доза препаратов #амикацин** и #капреомицин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Применение фторхинолонов возможно при сохранении к одному из них лекарственной чувствительности возбудителя.

В таблице 4 приведены варианты схем лечения МЛУ ТБ, пре-ШЛУ ТБ

3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза

(ШЛУ ТБ - МЛУ ТБ с дополнительной устойчивостью МБТ к фторхинолонам и любому другому препарату из группы А (#бедаквилину** и /или #линезолиду**)[84].

- **Рекомендуется** лечение пациентов по режиму химиотерапии ШЛУ-ТБ проводить длительностью 18–20 мес. для достижения излечения:
 - фаза интенсивной терапии – 6–8 месяцев;
 - фаза продолжения лечения –12 месяцев [13, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Детям химиотерапию по режиму ШЛУ-ТБ назначают при установленной ШЛУ МБТ у пациента, либо из контакта с больным туберкулезом с доказанной широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Общая продолжительность лечения может быть изменена в соответствии с ответом пациента на терапию: длительность лечения для пациентов с ограниченными неосложненными процессами, с хорошей положительной динамикой может быть сокращена до 15–17 месяцев [44].

Комбинации препаратов (режимы ХТ)

- **Рекомендуется** в интенсивную фазу химиотерапии при установленной ШЛУ- МБТ назначать не менее пяти препаратов с охраненной чувствительностью к ним МБТ для достижения излечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** пациентам в интенсивной фазе лечения по режиму ШЛУ ТБ назначать: #бедаквилин** или #линезолид** (в зависимости от лекарственной чувствительности и устойчивости), #левофлоксацин**/#моксифлоксацин** (при подтвержденной или предполагаемой ЛЧ к одному из них) для достижения излечения (способ применения, доза препаратов #бедаквилин**, #линезолид**, #левофлоксацин** и #моксифлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [13, 44, 83];

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: К основным препаратам для лечения ШЛУ-ТБ необходимо добавить с учетом чувствительности препараты: #деламанид**, циклосерин**/#теризидон**, #амикацин** (при сохраненной чувствительности), пиразинамид**, #этамбутол**, протионамид**/этионамид** (способ применения, доза препаратов #деламанид**, #теризидон**, #амикацин**, #этамбутол**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44,84].

При невозможности сформировать режим из 5 вышеуказанных препаратов, включают в схему лечения следующие препараты: аминосалициловая кислота**; #меропенем**/#имипенем+циластатин** совместно с #амоксициллин**+#клавулановая кислота**, #капреомицин** или канамицин** (способ применения, доза препаратов #меропенем**, #имипенем+циластатин**, #амоксициллин**+#клавулановая кислота**, #капреомицин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [41, 67, 68]. На ВК при невозможности составления схемы ХТ из 4 эффективных ПТП – рассмотреть возможность назначения #клофазимина (способ применения, доза препарата #клофазимин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [84];

Назначение #бедаквилина** не допускается к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинико-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** (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) может быть увеличена.

(В таблице 4 приведены варианты схемы лечения ШЛУ ТБ).

- **Рекомендуется** при лечении пациентов с туберкулезом по режиму химиотерапии ШЛУ ТБ в фазу продолжения терапии назначать 4 препарата (не менее трех эффективных) с включением #моксифлоксацина** или #левофлоксацина** (при сохранении чувствительности МБТ), #линезолида** (при сохраненной ЛЧ МБТ и отсутствии нежелательных реакций) и других препаратов с сохраненной ЛЧ возбудителя для достижения излечения (способ применения, доза препаратов #моксифлоксацин**, #левофлоксацин**, #линезолид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [13, 44, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- При назначении химиотерапии пациентам с туберкулезом по любому режиму химиотерапии **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 [44, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Таблица 4. Варианты схем лечения туберкулеза с МЛУ МБТ с учётом наличия устойчивости к фторхинолонам и другим ПТП группы А

Режим ХТ	Схема	
основные ПТП*	дополнительные ПТП*	
МЛУ/РУ-ТБ	Bdq-Lfx/Mfx-Lzd- Cs	Dlm, PAS, Et/Pt, E, Z [43]
Пре-ШЛУ ТБ	Bdq-Lzd-Cs	Dlm, Ам, PAS, Et/Pt E, Z, [Cfz]
ШЛУ-ТБ (ЛУ Fg+ Bdq/ Lzd)	Lzd/ Bdq -Cs-Dlm -E-Z	Mpm/Clav, Et/Pt, PAS, Ам, [Cfz]

*Примечание: буквенные обозначения препаратов: Bdq – #бедаквилин**; Lfx – #левофлоксацин**; Mfx-#моксифлоксацин**; Lzd – #линезолид**;Cs – циклосерин**; Dlm – #деламанид**; E – #этамбутол**; Et–этионамид**; Pt –протионамид**; PAS – пара-аминосалициловая кислота**; Z – пиразинамид**. Fg – фторхинолон, Ам-#амикацин**, Mpm/Clav- #меропенем** + #амоксициллин** + #клавулановая кислота**, Cfz – #клофазимин;

(способ применения, доза препаратов #бедаквилин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #линезолид**, циклосерин**, #деламанид**, #этамбутол**, этионамид**, протионамид**, пара-аминосалициловая кислота**, пиразинамид**, фторхинолон, #амикацин**, #меропенем** + #амоксициллин** + #клавулановая кислота**, #клофазимин, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблицы 5 и 9)

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 [69].

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 туберкулемы - не менее 2 месяцев.

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.

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/пре-ШЛУ/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 пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации) применять у подростков и детей старшего возраста при наличии деструкции в легочной ткани для создания охранительных условий для пораженного органа [69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: к методам коллапсотерапии относят:

*Искусственный пневмоторакс (ИП) – метод лечения туберкулеза легких, заключающийся во введении
через иглувоздухавгруднуюклеткумеждупариетальнымивисцеральнымлисткамиплевры.*

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 у подростков (по решению ЦВКК, индивидуально):

-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) [69, 135, 136].

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 у подростков при:

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

-кровохарканья [69].

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 [41, 70].

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, 41, 70].

3.4. Патогенетическая и симптоматическая терапия

- **Рекомендуется** патогенетическая и симптоматическая терапия всем пациентам с распространенным и осложненным туберкулезом органов дыхания для достижения излечения [1, 43].

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 [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение гепатопротекторов: препаратов для лечения заболеваний желчевыводящих путей (#урсодезоксихолевая кислота** (10-15 мг/кг/сут, у детей и подростков получающих терапию по 1 или 3 режиму с целью предотвращения и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты [138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

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

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

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].

Медицинская реабилитация детей больных туберкулезом или относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом, осуществляется на основе комплексного применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов по основному заболеванию с учетом возрастных и анатомо-физиологических особенностей детей, тяжести течения основного заболевания, реабилитационного потенциала, наличия сопутствующих заболеваний, нарушений мнестико-интеллектуальной сферы.

Медицинская реабилитация детей больных туберкулезом или относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом, может реализовываться в следующих условиях: амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения); в условиях лечебно-реабилитационного центра (отделения) в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, а также стационарно (с обеспечением круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

Реабилитация в лечебно-реабилитационном центре (ЛРЦ) осуществляется врачами различных специальностей, педагогами, психологами в составе мультидисциплинарной реабилитационной команды (далее - МРК), с формированием индивидуального плана медицинской реабилитации (далее - ИПМ), динамическим наблюдением в течение всего периода лечения, оценкой эффективности проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий по окончании лечения.

Размещение в ЛРЦ осуществляется с учетом возраста, клинической формы заболевания (состояния), компенсаторно-приспособительных возможностей к адаптации в условиях круглосуточного пребывания.

В ЛРЦ должны быть созданы все необходимые условия для реализации видов медицинской помощи, направленных на лечение, реабилитацию и профилактику туберкулеза, как в условиях круглосуточного медицинского наблюдения (стационарно), так и в условиях дневного стационара.

При условии территориальной обособленности структурных подразделений ЛРЦ и соблюдении действующих санитарно-эпидемиологических норм и правил возможно создание

объединяющего все этапы оказания специализированной помощи (консультативно-диагностический, лечебно-реабилитационный, санаторно-курортный).

Структуру и штатную численность ЛРЦ утверждает учредитель медицинской организации, исходя из объема медицинской помощи и с учетом рекомендуемых штатных нормативов и стандартов оснащения отделений медицинской реабилитации согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 23 октября 2019 г. N 878н "Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей"

Функциями ЛРЦ являются:

- проведение контролируемой химиотерапии в фазе продолжения основного курса лечения, в том числе после получения хирургического лечения, для всех категорий пациентов с туберкулезом, а также лечение осложнений вакцинации;
- проведение полного основного курса лечения с ограниченными, неосложненными, «малыми» формами туберкулеза без бактериовыделения;
- осуществление мероприятий по комплексной реабилитации (полноценной медицинской, социально-педагогической и т.д.) в т.ч. с участием мультидисциплинарной реабилитационной команды, формированием индивидуального плана медицинской реабилитации;
- проведение профилактических мероприятий лицам из групп повышенного риска развития туберкулеза;
- составление и реализация индивидуальных программ медицинской реабилитации и превентивного лечения с туберкулезом и риском его развития;
- проведение всех методов медицинской реабилитации (природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии, и др.), профилактика осложнений, восстановление функциональных возможностей, повышение качества жизни пациентов с туберкулезом;
- внедрение в клиническую практику современных методов медицинской реабилитации;
- создание условий необходимых для обеспечения непрерывности образовательной деятельности в соответствии со стандартами дошкольного и школьного образования среди детей, находящихся на лечении;
- участие в межведомственном взаимодействии с образовательными организациями, осуществляющими психолого-педагогическую реабилитацию, и организациями социальной защиты, осуществляющими социальную реабилитацию, органами правопорядка;
- анализ организации, качества оказания и эффективности реабилитационных мероприятий;
- сбор и предоставление отчетности в установленном порядке;

- ведение федеральных информационных систем, федеральных баз данных пациентов с туберкулезом, в том числе обеспечение конфиденциальности содержащихся в них персональных данных в соответствии с законодательством Российской Федерации;
- осуществление консультативной и организационно-методической помощи медицинским организациям и населению по вопросам медицинской реабилитации, профилактики туберкулеза, здорового образа жизни.
- организация и проведение мероприятий, направленных на обеспечение эпидемической безопасности и недопущение распространения инфекционных и паразитарных заболеваний в ЛРЦ;
- представление отчетности по видам, формам, в сроки и в объеме, которые установлены уполномоченным федеральным органом исполнительной власти,
- предоставление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения;
- иные функции в соответствии с законодательством Российской Федерации.

ЛРЦ может использоваться в качестве клинической базы научных организаций и образовательных организаций, осуществляющих деятельность по реализации основных профессиональных образовательных программ и дополнительных профессиональных программ медицинского образования.

- **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 [75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Санаторно-курортное лечение включает в себя медицинскую помощь, осуществляемую медицинскими организациями в профилактических, лечебных и реабилитационных целях на основе использования природных лечебных ресурсов, в том числе в условиях пребывания в лечебно-оздоровительных местностях и на курортах.

Санаторно-курортное лечение показано для детей больных туберкулезом, или относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом.

Санаторно-курортное лечение может осуществляться в условиях детского реабилитационно-лечебного центра, детского противотуберкулезного санатория.

Одному из родителей, иному члену семьи или иному законному представителю при наличии условий совместного пребывания предоставляется право на бесплатное совместное

нахождение с ребенком при оказании ему медицинской помощи в условиях санаториев и реабилитационных противотуберкулезных учреждений на протяжении всего периода лечения периода лечения. Плата за создание условий пребывания в стационарных условиях, в том числе за предоставление спального места и питания, с указанных лиц не взимается при совместном нахождении в медицинской организации: с ребенком-инвалидом, который в соответствии с индивидуальной программой реабилитации или абилитации ребенка-инвалида, выданной по результатам проведения медико-социальной экспертизы, имеет ограничения основных категорий жизнедеятельности человека второй и (или) третьей степенью выраженности (ограничения способности к самообслуживанию, и (или) самостоятельному передвижению, и (или) ориентации, и (или) общению, и (или) обучению, и (или) контролю своего поведения), - независимо от возраста ребенка-инвалида; с ребенком до достижения им возраста четырех лет; с ребенком в возрасте старше четырех лет - при наличии медицинских показаний.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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 пациентов 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 реактивации процесса.

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 1-2 сегментов).

Отягощающие факторы (факторы риска) - факторы, способствующие снижению устойчивости организма к туберкулезной инфекции: ВИЧ-инфекция, сопутствующие заболевания, длительное лечение иммуносупрессивными препаратами [1, 5, 9, 12 +θ].

5.2. Профилактика, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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, 34, 43].

Профилактика туберкулеза в настоящее время складывается из комплекса мероприятий и основывается на требованиях, изложенных в Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21" в разделе «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;

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:

а) иммунизацию вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ);

б) профилактическое противотуберкулезное лечение).

Вакцинацию проводят новорожденным в условиях родильного дома при отсутствии противопоказаний, ревакцинацию проводят однократно в 6–7 лет [5] при отрицательной реакции на пробу Манту с 2ТЕ. В соответствии с действующими нормативно-правовыми документами медицинские работники, осуществляющие вакцинопрофилактику инфекционных болезней, должны ежегодно проходить обучение по вопросам организации и проведения профилактических прививок («Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей» (2015 год). Обучение проходит в рамках дополнительных профессиональных программ повышения квалификации (часть 4 статьи 82 Федерального закона "Об образовании в Российской Федерации" от 29.12.2012 N 273-ФЗ (Закон об образовании)) и осуществляется одновременно и непрерывно, посредством прохождения практики в порядке, установленном образовательной программой и (или) договором об образовании на базе медицинских организаций, в которых располагаются структурные подразделения образовательных и научных организаций (клиническая база), и проводится в соответствии с договором на практику, заключенным в целях реализации дополнительных профессиональных программ медицинского образования (Положение о лицензировании образовательной деятельности, утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 28.10.2013 №966).

5.3 Профилактическое лечение (лечение туберкулезной инфекции)

- **Рекомендуется** проводить профилактическое лечение противотуберкулезными препаратами детям из групп повышенного риска заболевания для предупреждения развития туберкулеза [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Профилактическое лечение – применение противотуберкулезных препаратов у пациентов с туберкулезной инфекцией (латентной туберкулезной инфекцией).

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) - состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ. «Золотого стандарта»

диагностики, позволяющего прямым методом выявлять у людей инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*, не существует. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов туберкулеза, но есть риск развития его активной формы. Учитывая, что главное отличие туберкулезной инфекции от активной формы ТБ заключается в отсутствии заболевания и что инфекция не всегда может считаться латентной, ЛТИ иногда называют просто «туберкулезной инфекцией». [84, 130].

- Перед назначением профилактического лечения **рекомендуется** тестирование на наличие туберкулезной инфекции [84, 130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: для выявления туберкулезной инфекции используют кожные пробы (Манту, АТР**) и/или IGRA - тест.

Отрицательный результат тестов не исключает наличие туберкулезной инфекции или заболевания туберкулезом. У детей с ВИЧ – инфекцией; детей, получающих иммуносупрессивную терапию; истощенных с тяжелым заболеванием может быть отрицательный результат на любые пробы.

Профилактическому лечению подлежат (при условии исключения туберкулеза - см. раздел 2 - диагностика):

- дети и подростки с положительными реакциями на АТР** или альтернативные тесты *in vitro* (IGRA);
- дети и подростки из контакта с больными туберкулезом;
- дети и подростки с ВИЧ-инфекцией при наличии иммунодефицита независимо от результата иммунодиагностических проб;
- дети и подростки, начинающие терапию иммунодепрессантами (селективные иммунодепрессанты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), ингибиторы интерлейкина и др.), находящиеся на диализе, готовящиеся к трансплантации органов или пересадке костного мозга независимо от результата иммунодиагностических проб;
- **Рекомендуется** для профилактического лечения применение схем, содержащих эффективные препараты: изониазид** и #рифампицин** (способ применения, доза препарата #рифампицин**, длительность применения у детей см. в таблице 6); либо сочетание препаратов первого ряда [128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Эффективность имеющихся в настоящее время схем профилактического лечения туберкулеза (ПЛТ) составляет 60–90 % [84]. Повторные курсы профилактического

лечения назначают по показаниям (по ситуации, например, при ВИЧ-инфекции) по решению ВК.

- **Рекомендуется** для большей приверженности пациентов лечению проводить короткие курсы профилактической терапии. [84, 130],

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** для проведения ПЛТ у детей преимущественно использовать схему с изониазидом** и #рифампицином** (способ применения, доза препарата #рифампицин**, длительность применения у детей см. в таблице 6) в течение 3 мес. - 3HR, которая отличается от 6-мес или 9-мес. схемы с изониазидом** (6H и 9H) лучшей переносимостью, меньшей длительностью и большей приверженностью лечению [131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

- **Рекомендуется** для детей, живущих с ВИЧ и получающих АРТ лопинавиром/ритонавиром (LPV/r), долутегравином (DTG) или невирапином (NVP), 6-месячная схема терапии изониазидом** (6H).

Комментарии: Лечение туберкулезной инфекции условно можно разделить на две категории: 1) монотерапия изониазидом** в течение 6 или 9 месяцев; 2) укороченный режим профилактического лечения на основе рифамицина, при условии, что конкретный штамм МБТ чувствителен к этим препаратам.

Лечение в течение 3 мес. изониазидом** и #рифампицином** (способ применения, доза препарата #рифампицин**, длительность применения у детей см. в таблице 6) (3HR) является предпочтительным вариантом профилактического лечения. Для детей, живущих с ВИЧ, изониазидом** в течение 6 мес. (6H) остается пока основным вариантом (с учетом совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов).

В перспективе режим лечения изониазидом** в сочетании с #рифапентином в течение 3 или 1 мес. (3HRpt или 1HRpt) может стать предпочтительным вариантом независимо от возрастной группы и ВИЧ-статуса [84].

При впервые выявленных посттуберкулезных остаточных изменениях (VIб гр. диспансерного наблюдения) по решению ВК можно назначать диспергируемый КПФД изониазид+пиразинамид+рифампицин/ 150+375+150 (мг).

Схемы профилактического лечения и дозы препаратов представлены в таблице 5 и таблице 6 соответственно.

- **Рекомендуется** назначение комбинированных противотуберкулезных препаратов для проведения профилактического лечения [84, 130]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение пиридоксина гидрохлорида (Вит. В6) при лечении схемами, содержащие изониазид** [84, 130]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Побочным эффектом длительного лечения изониазидом** является периферическая нейропатия, развивающаяся вследствие дефицита витамина В6 (пиридоксина) при лечении. При риске развития периферической нейропатии (лицам с нарушением питания, ВИЧ-инфекцией, почечной недостаточностью, сахарным диабетом, др.) необходимо дополнительно назначать витамин В6 на время прохождения курса терапии (5–10 мг ежедневно для детей младше пяти лет; 25 мг ежедневно для детей старше пяти лет) [84, 130]

- **Рекомендуется** проведение профилактического лечения детям и подросткам из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ-ТБ, для снижения заболеваемости МЛУ-ТБ [132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: ВОЗ рекомендует назначать профилактическое лечение детям, контактировавшим с больными МЛУ-ТБ, исходя из степени интенсивности контакта, лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ у предполагаемого источника (например, бактериологически подтвержденный МЛУ-ТБ с доказанной чувствительностью к фторхинолонам). Независимо от статуса лечения, контактировавшие с больным ТБ лица подлежат последующему клиническому наблюдению на протяжении двух лет [84].

- **Рекомендуется** детям из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ - МБТ применять схемы профилактического лечения, содержащие #пиразинамид** (25-30 мг/кг/сут [133]), #этамбутол** (20-25 мг/кг/сут [133]) и #этионамид/#протионамид** (10-20 мг/кг/сут [133]), при подтвержденной лекарственной чувствительности МБТ к этим препаратам у источника инфекции (способ применения, доза препарата #рифампицин**, длительность применения у детей см. в таблице 6) [130, 133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: При МЛУ-ТБ у предполагаемого источника с дополнительной устойчивостью возбудителя к #этамбутолу** или #пиразинамиду** назначают #пиразинамид** или #этамбутол** (соответственно) в сочетании с #протионамидом** (ZPt или EPt).

По решению ВК, при строгом контроле медицинского работника (условия санатория, реабилитационного центра) может быть проведено профилактическое лечение двумя противотуберкулезными препаратами при доказанной лекарственной чувствительности к ним у предполагаемого источника с учетом переносимости.

При субтотальной (тотальной) устойчивости МБТ у источника инфекции дети подлежат изоляции из очага инфекции и наблюдению без профилактического лечения.

- **Рекомендуется** детям, получающим профилактическое лечение проводить мониторинг нежелательных реакций, эффективности терапии [112, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Возможные нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты и их коррекция представлены в Приложении А, таблицы №7,8. Эффективность профилактического лечения оценивается по КТ органов грудной клетки пациента каждые 6 мес. в течение 2-х лет. Мониторинг эффективности лечения и нежелательных явлений на противотуберкулезные препараты представлен в Приложении А, таблица 10.

Таблица 5. Варианты схем профилактического лечения туберкулеза (ПЛТ)

параметры	Схемы ПЛТ [84, 130, 133]				
ПТП	6H	3HR	4R	1HRpt	3HRpt
длительность	6 мес.	3 мес.	4 мес.	1 мес.	3 мес.
периодичность	е/дневно	е/дневно	е/дневно	е/дневно	1 раз в неделю
Кол-во доз	180-182	84-90	120	28	12
примечания	детям с ВИЧ	а) все возрастные группы б) ВИЧ- АРТ на основе EFV	а) все возрастные группы; б) из очага с ЛУ к H, ЛЧ к R	≥ 13 лет	≥ 2 лет
	КПФД (мг)				
ПТП		3 H Z 150/500 или 3 HE 150/400 3 HZR 150/375/150			

Примечание: 1HRpt – один месяц изониазида** и #рифампентина ежедневно; 3HRpt – три месяца изониазида** и #рифампентина еженедельно; 3HR–месяца изониазида** и #рифампентина** ежедневно; 6H – шесть месяцев изониазида** ежедневно; Pt - #протионамид**; EFV–эфавиренз; КПФД– комбинированный препарат с фиксированными дозами.

Таблица 6. Дозы препаратов для рекомендованных схем профилактического лечения [84].

препарат	доза (мг/кг)	диапазон доз (мг/кг)	диапазон доз (мг/кг) ВОЗ [84]	макс. сут. доза (мг) (внутрь)
#Рифампицин** (R)	10		10-20	600
Изониазид** (H)	10	5-10	5-15	600
#Этамбутол** (E)	20	15-25		1000
#Рифапентин (Rpt) (с 2 летнего возраста)	15	-	13-30	600 ¹ 900 ² [84]

¹ У детей >13 лет при режиме 1HRpt: 600 мг/сут

² У детей >14 лет при режиме 3HRpt: 13-30 мг/кг/сут

[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 (<https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=211554#10>) "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 государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...") (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500)

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

6. Организация оказания медицинской помощи

Правила оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом в медицинских организациях устанавливает Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом[1].

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 ранний 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; безотягощающих 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[2].

[1] [Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом](https://base.garant.ru/70340750/)(утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 932н)

[2] 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»

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

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 [77].

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 [78].

На исход заболевания при сочетанной патологии ТБ+ВИЧ может оказывать влияние и неудовлетворительная переносимость противотуберкулезных препаратов в сочетании с антиретровирусными, усиливающаяся их токсичность [79].

ВИЧ-инфекция также повышает частоту рецидивов ТБ, которая может быть связана с эндогенной реактивацией или с экзогенной реинфекцией [80].

При проведении диагностических мероприятий, назначении лечения у детей с ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать состояние иммунного статуса, приводим таблицу - Классификации иммунных категорий у детей в соответствии с возрастом (Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2022г, МКБ 10: B20, B21, B22, B23, B24, R75, Z21, Z20.6 Рубрикатор КР, cr.minzdrav.gov.ru)

Классификация иммунных категорий у детей в соответствии с возрастом

Иммунные категории	CD4 в микролитре (клеток в мм и %)		
	<12 месяцев	1–5 лет	≥ 6 лет
Категория 1 без иммуносупрессии	>1500 >35%	>1000 >30%	>500 >25%
Категория 2 умеренная иммуносупрессия	1000–1500 30–35%	750–999 25–30%	200–499 20–25%
Категория 3 выраженная иммуносупрессия	750–999 25–29%	500–749 20–24%	200–350 15–19%
Категория 4 тяжелая иммуносупрессия	<750 <25%	<500 <20%	<200 <15%

Антиретровирусная терапия (АРТ) назначается как можно в ранние сроки-через 2 недели от начала противотуберкулезного лечения. На фоне начала АРТ (чаще всего – в течение первого месяца) может возникнуть Воспалительный синдром восстановления иммунитета - ВСВИ, проявляется во временном ухудшении клинического состояния, прогрессировании заболевания.

К факторам риска ВСВИ относятся низкое исходное количество CD4, распространенный тяжёлый ТБ, раннее начало АРТ, а также быстрый иммунологический и вирусологический ответ на АРТ

При лёгком и умеренно тяжёлом ТБ, обусловленном ВСВИ, можно рассмотреть назначение нестероидных противовоспалительных средств. При тяжёлом ТБ-обусловленном ВСВИ можно рассмотреть назначение кортикостероидов, противотуберкулезное и противовирусное лечение продолжается [84].

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 бронхоскопия (трахеобронхоскопия, видеотрахеобронхоскопия) (при показаниях)	Да/Нет	
8	Выполнено микроскопическое исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) пациентам с предполагаемым диагнозом туберкулеза легких для выявления МБТ – не менее двух исследований	Да/Нет	
9	Выполнено молекулярно-генетическое исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), определение мутаций ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам первого ряда - изониазиду** и рифампицину** или как минимум к рифампицину**.	Да/Нет	
10	Выполнено определение мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) методом ПЦР в режиме реального времени или методом ПЦР с дальнейшей гибридизацией к препаратам второго ряда - лекарственным препаратам группы фторхинолонов	Да/Нет	
11	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам	Да/Нет	
12	Выполнено микробиологические (культуральные) исследования мокроты или другого диагностического материала для определения чувствительности микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) к противотуберкулезным препаратам первого и второго рядов на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста	Да/Нет	
13	Выполнен общий (клинический) анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), анализ крови биохимический общетерапевтический (общий билирубин, АЛТ, АСТ), общий (клинический) анализ мочи	Да/Нет	
На этапе лечения			
14	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии лекарственно- чувствительного туберкулеза	Да/Нет	
15	Проведена химиотерапия по режиму изониазид-резистентного туберкулеза	Да/Нет	
16	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии МЛУ туберкулеза	Да/Нет	
17	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза	Да/Нет	
18	Проведена химиотерапия по режиму химиотерапии ШЛУ туберкулеза	Да/Нет	
19	Выполнено повторное микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу – не менее одного исследования в месяц	Да/Нет	
20	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) для мониторинга эффективности лечения в интенсивную фазу - не менее одного исследования в месяц.	Да/Нет	
21	Выполнено контрольное рентгенографическое исследование легких для мониторинга эффективности лечения не реже одного раза в два месяца в фазу интенсивной терапии	Да/Нет	

№	Критерии качества	Оценка выполнения	
22	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи 1 раз в месяц в фазу интенсивной терапии	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. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
5. Сведения о больных туберкулезом (Форма N 33 (годовая) 2017-2022гг.)
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>
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. Goussard P, Retief F, Burke J, Malherbe A, Janson J. The role of bronchoscopy in the diagnosis and management of pediatric pulmonary tuberculosis. Ther Adv Infect Dis. 2021 Aug 18;8:20499361211037168. doi: 10.1177/20499361211037168. PMID: 34422266; PMCID: PMC8377312.
11. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Ловачева О.В., Садовникова С.С., Виечелли Е.А., Хитева А.Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(2):55-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63>
12. 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.
13. 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».

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. IUATLD. Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low income Countries: technical guide. 5. Paris: IUATLD; 2000.
18. 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
19. 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.
20. Van Rie A, Page-Shipp L, Scott L, Sanne I, Stevens W. XpertI 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.
21. Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P. et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness standardized use of the xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet* 2011; No377 (9776): 1495–1505.
22. 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.
23. 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.
24. 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: 4–4 - 434.
25. 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.

26. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. 2006. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect. Dis.* 6:710–725.
27. 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.
28. 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>
29. 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
30. 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.
31. 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.
32. Wikman-Jorgensen 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.
33. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health.* 2008;8:15.
34. 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.
35. 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.
36. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., Клевню Н.И. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. // Методическое руководство. – М. – 2018. – 47 с.
37. 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.-

38. Клевно Н.И. Чувствительность кожных тестов при туберкулезе у детей с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 37–40.
39. Слогоцкая Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Шустер А.М., Мартьянов 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.
40. World Health Organization. Model list of essential medicines 19th list. Geneva: WHO, 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/selection_medicines/committe
41. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Черноусова Л.Н., Багдасарян Т.Р., Черноусова Л.Н., Аксенова 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
42. Воробьева О.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему//Сибирский медицинский журнал, 2008, № 2.-С.5-8.
43. 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/publi>
44. 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/>
45. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392(10150):821–34.
46. Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017 Mar 22;49(3)
47. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339991/9789289054966-rus.pdf>
48. Millard J, Pertinez H, Bonnett L, Hodel EM, Dartois V, Johnson JL, Caws M, Tiberi S, Bolhuis M, Alffenaar JC, Davies G, Sloan D. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation. J Antimicrob Chemother. 2018 Jul 1;73(7):1755-1762.

49. Hwang TJ, Wares DF, Jafarov A, Jakubowiak W, Nunn P, Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 Oct;17(10):1257-67
50. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, Esposito S, Migliori GB. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J Thorac Dis* 2017;9(7):2093-2101. <http://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>
51. H. Simon Schaaf. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach/ *The Indian Journal of Pediatrics* (August 2019) 86(8):717–724. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-02846-8>
52. Ghosh S, Breitscheidel L, Lazarevic N, Martin A, Hafkin J, Hittel N. Compassionate Use of Delamanid in Adults and Children for Drug-resistant TB: 5-year Update. *European Respiratory Journal* 2020, Vol 57 Issue 5; DOI: 10.1183/13993003.02483-2020
53. 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
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-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.
58. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardized short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1188–94
59. 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
60. 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*

61. 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 [w. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797610](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25797610).
62. 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
63. 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
64. 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.;
65. Harausz 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
66. 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.
67. 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.
68. 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>.
69. Хирургия туберкулеза у детей / под редакцией Д. Б. Гиллера. – Москва. 2016. – с. 134-315. ISBN 978-5-91851-014-8.
70. Ловачева О.В., Сивокозов 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
71. 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.

72. Xu L. et al. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? //Chemotherapy. – 2017. – Т. 62. – №. 5. – С. 269-278.
73. Иванова Д. В. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование. Дисс....д-ра мед. наук, - Москва, 2018, 334 с.
74. Рясенский Д. С., Гришкина Н. А. Влияние гепатопротект»ра" Фосфогл»в®" на спектр фосфолипидов мононуклеаров периферической крови у больных туберкулезом легких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – №. 11.
75. Г.С. Баласанянц. Концепция развития фтизиатрической санаторной помощи больным туберкулезом в Российской Федерации Медицинский альянс научно-практический журнал. – СПб, 2013. - №4. – стр.79-83.
76. 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/>
77. TB/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=C5B42F73sequence=3
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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>.
82. 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>.

83. 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>
84. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents Geneva: World Health Organization; 2022 <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352523/9789240046832-eng.pdf?sequence=1>)
85. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331>, по состоянию на 23 июля 2022 г.)
86. Migliori GB et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update. *Eur Respir J*. 2018 May 17;51(5):1702678. doi: 10.1183/13993003.02678-2017. PMID: 29678945.
87. Lin S. Y., Desmond E., Bonato D. et al. Multicenter evaluation of Bactec MGIT 960 system for second-line drug susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis complex. *J Clin Microbiol* 2009; No47 (11):3630–3634.
88. 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.
89. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006; No44 (3):688-692.
90. Siddiqi S. H., Rüscher-Gerdes S. MGIT procedure manual. For BACTEC MGIT 960 TB system (Also applicable for Manual MGIT). Mycobacteria growth indicator tube (MGIT) culture and drug susceptibility demonstration projects. Foundation for innovative new diagnostics, 2006.
91. Rapid diagnostics of tuberculosis and its resistances. Nehren: Germany: Hain lifescience GmbH, 2015. http://www.hain-lifescience.de/uploadfiles/file/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/tb_eng.pdf.
92. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018 Dec;77(6):469-478. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.004. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30339803.
93. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, Cambau E, Aubry A. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant

Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Apr;67(4):819-31. doi: 10.1093/jac/dkr566. Epub 2012 Jan 25.

94. Simultaneous drug resistance detection and genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* using a low-density hydrogel microarray. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jun;71(6):1520-31. doi: 10.1093/jac/dkw015. Epub 2016 Feb 29
95. Chang KC, Yew WW, Chan RC. Rapid assays for fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:1551–61.
96. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1185–92
97. Avalos E, Catanzaro D, Catanzaro A, Ganiats T, Brodine S, Alcaraz J, Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a systematic review. *PLoS One.* 2015 Mar 27;10(3):e0120470. doi: 10.1371/journal.pone.0120470. eCollection 2015.
98. D. Falzon, N. Gandhi, G.B. Migliori, G. Sotgiu, H. Cox, T.H. Holtz, M.G. Hollm-Delgado, S. Keshavjee, K. DeRiemer, R. Centis, L. D'Ambrosio, C. Lange, M. Bauer, and D. Menzies. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013 Jul; 42(1): 156–168.
99. Ha Y. W. et al. Rare case of pulmonary lymphomatoid granulomatosis in conjunction with tuberculosis: A case report // *Medicine.* – 2017. – T. 96. – №. 42.
00. Lee Y. J. et al. Pulmonary histoplasmosis identified by video-assisted thoracic surgery (VATS) biopsy: A case report // *Journal of Korean medical science.* – 2018. – T. 33. – №. 2.
01. Xia Z. Qiao K., He J. Recent advances in the management of pulmonary tuberculoma with focus on the use of tubeless video-assisted thoracoscopic surgery // *Journal of thoracic disease.* – 2017. – T. 9. – №. 9. – C. 3307.
02. Diel R.; Loddenkemper R. and Nienhaus A. Evidence-Based Comparison of Commercial Interferon- γ Release Assays for Detecting Active TB / *Metaanalysis/ CHEST / 137 / 4 / APRIL, 2010.*
03. Sester M., Sotgiu G., lange C., et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):793.
04. Mandalakas A.M., Highsmith H.Y., Harris N.M., Pawlicka A., Kirchner H.L. T-SPOT.TB® Performance in Routine Pediatric Practice in a Low TB Burden Setting: *The Pediatric Infectious Disease Journal.* November 2017:1.

05. Lin Fan, Zhou Chen, Xiao-Hui Hao, Zhong-Yi Hu, He-Ping Xiao, Interferon-gamma release assays for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Volume 65, Issue 3, August 2012, Pages 456–466.
06. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K.R., Metcalfe J.Z., Date A., Coleman C., Marston B.J., Huang L., Hopewell P.C., Pai M. Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *J Acquir Immune Defic Syndr* _ Vol. 56, № 3, March 1, 2011, P. 230-238.
07. Santin M., Muñoz L., Rigau D. (2012). Interferon- γ Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(3): e32482. doi:10.1371/journal.pone.0032482.
08. Turkova A, Wills GA, Wobudeya E, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med*. 2022;386(7).
09. Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first- line treatment of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(Suppl 1):3–8. 89.
10. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(12):1318–1330.
11. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, et al. Treatment and outcomes in children with multidrugresistant tuberculosis: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591.
12. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева; 2015.
13. Nuermberger E., Bishai W.R., Grosset J.H. Latent tuberculosis infection. // *Seminars in Resp. and Critic.; Care Med.*; 2004; Vol. 25, № 3; P. 317-336.
14. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков. Учебное пособие. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007; с. 37-43.
15. Аксенова В.А., Барышникова Л.А. Эффективность аллержена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. *Вопросы современной педиатрии*; 2015; том 14; № 3: с.358-362.
16. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулинодиагностики. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2008; №7: с. 23-26

17. Белова Е.В., Стаханов В.А. Диагностика туберкулезной инфекции у подростков на основе рекомбинантных белков *Mycobacterium tuberculosis* в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. Туберкулез и болезни легких. 2015; № 5: с. 42.
18. Лебедева Л.В., Грачева С.Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза детей. Проблемы туберкулеза. 2007; №1: с. 5-9.
19. Lee C.H., Lee E.G., Lee J.Y. The incidence of tuberculosis after a measles outbreak. Clin. Infect. Dis., 2008, Vol. 46, pp. 902-904.
20. Al-Saadi A.K., Muhsin Mohammad A.S. Effect of measles infection on cellular immunity in tuberculosis patients. J. of Clinical Immunology and Immunopathology Research, 2011, Vol. 3, no. 2, pp. 22-24.
21. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушениями состояния здоровья. 4-е изд. М.: М-пресс, 2013. 432 с.
22. Довгалюк И.Ф., Дрозденко Т.С., Старшинова А.А., Корнева Н.В., Харит С.М. Эффективность пневмококковой вакцины у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции. // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 73-80.
23. Шилова Е. П., Егошина И. Ю., Поддубная Л. В., Павленок И. В. Кожные тесты в диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии. Туберкулёз и болезни лёгких. 2018. № 2: с. 27-31.
24. Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Шамуратова Л. Ф., Севостьянова Т. А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). Туберкулёз и болезни лёгких. 2021. № 1: с. 15-25.
25. Слогодская Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга. Туберкулез и болезни легких. 2016; № 5: с. 5-16.
26. Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2006; Т. 8; № 4, с. 314-324.
27. Слогодская Л.В., Кочетков А.Я., Сенчихина О.Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом. Вопросы современной педиатрии. 2011; том 10; № 3: с. 70-75.
28. Gupta D.K., Kumar R., Nath N., Kothari A.K. Chemoprophylaxis in high risk children-analysis of 8 years' follow up: Preliminary report. J Tuberc. 1993;125-7.

29. Zenner D., Beer N., Harris R.J., Lipman M.C., Stagg H.R., van der Werf M.J. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis // *Ann Intern Med.* 2017 Aug 15;167(4):248-255. doi: 10.7326/M17-0609
30. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020, <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1270183/retrieve>
31. Schwoebel V, Koura KG, Adjobimey M, Gnanou S, Wandji AG, Gody JC, Delacourt C, Detjen A, Graham SM, Masserey E, Mselatti P, Roggi A, Trébucq A. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 Apr 1;24(4):452-460. doi: 10.5588/ijtld.19.0712. PMID: 32317071.
32. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(12):1670-1677. doi: 10.1093/cid/cix208. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 15;65(8):1433-1434. PMID: 28329197; PMCID: PMC5543758.
33. Аксенова В. А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Гордина А.В., Фатыхова Р.Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(6):36-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>
34. Cruz AT, Garcia-Prats AJ, Furin J, Seddon JA. Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Aug;37(8):831-834. doi: 10.1097/INF.0000000000002087. PMID: 29742640.
35. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / [Абдуллаев Р. Р., Авербах М. М., Андреевская С. Н. и др.] ; под редакцией профессора А. Э. Эргешова ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза". - Москва : Галлея-Принт, 2017. - 521 с
36. Мишин В.Ю., Мякишева Т.В., Мишина А.В., Амараяева Л.В., Лузина Н.В., Осинцева И.Ю., Ломова Л.А., Чурина Е.Г. Роль и значение искусственного пневмоторакса у больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Пульмонология.* 2010;(5):41-45. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-5-41-45>
37. Nozawa T, Mori M, Nishimura K, Sakurai N, Kikuchi M, Hara R, Yokota S. Usefulness of two interferon- γ release assays for rheumatic disease. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5):347-52. doi: 10.1111/ped.12885. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26670306.
38. Борзакова Светлана Николаевна, Аксёнова Валентина Александровна, and Рейзис Ара Романовна. "Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени при туберкулезе у детей" *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, vol. 58, no. 6, 2013, pp. 74-78.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Аксенова Валентина Александровна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Барышникова Лада Анатольевна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Бармина Наталья Александровна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Баронова Ольга Дмитриевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Довгальок Ирина Федоровна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Долженко Елена Николаевна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Казаков Алексей Владимирович, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Камаева Наталья Геннадьевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Ловачева Ольга Викторовна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Лугинова Евдокия Федоровна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Мотанова Людмила Николаевна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Овсянкина Елена Сергеевна, профессор, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Осина Светлана Леонидовна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Павленок Ирина Викторовна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Панова Анна Евгеньевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Пахлавонова Азиза Дамировна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Поддубная Людмила Владимировна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Попкова Галина Георгиевна, к.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Плеханова Мария Александровна д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Сагакянц Рипсме Григорьевна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Самойлова Анастасия Геннадьевна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Севостьянова Татьяна Александровна, д.м.н., конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Фатыхова Рамзия Хамитовна, конфликта интересов нет, член Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров»;

Чугаев Юрий Петрович, профессор, 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:

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. 1-3).

Таблица 1. 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 являющимся 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 2. 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 3. 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. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

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. Методическое руководство «Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции». М.2018, - 48с. ISBN978-5-9907438-7-8
6. Номенклатура специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование (Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н)
7. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012)
8. Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012)
9. 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)
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 октября 2018 г. N 68н « Об утверждении профессионального стандарта "Врач-фтизиатр"»
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2017 г. N 124 н "Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза"

12. Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. N 1180-р «О перечне заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению»

Режимы химиотерапии

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

Выбор режима осуществляется с учетом спектра лекарственной устойчивости выделенного возбудителя у пациента, либо предполагаемой лекарственной чувствительности и устойчивости (контакт с больным МЛУ/ШЛУ-ТБ).

При наличии бактериовыделения на первом этапе выбор режима химиотерапии определяется результатом МГМ определения лекарственной устойчивости, как минимум, к изониазиду** и/или рифампицину**; и фторхинолону **. Коррекцию режима химиотерапии проводят в последующем на основании результата фенотипического определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам основного и резервного ряда (культуральный метод).

Лекарственные препараты для химиотерапии туберкулеза

Препараты для лечения лекарственно-чувствительного ТБ: изониазид** и рифампицин** являются эффективными противотуберкулезными препаратами, в отношении которых доказано наличие бактерицидного эффекта. Препараты эффективны как в отношении внеклеточно, так и внутриклеточно расположенных МБТ, способны проходить сквозь гематоэнцефалический барьер. #Рифапентин в отличие от рифампицина** и рифабутина** долго сохраняет бактерицидную активность в тканях, в связи с чем его назначают 2–3 раза в неделю. Бактерицидное действие пипразинамида** несколько ниже, однако, важным преимуществом этого препарата является сохранение активности в кислой среде казеоза. #Этамбутол** подавляет размножение МБТ и некоторых атипичных микобактерий, устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Комбинация изониазида**, рифампицина**, пипразинамида** и #этамбутола** высокоэффективна для пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом (способ применения, доза препаратов #рифапентин и #этамбутол**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

При резистентности МБТ к изониазиду** и рифампицину** пипразинамид** и #этамбутол** могут быть компонентами схем терапии пациентов с МЛУ ТБ при подтвержденной чувствительности возбудителя к этим препаратам (способ применения, доза препарата #этамбутол**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Препараты для лечения лекарственно-устойчивого ТБ: фторхинолоны (#левофлоксацин**, #моксифлоксацин**) включаются в режим химиотерапии пациентов с МЛУ ТБ всегда в связи с их бактерицидным действием на МБТ. #Моксифлоксацин** наиболее часто приводит к удлинению интервала QT, чем #левофлоксацин**, поэтому препаратом выбора для детей является #левофлоксацин**. Многие исследователи считают, что перекрестная устойчивость между препаратами этого класса высока. Наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения пациентов с МЛУ ТБ. К сожалению, устойчивость МБТ к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития является неконтролируемый прием лекарственных препаратов, необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной ЛЧ МБТ к другим ПТП (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

#Бедаквилин** – представитель класса диарилхинолинов, является новым высокоэффективным препаратом для лечения МЛУ ТБ. Препарат оказывает бактерицидное действие на МБТ. Не имеет перекрестной резистентности с другими, применяемыми в РФ, ПТП в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на аденозин-5"-трифосфат (АТФ) синтазу микобактерий). #Бедаквилин** сегодня является основой всех схем терапии пациентов с МЛУ ТБ, т.к. неоднократно доказал свою высокую эффективность в клинических и наблюдательных исследованиях, рекомендован для лечения детей с МЛУ ТБ в любом возрасте (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Антибиотик класса оксазолидинонов - #линезолид** – высокоактивен в отношении микобактерий туберкулеза. При назначении #линезолида** эффективность лечения пациентов с МЛУ ТБ значительно повышается (способ применения, доза препарата #линезолид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Циклосерин** / #теризидон** наиболее часто, в отличие от остальных бактериостатиков, ассоциируются с эффективным лечением пациентов с МЛУ ТБ и рекомендуются к включению в схемы терапии. #Теризидон** содержит в своем составе две молекулы циклосерина**, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него (способ применения, доза препарата #теризидон**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

#Деламанид** – новый противотуберкулезный препарат. Фармакологический механизм действия #деламанида** связан с ингибированием синтеза компонентов клеточной стенки микобактерий — метокси-миколовой и кето-миколовой кислоты. #Деламанид** способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении микобактерий туберкулеза, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов. Всасывание происходит в желудочно-кишечном тракте и его эффективность повышается при условии употребления лекарства во время еды. В соответствии с рекомендациями ВОЗ 2022г. применение #деламанида** совместно с #бедаквилином** является безопасным (способ

применения, доза препаратов #теризидон**, #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9)..

Антибактериальные препараты класса карбапенемов (#имипенем + циластатин**, #меропенем**) могут быть назначены пациентам с МЛУ/ШЛУ ТБ при невозможности сформировать режим химиотерапии из 4 препаратов с известной лекарственной чувствительностью (включая #бедаквилин**, #линезолид**). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты по отношению к *M. tuberculosis*, препараты #имипенем + циластатин** и #меропенем** назначаются с обязательным включением в режим химиотерапии #амоксициллина с клавулановой кислотой** из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч (способ применения, доза препаратов #имипенем + циластатин**, #меропенем**, #бедаквилин**, #линезолид**, #амоксициллина с клавулановой кислотой** длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Тиоамиды (этионамид**/протионамид**) в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ при их применении, но при наличии устойчивости МБТ к изониазиду** в гене *inhA* тиоамиды нельзя считать эффективными препаратами в связи с их перекрестной резистентностью с изониазидом** при наличии мутаций в этом гене. В связи с появлением новых бактерицидных противотуберкулезных препаратов роль тиоамидов в схемах терапии МЛУ ТБ снижается.

Аминосалициловая кислота** включается в схемы химиотерапии МЛУ ТБ при невозможности составления режима ХТ из 4 эффективных препаратов. Данный лекарственный препарат является лидером по частоте серьезных нежелательных явлений среди других противотуберкулезных и антибактериальных препаратов. Сочетанное назначение этионамида**/протионамида** и аминосалициловой кислоты** сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, а также развитием гипотиреоза, что затрудняет их совместное применение.

Инъекционные препараты #амикацин**, канамимидин**, #капреомицин** в современных рекомендациях применяются в схемах ХТ по решению ВК и очень осторожно из-за серьезных нежелательных реакций.

Перекрестная резистентность. Мутации, вызывающие устойчивость к одному препарату, могут также вызвать устойчивость к некоторым или ко всем препаратам данной группы и даже, что более редко, к препаратам из других групп. Например, устойчивость к аминогликозиду канамицину** с высокой степенью вероятности означает наличие перекрестной устойчивости к #амикацину**. С другой стороны, перекрестная устойчивость между аминогликозидами, канамицином** и стрептомицином** обычно низкая. Кроме того, выделенные у пациентов штаммы МБТ, устойчивые к высоким дозам канамицина**, могут обладать устойчивостью к #капреомицину** (способ применения, доза препаратов #амикацин**, #капреомицин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов приведена в табл. 7.

Таблица 4. Перекрестная резистентность противотуберкулезных препаратов

Препараты	Перекрестная резистентность
Изониазид**	При устойчивости к изониазиду** с мутацией в гене inhA возможна устойчивость к тиамидам
Рифампицин**, Рифабутин**, #рифапентин	Рифампицин** и рифабутин**, #рифапентин имеют высокую перекрестную резистентность
Этионамид** Протионамид**	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность Возможна перекрестная резистентность с тиюреидоиминометилпиридиния перхлоратом**.
Аминогликозиды и полипептид	#Амикацин** и канамицин** имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и #капреомицин** имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в rrs гене Стрептомицин** имеет низкую перекрестную резистентность с #амикацином**, канамицином** и #капреомицином**
Фторхинолоны	Имеют различную перекрестную резистентность внутри группы. В исследованиях in vitro доказано, что некоторые штаммы МБТ могут быть чувствительны к фторхинолонам последних генераций (#левофлоксацину**, #моксифлоксацину**) при устойчивости к #офлоксацину**.

Кратность применения и суточные дозы препаратов

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**, аминосалициловой кислоты** и препаратов могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов, на амбулаторном лечении предпочтительным является однократный прием всей суточной дозы (способ применения, доза препаратов #рифабутин**, #рифапентин, #этамбутол**, #амикацин**, #капреомицин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #теризидон**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9)...

Таблица 5. Суточные дозы лекарственных препаратов для детей и подростков

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)	Путь введения	
		Доза	Путь
сут	макс, мг/сут		
Изониазид**	3--15 мг/кг	600мг	внутрь, в/в, в/м, ингаляционно
Рифампицин**	10-20 мг/кг	600 мг	внутрь, в/в
Пиразинамид**	15-20 мг/кг	1500 мг	Внутрь
Этамбутол** (с 13 лет и старше)	15-25 мг/кг	1000 мг	Внутрь
Стрептомицин**	для детей до 3х мес – 10 мг/кг; детям от 3 до 6 мес - 15 мг/кг; от 6 мес до 2х лет – 20 мг/кг; для детей до 13 лет и подростков – 15-20 мг/кг.	1000 мг	в/м
Канамицин**	15 мг/кг	750мг	в/м

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)		Путь введения
Протионамид**	10-20 мг/кг	500 мг	Внутрь
Этионамид**	10-20 мг/кг	500 мг	Внутрь
Циклосерин**	10-20 мг/кг	750 мг	Внутрь
Аминосалициловая кислота**	150-200 мг	10000 мг	внутрь, в/в

Примечание: диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату и рекомендациями ВОЗ [43, 84];

этионамид** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 15–20 мг/ кг/сут [83,84];

пиразинамид** - доза варьирует от 15 мг/кг/сут до 40 мг/кг/сут [83,84];

Таблица 6. Режимы химиотерапии туберкулеза у детей.

Режим	Фазы курса химиотерапии	
Интенсивная	Фаза продолжения	
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	2–3 HR/Rb/ZE [S] 2 HRZE 2 HRZ	2 HR 4 HR/Rb Z [E] 4 HR/Rb/Rpt 5 HR/Rb/Rpt Z [E] 9 HR/Rb [Z]
Изониазид-резистентного туберкулеза	6 R/Rb E Z Lfx	
	4 R/Rb E Z Am [Pto/Eto] [PAS]	5 R/Rb E Z [Pto/Eto] [PAS]
МЛУ- туберкулеза	4-6 Bq Lzd Cs/Trd Lfx/Mfx + 1 препарат [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS]	5-12 Lzd Cs/Trd Lfx/Mfx + 1 препарат [Z] [E] [Pto/Eto] [PAS]
Пре-ШЛУ туберкулеза	4-6 Bq Lzd Cs/Trd + 1-2 препарата [Z] [E] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [Dlm] [PAS] [Cfz] [Lfx/Mfx]*	5-12 Lzd Cs/Trd + 2 препарата [Z] [E] [Pto/Eto] [PAS] [Lfx/Mfx]*
ШЛУ-туберкулеза	6-8 Bq/Lzd Cs/Trd Dlm + 2-3 препарата [Z] [E] [Cm/Km/Am] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [Cfz] [Lfx/Mfx]* [PAS]	12 Bq/Lzd Cs/Trd + 2-3 препарата [Z] [E] [Pto/Eto] [Lfx/Mfx]* [PAS]

* Lfx/Mfx назначается при доказанном сохранении чувствительности к конкретному фторхинолону.

H – изониазид**, R – рифампицин**, Rb – рифабутин**, Rpt – #рифапентин, Z – пиразинамид**, E – #этамбутол**, S – стрептомицин**, Km – канамицин**, Am – #амикацин**, Cm – #капреомицин**, Lfx – #левофлоксацин**, Mfx – #моксифлоксацин**, Pto – протионамид**, Eto – этионамид**, Bq – #бедаквилин**, Lzd – #линезолид**, Dlm – #деламанид**, Imp – #имипенем + циластатин**, Mp – #меропенем**, Cs – циклосерин**, Trd – #теризидон**, Cfz – #клофазимин, PAS – аминосалициловая кислота**

Таблица 7. наиболее распространенные нежелательные реакции, возникающие при приеме ПТП для лечения МЛУ ТБ

Группа и наименование	Основные нежелательные реакции (ОНР)
Группа А	
#Левифлоксацин** (Lfx)	Нарушения сна Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Артралгия/артрит Головная боль Идиопатическое повышенное внутричерепное давление
#Моксифлоксацин** (Mfx) *	Все перечисленные ОНР для #левифлоксацина** Увеличение интервала QT
#Бедаквилин** (Bdq)	Головная боль Тошнота Нарушение функции печени Увеличение интервала QT Артралгия
#Линезолид (Lzd) **	Диарея, тошнота, панкреатит Головная боль Миелосупрессия Периферический неврит, неврит зрительного нерва
Группа В	
Циклосерин (Cs)/ *** #теризидон (Trd)	Неврологические и психические расстройства Депрессия
#Клофазимин (Cfz)	Нарушение пигментации кожи Ихтиоз Увеличение интервала QT Боль в животе
Группа С	
#Этамбутол** (E)	Неврит зрительного нерва
#Деламанид** (Dlm)	Тошнота и рвота Головокружение, парестезия Тревожность, галлюцинации Увеличение интервала QT
Пиразинамид (Z)	Артралгия (особенно при применении с фторхинолонами) Гепатит Кожные высыпания
#Меропенем** (Mpm)	Гиперчувствительность, судороги Тошнота и рвота, диарея Нарушение функции печени и почек
#Амикацина** (Am) Стрептомицин** (S)	Ототоксичность Нефротоксичность
Этионамид (Eto)/ ****протионамид** (Pto)	Расстройство желудочно-кишечного тракта Металлический вкус во рту Гипотиреоз
Аминосалициловая кислота** (PAS)	Расстройство желудочно-кишечного тракта Гипотиреоз Гепатит
Другие	
Изониазид** (H)	Гепатит Периферическая нейропатия
Рифампицин** (R)	Гепатит Тошнота и рвота

*Регулярный контроль параметров кардиограммы при назначении лекарственных средств, способных увеличивать интервал QT (фторхинолоны, #бедаквилин**, #деламанид**, #клофазимин. ЭКГ желательно проводить до начала лечения, через две и четыре недели после начала, а затем каждые четыре недели до окончания терапии и, кроме того, в любое время при наличии клинических показаний. У детей и подростков риск сильного увеличения интервала QT (QTcF \geq 500 мс) невысок. Если проводить мониторинг часто не представляется возможным,

то может быть проведение ЭКГ до начала лечения, через 4, 8 и 24 недели после начала, по клиническим показаниям - в любое время.

**У пациентов, получающих Lzd, наблюдается токсическое воздействие препарата на костный мозг (анемия, тромбоцитопения или нейтропения). Риск нежелательных реакций возрастает вместе с продолжительностью лечения. При применении Lzd желательнее провести общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы до начала лечения, а затем выполнять его каждые две недели в течение двух месяцев, а далее – каждые четыре недели. Этот подход позволяет выявлять нежелательные реакции на ранних стадиях. Анемия, тромбоцитопения и нейтропения обычно носят обратимый характер и проходят после отмены Lzd, впоследствии его можно снова назначить в более низкой дозе. При необратимом характере нежелательных реакций требуется отмена Lzd.

***Мониторинг появления нейропсихиатрических нежелательных реакций, включая галлюцинации, важен для детей, получающих препараты с известными нейропсихиатрическими побочными эффектами - Dlm и Cs.

****Гипотиреоз является нежелательным эффектом приема Eto, PAS. Риск его возникновения повышается при комбинировании этих препаратов. Симптомы гипотиреоза неспецифичны, и у детей младшего возраста их оценка может быть затруднена. Гипотиреоз может отрицательно сказываться на развитии нервной системы у детей младшего возраста. Важно регулярно (каждые два месяца) проводить лабораторный мониторинг функции щитовидной железы ребёнка в течение всего срока применения каких-либо из подобных препаратов и назначать препараты левотироксина при наличии клинических или лабораторных признаков гипотиреоза.

Оценка гепатотоксичности: комбинации препаратов часто вызывают гепатотоксические реакции. До начала лечения необходимо определить у детей уровень АЛТ с АСТ и билирубина. Мониторинг гепатотоксичности состоит в повторении биохимического анализа каждые 4 недели (ежемесячно) в течение первых 6 месяцев, а затем – каждые 8 недель, а также дополнительно при наличии клинических показаний. При желтухе или повышении уровня билирубина и повышенной АЛТ, либо при наличии клинических симптомов и повышении АЛТ более чем в три раза относительно нормы, либо при отсутствии симптомов на фоне повышения АЛТ более чем в пять раз относительно нормы, все гепатотоксические препараты следует немедленно отменить. После отмены нормализуется уровень ферментов печени. При наличии клинических показаний можно осторожно, по одному, возобновлять приём гепатотоксических противотуберкулёзных средств.

При неустраняемых нежелательных реакциях в схеме ХТ необходимо заменить препарат, вызвавший нежелательную реакцию, на альтернативный противотуберкулёзный препарат.

Необходимо помнить, что:

некоторые неблагоприятные побочные реакции могут представлять угрозу для жизни пациента, если их своевременно не диагностировать и не купировать;

если неблагоприятные побочные реакции не купируются должным образом, существует высокий риск отрыва от лечения и неудачи в лечении;

большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без нанесения ущерба для противотуберкулезной терапии;

т.к. пациенты получают химиотерапию в комбинации, иногда сложно определить какой препарат вызвал реакцию;

неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой;

во всех случаях неблагоприятных побочных реакций в первую очередь должны быть исключены и устранены другие причины (соматические и инфекционные заболевания), которые могли бы вызвать подобные проявления.

Для коррекции неблагоприятных побочных реакций используется следующий алгоритм (см. Табл. 8):

непосредственное устранение неблагоприятных реакций по стандартным схемам;

уменьшение дозы препарата(ов), который(е) наиболее вероятно стал(и) причиной неблагоприятных реакций;

отмена препарата (в случаях возникновения неблагоприятных побочных реакций, угрожающих жизни пациента, отмена препарата проводится незамедлительно).

Таблица 8. Коррекция неблагоприятных побочных реакций 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)

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Судороги	Циклосерин**, изониазид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, #линезолид**, #Имипенем+Циластатин**	1. Отмена всех препаратов, которые могли вызвать судороги; 2. Консультация врача-невролога; 3. Симптоматическая терапия; 4. Возобновить прием препаратов по ступенчатой схеме (один за другим) с коррекцией дозы. 5. Не возобновлять прием наиболее вероятного виновника судорог (циклосерина**), если это не повредит лечению

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Периферическая нейропатия	Циклосерин**, #линезолид**, изониазид**, стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**, этионамид**, протионамид**, левофлоксацин**, #моксифлоксацин**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Консультация врача-невролога; 2. Симптоматическая терапия; 3. При неэффективности перечисленных мероприятий снизить дозу соответствующего препарата, при сохранении/нарастании симптомов – отменить его; после купирования симптомов возможно повторное назначение в сниженной дозе (кроме #линезолида**); 4. При появлении любых симптомов полинейропатии на фоне приема #линезолида** – отменить препарат; при легких симптомах после их исчезновения возможно возобновление приема в сниженной дозе (300 мг/сут), в остальных случаях #линезолид** не возобновляют
Головная боль, сонливость	Циклосерин**, изониазид**, #бедаквилин**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном); 2. При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Снижение слуха	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Консультация врача-оториноларинголога; 2. Симптоматическая терапия; 3. Проведение аудиометрии; 4. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат;
Вестибулотоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**, циклосерин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, изониазид**, этионамид**, #линезолид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Консультация врача-оториноларинголога ; 2. Симптоматическая терапия; 3. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	Циклосерин**, изониазид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, этионамид**, протионамид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отменить все препараты до устранения симптомов психоза; 2. Начать лечение психоза по рекомендации психиатра (с согласия родителей); 3. При сохранении/рецидиве психических нарушений отменить препарат.
Депрессия	Циклосерин**, #теризидон**, изониазид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, Этионамид**, протионамид**,	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровни ТТГ и креатинина крови; 2. Консультация врача-психиатра (с согласия родителей); 3. При сохранении/нарастании симптомов депрессии, появлении суицидальных высказываний или попыток отменить препарат (-ы) - виновник (-и) депрессии
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. При повышении ТТГ назначить консультацию врача-эндокринолога; 2. Заместительная терапия до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз.
Тошнота и рвота	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, изониазид**, #этамбутол**, пиразинамид**, #бедаквилин**, #амоксциллин + клавулановая кислота**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровень ферментов печени (АЛТ, АСТ) и креатинина крови для исключения гепато- или нефротоксической реакции как причины тошноты и рвоты; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Перейти на парентеральный путь введения препарата или изменить режим приема: принимать на ночь, либо дробно в течение дня, с легким перекусом; 4. Провести симптоматическую терапию для купирования тошноты, рвоты; 5. Снизить дозу препарата; 6. При неэффективности всех мероприятий, тошноте с невозможностью адекватного приема жидкости и пищи, при появлении ацидоза, боли в животе с повышением панкреатических ферментов - отменить препарат
Острый гастрит	Этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, изониазид**, #этамбутол**, пиразинамид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назначить противотуберкулезные препараты парентерально (при наличии парентеральных форм); 2. Пероральный прием препаратов - после легкого перекуса, с разделением дозы на 2-3 приема или приемом на ночь; 3. Щадящая диета, терапия блокаторами H2-гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонного насоса и/или антацидами (с интервалом 2 ч до или 3 ч после приема противотуберкулезных препаратов); 3. Снизить дозу соответствующего препарата; 4. При неэффективности всех мероприятий отменить препарат

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Диарея	Аминосалициловая кислота**, этионамид**, протионамид**, #Левифлоксацин**, #моксифлоксацин**, #амоксциллин+клавулановая кислота**, #линезолид**, карбапенемы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рекомендовать щадящую диету с учетом тяжести диареи. По возможности перейти на парентеральный путь введения препарата; 2. Определить степень дегидратации и электролитного дисбаланса, провести коррекцию нарушений; 3. Симптоматическая терапия диареи; 4. Культуральное исследование кала (по возможности); 5. При водянистой диарее чаще 4 раз в сутки – анализ кала на токсины <i>Cl.difficile</i>. Внеплановый контроль клинического анализа крови, альбумина, креатинина; 6. Отмена препарата при наличии «симптомов тревоги» (лихорадки, лейкоцитоза, крови в стуле), при водянистой диарее 7 раз в сутки и более, подтверждении <i>Cl.difficile</i>-ассоциированного колита
Гепатит	Пиразинамид**, изониазид**, этионамид**, протионамид**, аминосалициловая кислота**	<ol style="list-style-type: none"> 1. При повышении уровня трансаминаз $\geq 3N$ в сочетании с повышением общего билирубина $\geq 2N$ и/или симптомами гепатита, а также при любом повышении трансаминаз $\geq 5N$ прекратить химиотерапию до разрешения гепатита. Отменить препараты с известным гепатотоксическим действием, назначенные в составе терапии сопровождения; 2. Исключить другие вероятные причины гепатита; 3. Базисная терапия (детоксикационная, симптоматическая), гепатопротекторы с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача-гастроэнтеролога (гепатолога); 4. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности; 5. После снижения уровня трансаминаз менее 2 N возобновить прием противотуберкулезных препаратов кроме пиразинамида** (по одному, начиная с наименее гепатотоксичных), под контролем лабораторных показателей функции печени. При невозможности прерывания химиотерапии по жизненным показаниям рассмотреть назначение альтернативного режима из препаратов с наименьшим риском гепатотоксичности независимо от уровня трансаминаз
Нефротоксичность	Стрептомицин**, канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить клиренс креатинина (расчетные методы, проба Реберга,) и уровень электролитов. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов; 2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений; 2. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия. 3. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина;
Нарушения состава электролитов (снижение уровня калия и магния)	#Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, стрептомицин**, #деламанид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить уровень калия в сыворотке крови; 2. При выявлении гипокалиемии исследовать уровень магния и кальция, креатинина, выполнить ЭКГ; 3. Оценить наличие дегидратации (у пациентов с гипокалиемией на фоне рвоты, диареи); начать пероральную или внутривенную регидратацию при необходимости; 4. Назначить диету, обогащенную калием; 5. Компенсировать сдвиги электролитного состава препаратами калия, магния, кальция (пероральный прием, при выраженных нарушениях - парентеральное введение препаратов); 6. При неэффективности, выраженной гипокалиемии ($< 2,5$ ммоль/л) дополнительно назначить спиронолактон** 25-50 мг/сут; 7. При удлинении QTc приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (фторхинолонов, #бедаквилина** и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QTc; 8. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить препарат
Нарушение функции зрения	#Этамбутол**, #линезолид**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Немедленно отменить препарат при любом снижении зрительной функции во время лечения; 2. Консультация врача-офтальмолога;
Артралгия	Пиразинамид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин**, аминосалициловая кислота**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Определить сывороточную концентрацию мочевой кислоты и креатинина; 2. Симптоматическая терапия артралгии; 3. При повышении уровня мочевой кислоты крови (600-900 мкмоль/л) снизить дозу пиразинамида** (прием через день). 4. При некупируемых артралгиях, подагрическом артрите, гиперурикемии более 900 мкмоль/л отменить пиразинамид**; при наличии признаков тендинита (отек и боль в проекции сухожилий) отменить препарат

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Удлинение интервала QTc	#Бедаквилин**, #моксифлоксацин**, #левофлоксацин**, #деламанид**, #клофазимин	1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень электролитов (К, Са, Mg), определить ТТГ; 2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме противотуберкулезных); 3. Проводить контроль ЭКГ не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала; 4. При удлинении интервала QTc ≥ 500 мс, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательный контроль ЭКГ; после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление приема под контролем ЭКГ
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)	#Линезолид**, Рифабутин**, изониазид**	1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении; 2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более 50x10 ⁹ /л (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более 2,0x10 ⁹ /л, нейтрофилы более 1,0x10 ⁹ /л) при условии еженедельного контроля общего анализа крови; 3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее 50x10 ⁹ /л (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее 2,0x10 ⁹ /л, нейтрофилов менее 1,0x10 ⁹ /л; 4. Коррекция цитопении; 5. Отменить препарат при повторном возникновении симптомов
Аллергическая реакция	Любой	1. При анафилактическом шоке, отеке Квинке, бронхоспазме – немедленная отмена вызвавшего их препарата; 2. При других тяжелых аллергических реакциях (крапивница или иная аллергическая сыпь > 30% поверхности тела, высыпания на слизистых оболочках, сыпь с признаками некроза кожи, отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови ≥ 20%, лихорадка 38°C и выше при исключении инфекционной причины, системная аллергическая реакция с поражением внутренних органов) – отмена препарата без последующих попыток десенсилизации; 3. При аллергических реакциях легкой и средней степени тяжести (локальная сыпь без признаков эксфолиации и вовлечения слизистых оболочек, локальный кожный зуд, эозинофилия менее 20%) рассмотреть продолжение приема препарата на фоне десенсибилизирующей терапии, в том числе местно при зуде и кожных поражениях; при прогрессировании симптомов отменить препарат. Возможна попытка десенсилизации после полного купирования симптомов (назначения препарата в минимальной стартовой дозе с постепенным наращиванием, на фоне десенсибилизирующей терапии под контролем аллерголога); 4. Исключить воздействие других аллергенов

Таблица 9. Суточные дозы лекарственных препаратов, применяемых вне показаний, для детей*.

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)		Путь введения	Длительность применения
	макс, мг/сут			
сут	макс, мг/сут			
#Этамбутол** (до 13 лет)	15-25 мг/кг	1000 мг	Внутрь	в соответствии с режимом ХТ
#Амикацин**	15-20 мг/кг	1000 мг	в/м	
#Левифлоксацин**	10-20 мг/кг	750 мг	внутрь, в/в	
#Моксифлоксацин**	10-15 мг/кг	400 мг	внутрь, в/в	
#Капреомицин**	15 – 20 мг/кг	1000 мг	в/м	
#Теризидон**	10-20 мг/кг	750 мг	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	

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)		Путь введения	Длительность применения
#Имипенем+циластатин**	15мг/кг	2000 мг	в/в	
#Меропенем**	20-40 мг/кг	3000 мг	в/в	
#Рифапентин	с 12 лет - 10 мг/кг	600 2-3 раза/неделю	Внутрь	
#Деламанид** ¹	25 мг 2 р/д (вес >10 кг и <16 кг); 50 мг утром и 25 мг вечером (вес ≥16 кг, < 30 кг) 50 мг 2 р/д (вес < 35 кг) 100 мг 2 р/д (вес ≥35 кг)	200 мг	внутри	
#Клофазимин Таб. 50 мг	2–5 мг/кг (при приеме 1 р/сут), при весе < 24 кг – 3 раза в неделю, при весе > 24 кг - ежедневно	100 мг	внутри	
#Бедаквилин** ² Таб. 100 мг	Вес ≥3 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес ≥10 кг < 15 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес ≥16 кг < 30 кг – 200 мг в течение 2 нед.; затем 100 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес ≥ 30 кг - 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 р/нед. (пн, ср. пт)		внутри, 1 раз в сутки с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов	

*Примечание: диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату и рекомендациями ВОЗ [84]; препараты назначаются при наличии информированного согласия законного представителя пациента на их применение;

#этамбутол** детям до 13 лет назначается по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии [84];

#амикацин** детям старше 2 лет назначается по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 15-20 мг/кг/сут [84];

#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. [81, 82], а так же рекомендуется ВОЗ для лечения МЛУ туберкулеза у детей [84];

#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 [84];

#бедаквилин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозах, указанных в таблице 9 [84];

#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 [84];

#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 [84];

#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.

1 Приготовление не содержащей сахара суспензии #деламанида для экстенпорального применения (5 мг/мл) с использованием таблетки по 50 мг [84]**

1. Отмерьте 236 мл дистиллированной воды в подходящую емкость.
2. Добавьте в емкость 11,5 г пудры модифицированного крахмала
3. Хорошо перемешайте ложкой в течение 30 с. Дайте смеси постоять не менее 5 минут для образования раствора модифицированного крахмала.
4. Поместите в ступку 10 таблеток (по 50 мг).
5. Добавьте в ступку 100 мг метилпарабена, 100 мг сорбата калия, 125 мг лимонной кислоты и 125 мг сахарината натрия.
6. Добавьте в ступку 50 мл дистиллированной воды. Дайте смеси постоять 5 минут.
7. Полностью перемешайте расщепленные таблетки в ступке с помощью пестика, до образования однородной смеси.
8. Введите дополнительные 47 мл раствора модифицированного крахмала в ступку и перемешайте до получения однородной суспензии (100 мл).
9. Перенесите готовую суспензию общим объемом 100 мл в бутылку из темного стекла. Готовую суспензию без сахара можно хранить в течение 30 дней в бутылке из темного стекла при температуре не выше 30°C.

Приготовление сахаросодержащей экстенпоральной суспензии #деламанида (5 мг/мл) с использованием таблетки по 50 мг [84]**

Приготовление простого сахарного сиропа (65%)

1. Взвесьте 255 г (300 мл, если измеряется по объему) пищевого сахара (сахарозы) в контейнер.
2. Добавьте 135 мл горячей дистиллированной воды и хорошо перемешайте, пока сахар не растворится.

3. Охладите сироп до комнатной температуры.

Приготовление суспензии #деламанида** в сахаросодержащем сиропе

4. Измельчите 10 таблеток (по 50 мг) пестиком в ступке в мелкий порошок.

5. Смешайте порошок с небольшим количеством (20 мл) сахарного сиропа, приготовленного в п. 1–3. до образования однородной суспензии.

6. Добавить сахарный сироп до 100 мл. помешивая суспензию по мере добавления.

7. Перелить окончательное содержимое с общим объемом 100 мл из раствора в бутылку из темного стекла. Сахаросодержащая экстемпоральная суспензия может храниться в течение 15 дней в бутылках из темного стекла при комнатной температуре.

2Показано, что таблетки #бедаквилина** для взрослых (100 мг), раздавленные и растворенные в воде (в форме суспензии), оказывают такое же биологическое действие, что и таблетки, принятые целиком. Перед приёмом суспензии раздавленной таблетки 100 мг в воде её необходимо энергично перемешать/взболтать.

Приготовление не содержащей сахара суспензии #бедаквилина для экстемпорального применения (20 мг/мл) с использованием таблетки 100 мг:**

1. Отмерьте 236 мл дистиллированной воды в подходящую емкость.

2. Добавьте в емкость 11,5 г пудры модифицированного крахмала.

3. Хорошо перемешайте ложкой в течение 30 с. Дайте смеси постоять не менее 5 минут для образования раствора модифицированного крахмала.

4. Измельчить пестиком с ступке 20 таблеток (по 100 мг) в мелкий порошок.

5. Добавьте в ступку и измельчите пестиком 100 мг метилпарабена, 100 мг сорбата калия, 125 мг лимонной кислоты и 125 мг сахарината натрия.

6. Добавьте 20 мл дистиллированной воды с помощью шприца. Смешайте порошок и воду пестиком, чтобы получилась равномерная взвесь.

7. Добавьте еще 30 мл воды с помощью шприца и смешайте до образования однородной суспензии.

8. Перемешайте раствора модифицированного крахмала и с помощью шприца перенесите 44 мл раствора в ступку. Перемешайте до образования однородной суспензии (100 мл).

9. Перенесите готовую суспензию общим объемом 100 мл в бутылку из темного стекла. Готовую суспензию без сахара можно хранить в течение 30 дней в бутылке из темного стекла при температуре не выше 30°C.

Приготовление сахаросодержащей экстемпоральной суспензии #бедаквилина (20 мг/мл) в таблетке по 100 мг**

Приготовление простого сахарного сиропа (65%)

1. Взвесьте 255 г (300 мл, если измеряется по объему) пищевого сахара (сахарозы) в контейнер.
2. Добавьте 135 мл горячей дистиллированной воды и хорошо перемешайте, пока сахар не растворится.
3. Охладите сироп до комнатной температуры.

Приготовление суспензии #бедаквилина** в сахаросодержащем сиропе

4. Измельчите 20 таблеток (по 100 мг) пестиком в ступке в мелкий порошок.
- 5 Смешайте порошок с небольшим количеством (15 мл) сахарного сиропа, приготовленного в п. 1–3. до образования однородной суспензии.
6. Добавить сахарный сироп до 100 мл. помешивая суспензию по мере добавления.
7. Перелить окончательное содержимое с общим объемом 100 мл из раствора в бутылку из темного стекла. Сахаросодержащая экстемпоральная суспензия может храниться в течение 15 дней в бутылках из темного стекла при комнатной температуре.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания (дети)

Включает несколько этапов диагностического поиска.

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:

1. аномальные реакции на иммунодиагностические тесты (положительные и сомнительные на пробу с АТР**, впервые положительные или усиливающиеся на пробу Манту с 2ТЕ);
2. патологические изменения на флюорограмме (рентгенограмме) органов грудной клетки.

-при наличии клинических симптомов, подозрительных на туберкулез, независимо от результатов иммунодиагностических проб.

1. 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:

1. Активное выяснение жалоб у ребенка (родителей):
2. ухудшение общего состояния,
3. повышение температуры тела,
4. жалобы, указывающие на локальное поражение органов и систем – кашель (сухой или с мокротой), боли в грудной клетке, одышку.
5. Тщательный сбор анамнеза:
6. динамика туберкулиновых проб и других тестов,
7. сведения о вакцинации против туберкулеза,

8. контакт с больными туберкулезом (длительность, периодичность),
9. предыдущее лечение у фтизиатра,
10. сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов,
11. длительное лечение какими-либо препаратами.
12. Обследование окружения ребенка на туберкулез является обязательным – всем членам семьи проводится флюорография органов грудной клетки.
13. Объективный осмотр:

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

Лабораторная диагностика

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

- 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

1. УЗИ органов брюшной полости и почек.
2. 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:

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

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

[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

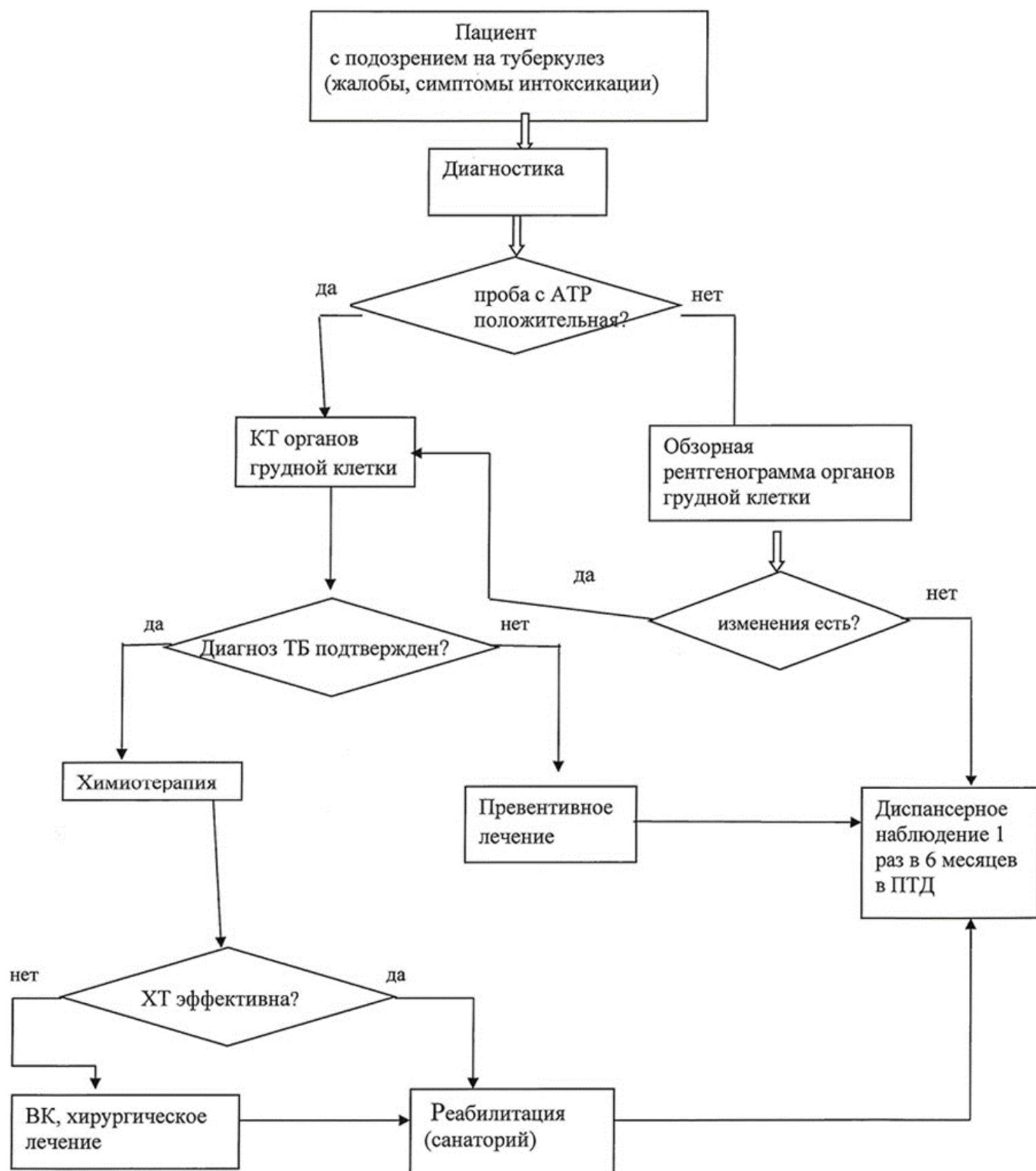


Таблица 10. Лабораторный и инструментальный мониторинг лечения

Лекарственно чувствительный туберкулез

Лекарственно чувствительный туберкулез

Параметры	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Клинический анализ крови	1 р в месяц	1 р в 3 месяца
Общий анализ мочи	1 р в месяц	1 р в 3 месяца
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1 р в месяц	1 р в 3 месяца
исследование уровня мочевой кислоты в крови	1 р в месяц	По показаниям
КТ грудной клетки /Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	1 р в 2 месяца	1 р в 3 месяца
Бактериоскопическое исследование мокроты	1 р в месяц	1 р в 3 месяца*
Бактериологическое исследование мокроты	1 р в месяц	1 р в 3 месяца*
Определение лекарственной чувствительности в системе BACTEC MGIT 320/96	1 р в месяц	1 р в 3 месяца*
Определение лекарственной чувствительности на плотных средах	1 р в месяц	1 р в 3 месяца*
МГИ мокроты	1 р в месяц	1 р в 3 месяца*
ЭКГ	По показаниям	По показаниям
Функция внешнего дыхания	По показаниям	По показаниям
УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства	По показаниям	По показаниям
ФБС	По показаниям	По показаниям
Консультация офтальмолога	1 р в месяц (при лечении Е)	По показаниям
Консультация узких специалистов (педиатра, уролога, оториноларинголога, гинеколога, хирурга, гастроэнтеролога, невролога, эндокринолога, кардиолога, терапевта, инфекциониста, клинического фармаколога, невролога, психолога и др.)	По показаниям	По показаниям

Лекарственно устойчивый туберкулез

Параметры	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Клинический анализ крови	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Общий анализ мочи	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
исследование уровня мочевой кислоты в крови	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
исследование уровня калия крови	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
исследование уровня альбумина в крови	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
КТ грудной клетки /Рентгенологическое исследование органов грудной клетки	1 р в 2 месяца	1 р в 3 месяца
Бактериоскопическое исследование мокроты	1 р в месяц	1 р в 2 месяца*
Бактериологическое исследование мокроты	1 р в месяц	1 р в 2 месяца*
Определение лекарственной чувствительности в системе BACTEC MGIT 320/96	1 р в месяц	1 р в 2 месяца*

Лекарственно чувствительный туберкулез		
Определение лекарственной чувствительности на плотных средах	1 р в месяц	1 р в 2 месяца*
МГИ мокроты	1 р в месяц	1 р в 2 месяца*
регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) (с расчетом интервала QT)	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Функция внешнего дыхания	По показаниям	По показаниям
УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства	По показаниям	По показаниям
ФБС	По показаниям	По показаниям
Консультация офтальмолога	1 р месяц (при лечении E, Lzd)	По показаниям
Аудиограмма, консультация оториноларинголога	1 р в месяц (при лечении инъекционными препаратами)	По показаниям
Консультация узких специалистов (педиатра, уролога, гинеколога, хирурга, гастроэнтеролога, невролога, эндокринолога, кардиолога, терапевта, инфекциониста, клинического фармаколога, невролога, психолога и др.)	По показаниям	По показаниям

*для мониторинга эффективности лечения пациентов с бактериовыделением

Приложение В. Информация для пациента

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 слизи 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 лечение, 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

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 Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Информация отсутствует.