



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА



**Министерство здравоохранения
Кыргызской Республики**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

**по ведению туберкулеза
у детей и подростков**

2-е издание

**Бишкек
2023**

Клинический протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков был разработан с учетом новых рекомендаций ВОЗ при технической поддержке проекта USAID «Вылечить туберкулез», реализуемого JSI. Издание данного протокола стало возможным благодаря помощи американского народа, оказанной через Агентство США по международному развитию (USAID). Содержание данного протокола является ответственностью авторов и не обязательно отражает точку зрения USAID или Правительства США.

Общая информация

Пользователи

Протокол предназначен для врачей ПМСП, практических врачей-фтизиатров, занимающихся выявлением, лечением и профилактикой ТБ у детей и подростков на всех уровнях медицинской помощи и/или проблемами, связанными с ТБ у детей и подростков, а также менеджеров здравоохранения.

Цель разработки протокола:

Раннее выявление, рациональное ведение случаев ТБ у детей и подростков. Повышение качества выявления и лечения ТБ у детей и подростков в КР с последующим снижением заболеваемости.

Дата разработки:

Создано в 2023 году.

Дата последующего рассмотрения:

Проведение следующего пересмотра планируется по мере появления новых ключевых доказательств или в 2028 году.

Список и контактные данные авторов и лиц, принимавших участие в разработке протокола:

Токтогонова А.А.	заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atykul7@gmail.com 0771 110 117
Галиева Р.Ш.	доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru 0552 017 506
Курманова Н.К.	ассистент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., nmiste@mail.ru 0557 774 505
Тешебаева А.К.	заведующая детским отделением НЦФ, 0777 237 716
Искакова А.	сотрудник РРЛ НЦФ, altyn.iskakova@gmail.com 0550 229 980
Матаева Г.	сотрудник РРЛ НЦФ, gulshan.mataeva@gmail.com 0700 350 811
Ахметова Р.Х.	ассистент кафедры фтизиатрии КГМА им. И.К. Ахунбаева
Сулайманова М.	специалист по лекарственному менеджменту проекта «Вылечить ТБ», к.м.н., merkinai_sulaimanova@kg.jsi.com 0557 327 711
Сарымсаков У.	клинический специалист по улучшению качества Проект РЦ «СПИД»/CDC, usarymsakov@mail.ru 0550 49 17 48
Алимова М.	клинический специалист проекта «Вылечить ТБ», malimova@urc-chs.com 0703 733 705

Рецензенты:

1. Чубаков Т.Ч., заведующий кафедрой фтизиопульмонологии КГМИиПК, д.м.н., профессор;
2. Азыкова А.Б., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиопульмонологии медицинского факультета КРСУ им. Б.Ельцина, к.м.н.;
3. Идрисова М., советник по клиническим вопросам USAID/STAR.

Экспертная оценка:

Матоморова А.А., зав. отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Абдрахманова Э.Д., врач-эксперт отдела доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

Редакционная группа:

Токтогонова А.А.	заместитель директора НЦФ по науке, д.м.н., с.н.с., atyrkul7@gmail.com 0771 110 117
Галиева Р.Ш.	доцент кафедры фтизиопульмонологии КГМИПипК им. С.Б. Даниярова, к.м.н., raisya-gali@mail.ru 0552 017 506

Протокол по ведению туберкулеза у детей и подростков рассмотрен Экспертным советом МЗ КР по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждён Приказом МЗ КР №816 от 7 июля 2023 года.

Ключевые слова:

Туберкулез, дети, подростки, диагностика, лечение, ТБ-контакт, туберкулез внутригрудных лимфоузлов, параспецифические реакции, туберкулиновая проба, индуцированная мокрота, назофарингеальный аспират, диагностический молекулярный стул-тест, тест на лекарственную чувствительность, укороченные режимы лечения.

Содержание

	стр.
Общая информация	3
Ключевые слова.....	4
Содержание	5
Список сокращений	6
Краткая информация.....	8
Классификация, кодирование по МКБ-10	9
Раздел I. Диагностика туберкулеза у детей и подростков	10
1.1. Диагностика легочного туберкулеза.....	10
1.2. Бактериологическое подтверждение	11
1.3. Диагностика внелегочного туберкулеза	11
1.4. Рентгенологические методы исследования.....	14
1.5. Тестирование на туберкулезную инфекцию	14
Раздел II. Лечение туберкулеза у детей и подростков.....	16
2.1. Лечение детей и подростков с лекарственно-чувствительным туберкулезом	16
2.2. Лечение детей и подростков с лекарственно-устойчивым туберкулезом.....	20
2.3. Ведение нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов	27
2.4. Мониторинг эффективности лечения	27
Основной список литературы, библиография.....	29

Список сокращений

АТР	Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении
АБП	Антибактериальные препараты
БЦЖ (BCG)	Вакцина Кальметта-Герена от французского BCG (Bacillus Calmette–Guérin)
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВЛТБ	Внелегочный туберкулез
ГЗТ	Гиперчувствительность замедленного типа
ИРЛ	Индивидуальный режим лечения
КРЛ	Краткосрочный режим лечения
КПФД	Комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами
КТ	Компьютерная томография
КУБ	Кислотоустойчивые микобактерии
МКРЛ	Модифицированный краткосрочный режим лечения
Л-Й	Среда Левенштейна–Йенсена
ЛТБ	Легочный туберкулез
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый ТБ
ЛЧ-ТБ	Лекарственно-чувствительный ТБ
МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
МБТ	Микобактерии туберкулеза
МБТК	Микобактерии туберкулезного комплекса
ОИ	Операционное исследование
ОГК	Органы грудной клетки
ПЛТ	Профилактическое лечение туберкулеза
ПЛУ	Полирезистентная лекарственная устойчивость
ППД-л	Очищенный дериват туберкулина Линниковой
ППР	Препараты первого ряда
ПТП	Противотуберкулезные препараты
СМЖ	Спинномозговая жидкость (ликвор)
ТБ	Туберкулез
ТБИ	Туберкулезная инфекция (латентная туберкулезная инфекция - инфицирование)
ТЕ	Туберкулиновая единица
ТЛЧ	Тест на лекарственную чувствительность
ТКП	Туберкулиновая кожная проба

ФХ	Фторхинолоны		
ЦСМ	Центр семейной медицины		
IGRA	Interferon gamma release assays, анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона		
LF-LAM	Lateral flow urine lipoarabinomannan assay, анализ липоарабиноманна на мочи с боковым протоком		
SOS	Simple One-step stool test, простой одноэтапный тест на стул		
FDC	Fixed-dose combination, комбинация фиксированных доз		
Bdq (B)	Бедаквилин	Lzd (L)	Линезолид
Cs	Циклосерин	Mpm/Clav	Меропенем клавулановая кислота
Cfz	Клофазимин	Mfx (M)	Моксифлоксацин
Dlm	Деламанид	P	Рифапентин
E	Этамбутол	Pa	Претоманид
Eto	Этионамид	PAS	Парааминосалициловая кислота
Fq	Фторхинолоны	R	Рифампицин
H	Изониазид	Rb	Рифабутин
Imp/Clav	Имипенем клавулановая кислота	S	Стрептомицин
Lfx	Левифлоксацин	Z (PZA)	Пиразинамид

Краткая информация

ТБ – инфекционное заболевание, вызываемое микобактерией ТБ, характеризующееся развитием специфических гранулем в различных органах и тканях и полиморфной клинической картиной. Основным путем передачи инфекции - воздушно-капельный.

У детей ТБ протекает по типу первичного и имеет свои особенности клинических проявлений, отличающиеся от ТБ у взрослых.

Первичный ТБ развивается в результате недавнего заражения микобактериями туберкулеза (первичного инфицирования). Если ТБ развивается в детском возрасте в течение первых двух лет после контакта и инфицирования, то это условно считается первичным ТБ. Дети младшего возраста, особенно в возрасте до 2 лет, подвергаются более высокому риску развития диссеминированных форм заболевания и туберкулезного менингита. Симптомы ТБ у детей часто не распознаются, поскольку они менее специфичны и схожи с симптомами обычных детских заболеваний, что часто приводит к поздней диагностике ТБ. ТБ у детей диагностируется часто на основе клинических и рентгенологических признаков с учетом факторов риска (т.е. недавний контакт с больным ТБ и др.). При диагностике легочной формы ТБ у детей младше 8 лет сложно собрать качественные образцы мокроты, в таком случае, для исследования можно собрать стул, назофарингеальный аспират, индуцированную мокроту или желудочный аспират. При диагностике внелегочной формы ТБ, по мере возможности, нужно выполнить необходимые исследования, как эксцизионная¹, инцизионная или пункционная биопсия биологического материала. Из-за олигобациллярности легочной или внелегочной формы заболевания диагноз ТБ может быть клинически установленным. Основными клиническими формами ТБ у детей являются: ТБ внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс, наиболее частыми осложнениями – бронхолегочные поражения, плевриты, реже – диссеминированные процессы, менингиты и другие внелегочные формы.

У незначительного числа детей, как правило старших возрастных групп, развивается вторичный ТБ, что является результатом реактивации ТБ инфекции или повторного заражения. У них проявления заболевания, типичные для первичного ТБ (поражение лимфатической системы, наличие параспецифических реакций), комбинируются с симптомами, характерными для вторичного ТБ (бронхогенное распространение инфекции, формирование деструкций в легочной ткани).

На подростковый возраст приходится самое многообразное проявление ТБ инфекции – от первичного инфицирования до заболевания вторичным ТБ. Среди клинических форм преобладает инфильтративный ТБ, первичные формы встречаются реже. ТБ у подростков протекает более тяжело, у них чаще наблюдаются осложненные формы, бактериовыделение, распад и обсеменение легочной ткани. Этому способствуют их анатомо-физиологические особенности, характеризующиеся ростовым скачком в физическом развитии, лабильностью функции вегетативной и ЦНС с преобладанием процессов возбуждения над торможением, резким изменением функции эндокринных желез в период полового созревания. Подростки являются особо уязвимой группой и сталкиваются со значительными психосоциальными трудностями, в связи с чем необходимо учитывать особенности поддержки приверженности лечению, а также содействия в переходе от детской системы ПМСП к взрослой.

¹ **эксцизионная**: полное хирургическое удаление патологического очага и последующее его гистологическое исследование;

инцизионная: забор для исследования части патологического образования;

пункционная: название метода происходит от латинского слова «укол».

Эпидемиологическая информация

Дети в возрасте до 15 лет составляют около 11% всех случаев ТБ в мире. Это означает, что ежегодно 1,1 миллиона детей в возрасте до 15 лет заболевают ТБ, причем половина из них - дети до 5 лет. Заболеваемость подростков в 2-3 раза выше, чем у детей. По оценкам, ежегодно во всем мире регистрируется около полумиллиона случаев ТБ у подростков. В отличие от детей младшего возраста, подростки являются важной группой риска распространения инфекции среди населения в силу контагиозности заболевания и их высокой социальной мобильности.

Показатель заболеваемости ТБ среди детей в Кыргызской Республике за 2022 год составил 14,7 на 100 000 населения. Детей до 5 лет выявлено около 30%, что свидетельствует о низкой выявляемости ТБ у детей в данной возрастной группе.

Уровень заболеваемости ТБ среди подростков по республике за 2022 год составил 31,5 на 100 000 населения, что значительно выше, чем у детей.

Меняющаяся социально-экономическая обстановка в обществе и ее влияние на эпидемиологическую ситуацию по ТБ среди населения, появление новых технологий в медицине диктуют необходимость внесения коррективов в подходы оказания противотуберкулезной помощи детско-подростковому населению.

Классификация (МКБ-10 - A15-A19)

Легочный ТБ: Любой бактериологически подтвержденный или клинически установленный случай ТБ с поражением паренхимы легкого или трахеобронхиального дерева, включая внутригрудную лимфаденопатию (ТБ медиастинальных и/или внутригрудных лимфоузлов). Милиарный ТБ классифицируется как ЛТБ, потому что имеется поражение легких. Если человек имеет обе формы ТБ – легочный и внелегочный ТБ, то случай классифицируется/регистрируется как ЛТБ.

Внелегочный ТБ: любой бактериологически подтвержденный или клинически установленный случай ТБ с поражением органов, но без вовлечения в процесс легких и внутригрудных лимфатических узлов трахеобронхиального дерева (например, ТБ плевры, периферических лимфоузлов, брюшной полости, мочеполового тракта, кожи, суставов и костей, мозговых оболочек).

Раздел I. Диагностика туберкулеза у детей и подростков

1.1. Диагностика легочного ТБ

Основным условием диагностики ТБ у детей и подростков является комплексное обследование, включая все доступные методы исследования (рис. 1. Алгоритм диагностики ТБ у детей и подростков).

Обследование на ТБ включает:

- сбор анамнеза (в том числе наличие контакта с больным ТБ, эпизоды ТБ в прошлом);
- клинический скрининг на симптомы ТБ;
- лабораторные исследования;
- бактериологические исследования (Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF-Ultra, GenoTypeMTBDR plus/sl, микроскопия, посев и др.);
- иммунологические тесты (ТКП, Диаскинтест, IGRA);
- рентгено-томографические исследования органов грудной клетки (по показаниям – КТ);
- специальные исследования при подозрении на внелегочный ТБ (спинномозговая/плевральная пункции, тонкоигольная аспирация и биопсия лимфоузла и др.);
- тестирование на ВИЧ.

Наиболее распространенные симптомы ТБ у детей:

- потеря веса или отставание в развитии (оценить возрастную норму соотношения массы тела и роста);
- плохой аппетит;
- слабость, утомляемость, снижение игривости и активности;
- длительная лихорадка с ночной потливостью или без нее;
- длительный кашель без видимого улучшения;
- параспецифические реакции (напр., фликтенулезный кератоконъюнктивит, узловатая эритема, артралгии и др.);
- повышенная температура в течение 10 и более дней при исключении других заболеваний (напр., пневмонии или малярии);
- при тяжелых формах ТБ (диссеминированный ТБ, милиарный ТБ) встречаются симптомы дыхательной недостаточности.

Должен быть высокий индекс подозрения на ТБ, особенно если симптомы у ребенка сохраняются более 2–3 недель без улучшения после других соответствующих методов лечения (напр., пневмония, которая не реагирует на лечение антибиотиками, диетическая реабилитация при нарушении питания и др.). У лиц из групп высокого риска, таких как дети, живущие с ВИЧ, и младенцы, ЛТБ может проявляться в виде острой пневмонии.

Контакт с больным ТБ

Ключевые моменты:

При расследовании контактов важны следующие действия для обеспечения ранней и точной диагностики ТБ у детей:

- Все дети и подростки, находившиеся в тесном контакте с больным ТБ, должны быть обследованы на предмет заболевания ТБ.
- Если у ребенка или подростка диагностирован ТБ, очень важно определить источник инфекции.

1.2. Бактериологическое подтверждение

Виды образцов диагностического материала

- мокрота (откашливаемая или индуцированная);
- желудочный аспират/смыв;
- носоглоточный аспират;
- спинномозговая, плевральная, перитонеальная, перикардальная, синовиальная жидкости, моча;
- биоптат или аспират из лимфатических узлов;
- операционный материал, содержимое фистул, абсцессов и пр.;
- стул.

У детей рекомендовано использовать *наименее инвазивные и наиболее безопасные методы сбора образцов* для исследования – образец стула, а также патологический материал, полученный посредством назофарингеального аспирата.

Тесты для лабораторной диагностики ТБ у детей и подростков

- Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra;
- Stool Xpert тест;
- GenoTypeMTBDR plus/sl;
- микроскопия на КУБ по Циль-Нильсену;
- флуоресцентная (люминесцентная) микроскопия на КУБ;
- посевы и фенотипические ТЛЧ возбудителя;
- Truenat MTB, MTB Plus и Truenat MTB-RIF Dx;
- LF-LAM (при сочетанной инфекции ТБ+ВИЧ);
- TB LAMP;
- секвенирование.

Другие лабораторные методы исследования

Согласно диагностическому алгоритму, кроме экспресс-тестов, для диагностики ТБ у детей и подростков используются также другие лабораторные методы исследования:

- Микроскопическое исследование мазков мокроты по Циль-Нильсену проводится:
 - Флуоресцентная (люминесцентная) микроскопия.
 - Культуральное исследование диагностического материала (посев на жидкие среды MGIT и на твердые среды Л-Й).
- При положительном результате посева на культуру – проводится фенотипический ТЛЧ.
- Полногеномное/целевое секвенирование (W/TGS) – метод диагностики ТБ и его мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью МБТ, согласно диагностическому алгоритму.

1.3. Диагностика внелегочного ТБ

Симптомы ВЛТБ различаются в зависимости от локализации заболевания.

При наличии клинических признаков проводятся необходимые диагностические исследования (табл. 1).

Таблица 1. Характерные клинические признаки ВЛТБ и предлагаемые исследования

Область поражения	Характерная клиническая картина	Исследования
Часто встречающиеся формы ВЛТБ		
ТБ лимфатических узлов	Чаще асимметричное увеличение лимфоузлов (часто размером более 2×2 см) более 1 месяца, не отвечающее на лечение АБП, с или без образования свища Наиболее часто поражаются шейные лимфоузлы*	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография ОГК • ТКП/IGRA • УЗИ (по возможности) • Тонкоигольная аспирационная биопсия с гистологией (по возможности) • Тестирование образца биопсии лимфоузла на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
ТБ плевры	Притупление легочного звука при перкуссии и ослабление дыхания с плевральной болью в груди или без нее Отсутствие острого заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография ОГК • УЗИ (по возможности) • ТКП/IGRA • Пункция плевральной жидкости с биохимическим анализом и подсчетом клеток • Тестирование аспирата на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
Чаще у детей в возрасте до 5 лет с диссеминированным ТБ, тяжелым течением		
ТБ менингит	Подострое начало (более 5 дней), головная боль, раздражительность или неадекватное поведение, рвота (без диареи), вялость, снижение уровня сознания, судороги, ригидность затылочных мышц, выбухание родничка, паралич черепно-мозговых нервов	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография ОГК • Люмбальная пункция с биохимическим анализом и подсчетом клеток, тест образца ликвора на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Инструментальное исследование головного мозга (рентгенография, МРТ по возможности) • Респираторный образец** на Xpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • ТКП/IGRA

Милиарный ТБ (генерализованный)	Неспецифические симптомы с постоянной лихорадкой, истощение, вялость	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография ОГК • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • При подозрении на ТБ менингит люмбальная пункция с биохимическим анализом и подсчетом клеток, тест образца ликвора на Хpert MTB/RIF/или Ultra • ТКП/IGRA
Чаще у детей в возрасте 5 лет и старше		
Абдоминальный ТБ	Боли в животе, вздутие живота с асцитом и/или опухолевидными образованиями, диарея Отсутствие острого течения заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография ОГК • УЗИ брюшной полости • Пункция абдоминальной жидкости с биохимическим анализом и подсчетом клеток, тест образца на Хpert MTB/RIF, Хpert Ultra или посев на культуру • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
ТБ позвоночника	Деформация позвоночника, кифоз («горб») Возможна слабость в нижних конечностях, паралич или потеря контроля над кишечником и/или мочевым пузырем	<ul style="list-style-type: none"> • Рентген/(КТ по показаниям) позвоночника • Тонкоигольная аспирационная биопсия с гистологией (по возможности) и тест образца на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
ТБ костей и суставов	Ограничение движений в суставах и нарушение походки Односторонний суставной выпот (обычно коленный или тазобедренный), отек суставов	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография сустава или кости • Пункция сустава или биопсия синовиальной оболочки, тест образца на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру
Перикардиальный ТБ	Сердечная недостаточность Отдаленные или приглушенные тоны сердца Верхушечный толчок трудно прослушать при аускультации	<ul style="list-style-type: none"> • Рентгенография • УЗИ сердца • Пункция перикарда и тест образца на Хpert MTB/RIF, Хpert Ultra или посева • Респираторный образец** на Хpert MTB/RIF/или Ultra и посев на культуру

* Если увеличение подмышечных лимфоузлов наблюдается на той же стороне, что и прививка БЦЖ, необходимо исключить осложнение после вакцинации БЦЖ.

** Респираторный образец – это образец материала из верхних дыхательных путей: образец мокроты, стула, назофарингеального аспирата, желудочного аспирата.

1.4. Рентгенологические методы исследования

Изменения на рентгенограмме, указывающие на ЛТБ, включают:

- увеличение внутригрудных лимфатических узлов;
- инфильтративное затемнение;
- очаги диссеминации (редко милиарные);
- деструкции – полости распада в легочной ткани (чаще у подростков);
- плевральный или перикардальный выпот.

Рентгенография также используется для мониторинга эффективности лечения.

Компьютерная томография рекомендуется в сложных для диагностики случаях ТБ, так как является более чувствительным методом обследования для визуализации туберкулезных поражений в лимфатических узлах средостения и легочной ткани у детей/подростков.

1.5. Тестирование на ТБ инфекцию

Положительные результаты иммунологических тестов

ТКП (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) считается положительной (указывающей на инфицирование *M. tuberculosis*)*, если:

- инфильтрат составляет 5 мм и более у ребенка:
 - живущего с ВИЧ,
 - из контакта,
 - с нарушением питания (гипотрофия),
- инфильтрат составляет 10 мм и более для остальных детей, независимо от прививки БЦЖ,
- везикуло-некроз, независимо от размеров инфильтрата.

*** Примечание:** Отрицательной проба Манту с 2ТЕ ППД-Л считается при инфильтрате 0-4 мм.

Диаскинтест считается положительным, если:

- инфильтрат любого размера.

Квантифероновый (IGRA) тест считается положительным, если:

- получен результат «ТБ инфицирование (*M. tuberculosis*) вероятно».

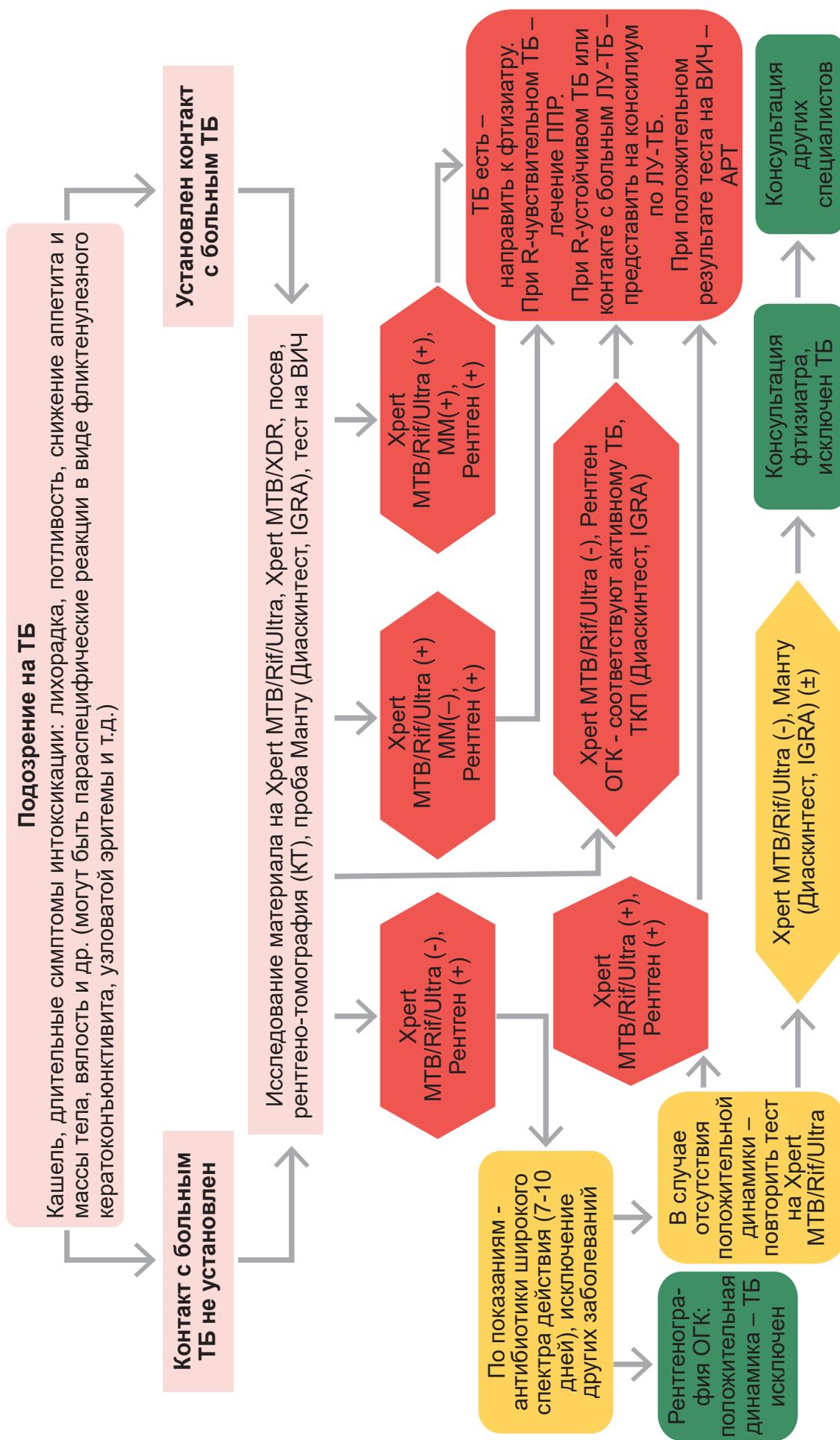


Рисунок 1. Алгоритм диагностики ТБ у детей и подростков

Раздел II. Лечение туберкулеза у детей и подростков

2.1. Лечение детей и подростков с ЛЧ-ТБ

Режимы лечения ЛЧ-ТБ включают 4-месячные и 6-месячные схемы (табл. 2).

Таблица 2. Режимы лечения лекарственно-чувствительного ТБ

Случаи ТБ	Начальная фаза	Поддерживающая фаза
Нетяжелые (ограниченные) формы ТБ	2HRZ E	2HR
Тяжелые формы ТБ	2HRZ E	4HR*
Младенцам в возрасте от 0 до 3 месяцев с любой степенью тяжести ЛТБ	2HRZ(E)	4HR*
Пациенты в возрасте 12 лет и старше, независимо от тяжести ТБ	2HPMZ	2HMP

Примечание: *В случае замедленной клинико-рентгенологической динамики, при сохраненной чувствительности МБТ к препаратам и при тяжелых формах ТБ, на поддерживающей фазе можно оставить 3-й препарат – этамбутол.

При сохранении бактериовыделения необходимо провести повторное исследование на лекарственную чувствительность МБТ, включая тест на Xpert MTB/RIF/или Ultra. Дозы ПТП применимы ко всем детям, независимо от случая ТБ и ВИЧ-статуса (табл. 3).

Таблица 3. Рекомендуемые дозы ПТП для детей и подростков

	Суточная доза (мг/кг) ежедневный режим	Максимальная суточная доза (мг)
R	15 (10-20)	600
H	10 (7-15)	300
Z	35 (30-40)	2000
E	20 (15-25)	1200

Таблица 4. Противотуберкулезные препараты (монопрепараты и КПФД) для лечения лекарственно-чувствительного ТБ у детей

Наименование препарата	Сокращения	Дозировка
Рифампицин/Изониазид/Пиразинамид	3 КПФД* (RHZ)	60 мг + 30 мг + 150 мг; 75 мг + 50 мг + 150 мг
Рифампицин/Изониазид/Этамбутол	3 КПФД (RHE)	150 мг + 75 мг + 275 мг
Рифампицин/Изониазид	2 КПФД (RH)	60 мг + 30 мг; 60 мг + 60 мг; 75 мг + 50 мг
Пиразинамид	Z	150 мг

Этамбутол	Е	100 мг
Изониазид	Н	100 мг
Рифапентин	Р	150 мг
Рифапентин/Изониазид	НР	150 мг + 150 мг 300 мг + 300 мг

Примечание: *Комбинация из 3 или 2 препаратов с фиксированной дозировкой.

Суточные дозировки ПТП в таблетках в зависимости от массы тела ребенка и дозы каждого препарата, входящего в состав КПФД, отражены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5. Комбинированные препараты с фиксированными дозами для лечения ТБ у детей менее 25 кг

Вес в кг*	Количество таблеток		
	Начальная фаза		Поддерживающая фаза
	RHZ 75/50/150	Е 100	RH 75/50
от 4 до 8 кг	1	1	1
от 8 до 12 кг	2	2	2
от 12 до 16 кг	3	3	3
от 16 до 25 кг	4	4	4

Примечание: *Детям/подросткам по достижении веса 25 кг и более можно назначать дозы взрослых.

Дети с массой тела менее 25 кг должны использовать удобные диспергируемые таблетки.

Дети и подростки с массой тела более 25 кг должны использовать следующие дозировки (табл. 6).

Таблица 6. Количество таблеток при лечении детей/подростков с использованием 4 FDC

Вес в кг	Количество таблеток	
	RHZE 150/75/400/275	RH 150/75
25-30 кг	2	2
30-35 кг	3	3
35-50 кг	4	4
50-65 кг	4	4
≥ 65	4+1 таб. 400 мг Е 1 таб. 400 мг Z	4

При назначении короткого режима лечения детям 12 лет и старше используются следующие дозы (табл. 7).

Таблица 7. Рекомендуемая дозировка ПТП по весу для детей 12 лет и старше и подростков, получающих лечение по схеме 4-месячного режима

Вес в кг	Режим 2HRZM/2HRM			
	Начальная и поддерживающая фазы			Только начальная фаза
	Изониазид	Рифапентин	Моксифлоксацин	Пиразинамид
40-50 кг	300 мг	1200 мг**	400 мг	1500-1600 мг*
50-65 кг				
≥ 65 кг				2000 мг

Примечание: *Доза зависит от дозировки пиразинамида 400 мг или 500 мг.

**Для обеспечения достаточной степени воздействия рифапентина препараты желательно принимать во время еды с умеренным (невысоким) содержанием жиров.

Лечение ТБ менингита, костно-суставного ТБ у детей и подростков

Таблица 8. Режимы лечения ТБ костей и суставов и ТБ менингита у детей/подростков

Клиническая форма	Начальная фаза	Поддерживающая фаза
ТБ костей и суставов	2-4 HRZE	10 HR
ТБ менингит	2-4 HRZE	10 HR
	6HRZEto	

Таблица 9. Рекомендуемые дозировки ПТП для режима 6HRZEto при лечении лекарственно-чувствительного ТБ менингита у детей/подростков

Препараты	Диапазон доз (мг/кг)	Максимальная суточная доза
Рифампицин	22,5-30 мг	600 мг
Изониазид	15-20 мг*	400 мг
Пиразинамид	35-45 мг	2000 мг
Этионамид	17,5-22,5 мг	750 мг

Примечание: *Для детей младшего возраста применяется более высокая дозировка изониазида. Для детей старшего возраста более подходящим является нижний предел диапазона дозирования.

При коротком режиме лечения менингита могут быть использованы монопрепараты и КПФД (табл. 10).

Таблица 10. Короткий режим лечения ТБ менингита (6HRZEto) с использованием монопрепаратов и КПФД

Вес в кг	Количество таблеток		
	R/H 75/50 мг	Z 150 мг	Eto 125 мг
3-4 кг	1,5	Если ребенок младше 3-х мес. по 0,5 таб. Если ребенок старше 3-х мес. по 1 таб.	0,5
4-5 кг	Если ребенок младше 3-х мес., по 1,5 таб. Если ребенок старше 3-х мес., по 2 таб.	Если ребенок младше 3-х мес. по 0,5 таб. Если ребенок старше 3-х мес. по 1 таб.	0,5
5-6 кг	2,5	1,5	1
6-8 кг	3	2	1
8-10 кг	3,5	2,5	1,5
10-13 кг	4	3	2
13-16 кг	5	3,5	2
16-20 кг	6	4	2,5
20-25 кг	7	5	3
25-30 кг	9	6	4
30-32 кг	10	6	4
32-35 кг	10	6	4

Для коротких режимов лечения ТБ менингита для детей и подростков с весом от 25 кг и выше можно использовать взрослые дозы монопрепаратов и КПФД (табл. 11).

Таблица 11. Короткий режим лечения ТБ менингита (6HRZEto) с использованием взрослых дозировок монопрепаратов и КПФД

Вес в кг	Количество таблеток		
	R/H 150/75 мг	Z 400 мг/500 мг	Eto 250 мг
25-30 кг	4	2	2
30-32 кг	4	2	2
32-35 кг	4	3, если таблетка 400 мг 2, если таблетка 500 мг	2

Ключевые аспекты по лечению ТБ менингита:

- Обязательна консультация невролога и окулиста.
- Кортикостероиды (в основном, преднизолон) рекомендованы для всех детей с ТБ менингитом и перикардитом в дозе 1-2 мг/кг (в тяжелых случаях до 4 мг/кг, максимальная суточная доза до 40 мг) ежедневно в течение 4 недель. Затем дозу следует постепенно сокращать в течение 6–8 недель до полного прекращения приема препарата.
- Альтернативный подход заключается в назначении дексаметазона в дозе 0,3–0,6 мг/кг/сутки при схожей длительности курса и использовании того же метода постепенного снижения дозы.

2.2. Лечение детей и подростков с ЛУ-ТБ

Не исключается ЛУ-ТБ у больных ТБ детей/подростков если:

- известен источник инфекции с ЛУ-ТБ;
- источник инфекции прерывал лечение в прошлом, лечение было повторным, лечение завершилось неблагоприятным исходом, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика ТБ на фоне контролируемого лечения;
- источник инфекции имел устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Лечение изониазид-устойчивого и полирезистентного ТБ

Перед началом лечения рекомендуется подтвердить чувствительность МБТ к фторхинолонам. Бедаквилин, претоманид и деламамид не используется при Ну-ТБ и при полирезистентном ТБ с сохраненной чувствительностью к рифампицину (табл. 12).

Таблица 12. Схемы лечения для пациентов с Ну-ТБ и ПЛУ-ТБ

Устойчивость МБТ	Схема ПТП	
	Ограниченный процесс	Распространенный процесс
H	6 (H)REZLfx	9 (H)REZLfx
HE	6 (H)RZLfx	9 (H)REZLfx
HZ	6 (H)RELfx	9 (H)RELfx
Z	6 HRE	9 HRE
E	6 HRZ	9 HRZ
HLfx	6 (H)REZ	9 (H)REZ
HZLfx	Назначается индивидуальный режим, включающий другие препараты на основе данных ТЛЧ, за исключением бедаквилина, претоманида и деламамиды.	

Режимы лечения РУ/МЛУ-ТБ у детей и подростков

Короткий режим лечения ВPaL/M длительностью 6–9 месяцев, включающий в схему бедаквилин, претоманид и линезолид (моксифлоксацин). Используется у больных старше 14 лет, которые ранее не принимали бедаквилин и линезолид или принимали не более 4-х недель. Тестирование лекарственной чувствительности МБТ к фторхинолонам обязательно, но ТЛЧ не должно задерживать начало лечения.

Короткий, полностью пероральный режим лечения, содержащий бедаквилин

- 4-6 Bdq(6м) Lfx(Mfx) Lzd(2м) Hhd(4м) Cfz Z E / 5 Lfx(Mfx) Cfz Z E
- 4-6 Bdq(6м) Lfx(Mfx) Hhd(4м) Cfz Z Eto E / 5 Lfx(Mfx) Cfz Z E Eto

Модифицированный краткосрочный режим лечения (мКРЛ) с продолжительностью лечения 39 недель следует применять только в условиях «оперативного исследования»:

Схемы лечения для пациентов 6 лет и старше:

- Lfx Bdq Lzd Cfz Cs или Lfx Bdq Lzd Cfz Dlm

Схема лечения для детей младше 6 лет:

- Lfx Dlm Lzd Cfz

Длительные (индивидуальные) режимы лечения

Принцип составления индивидуальных схем лечения РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ у детей и подростков такой же, как и у взрослых (рис. 2).

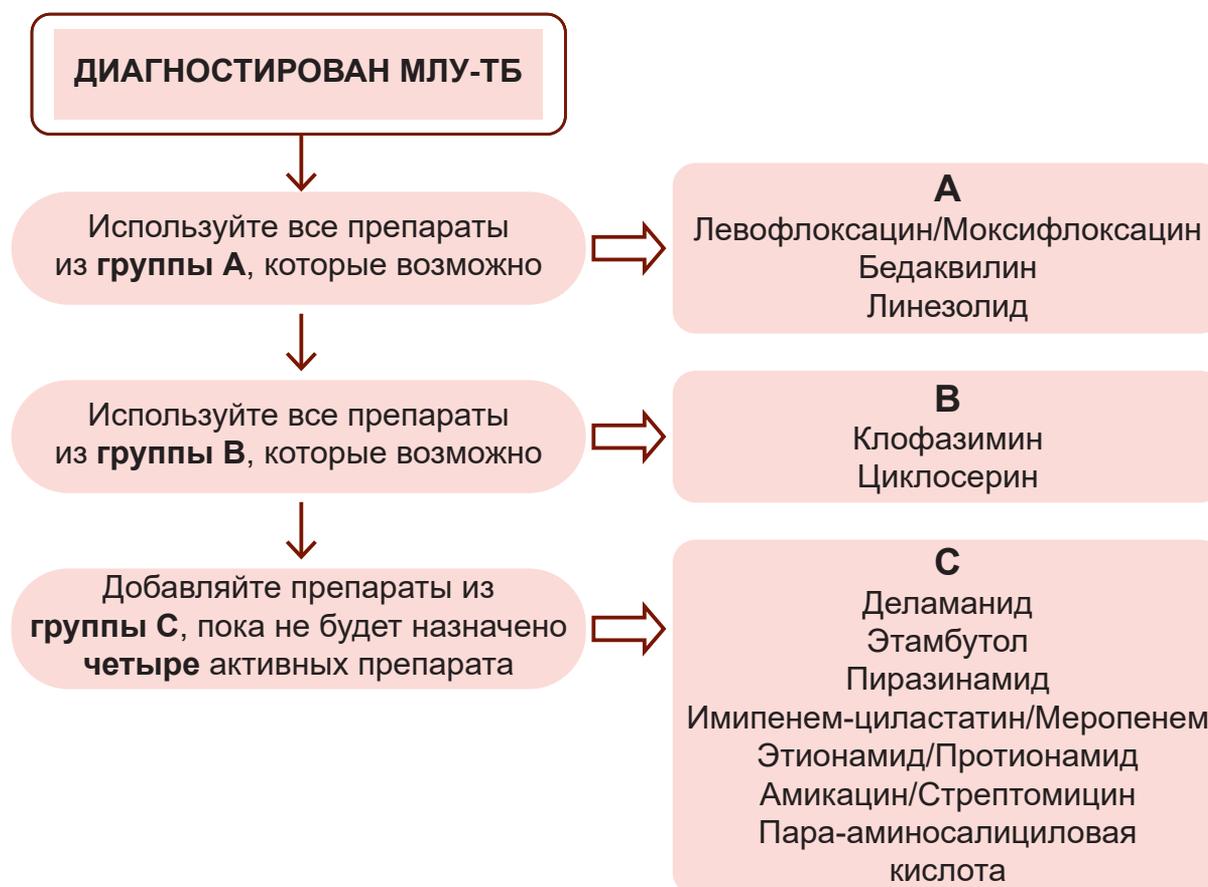


Рисунок 2. Принципы составления режима лечения ЛУ-ТБ

На основе вышеописанных принципов в таблице 13 приведены варианты схем лечения РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ для детей всех возрастов и подростков, с учетом чувствительности/устойчивости к фторхинолонам и другим препаратам.

Таблица 13. Варианты индивидуальных схем лечения ЛУ-ТБ для детей

Чувствительность МБТ к фторхинолонам	Режим	Дополнительные препараты
ФХ-чувствительные	Bdq Lfx Lzd Cfz	Cs Dlm PAS Eto (E Z)
ФХ-устойчивые	Bdq Lzd Cfz Cs (Dlm)	PAS Eto (E, Z)
ФХ-устойчивые + Bdq (± Cfz) -устойчивые	Lzd Cs Dlm E Z	Mpm/Clav Eto PAS

Детям младше 14 лет используются КРЛ 9-месячные или мКРЛ 9-месячные режимы лечения, или ИРЛ, на основе алгоритма выбора режима (рис. 3).

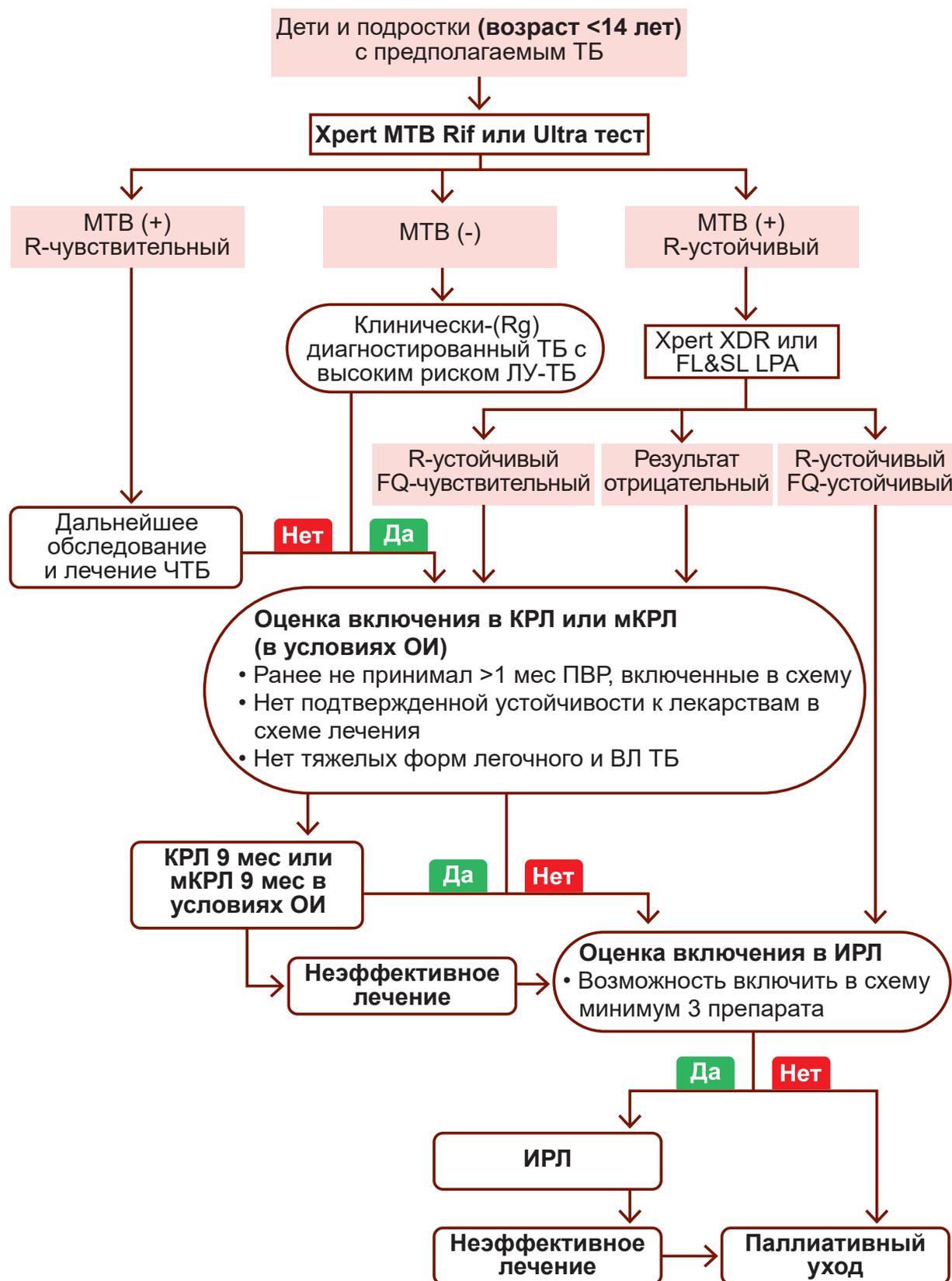


Рисунок 3. Алгоритм выбора режима лечения РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ для детей младше 14 лет

Детям старше 14 лет и подросткам режимы лечения можно использовать такие же, которые используются для взрослых, на основе алгоритма выбора режима (рис. 4).

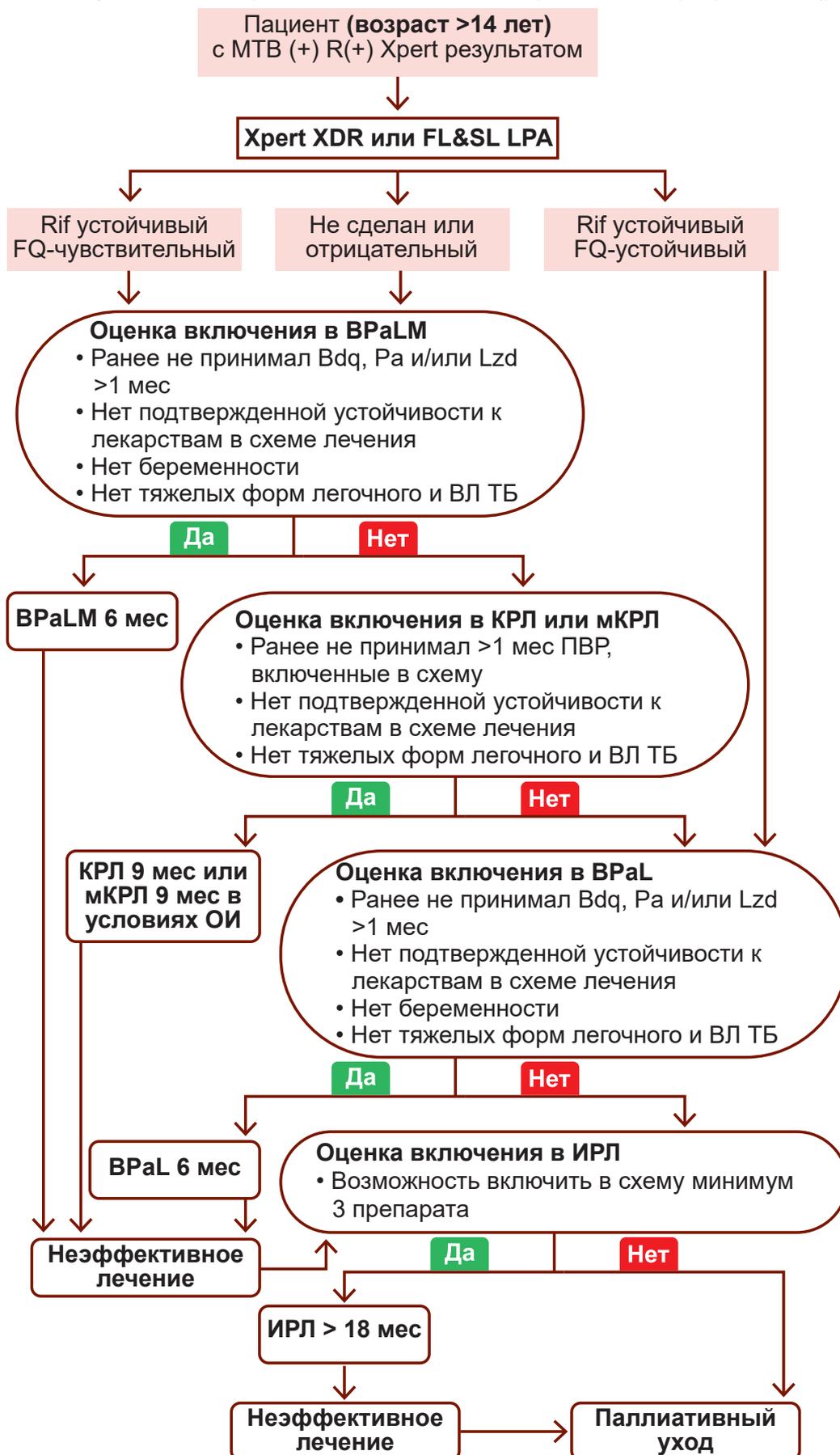


Рисунок 4. Алгоритм выбора режима лечения РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ для лиц старше 14 лет

Дозы препаратов назначаются в соответствии с возрастом и весом ребенка (табл. 14).

Таблица 14. Дозировка ПТП для лечения ЛУ-ТБ у детей и подростков

Препарат	Дозировка	Суточная доза мг/кг	3-5 кг	5-7 кг	7-10 кг	10-16 кг	16-24 кг	24-30 кг	30-36 кг	36-46 кг	Максимальная суточная доза, мг
Левифлоксацин (Lfx)	100 мг ДТ*	15-20 мг/кг	0,5	1	1,5	2	3	-	-	-	1,5 г
	250 мг таб. (250 мг в 10 мл = 25 мг/мл)		2 мл	5 мл (0,5 таб.)	1	1,5	2	3	3	3	
Моксифлоксацин (Mfx)	100 мг ДТ* (100 мг в 10 мл = 10 мг/мл)	10-15 мг/кг (стандартная доза)	4 мл	8 мл	1,5	2	3	4	4	4	400 мг
	400 мг таб. (400 мг в 10 мл = 40 мг/мл)		1 мл	2 мл	3 мл	5 мл (0,5 таб.)	7,5 мл (0,75 таб.)	1	1	1	400 мг
Бедаквилин (Bdq)	20 мг	Высокая доза	-	-	-	-	-	-	1	1,5	800 мг
			0 < 3 мес.: 1,5 таб. в течение 2-х нед., затем по 0,5 таб. в течение 22 нед. ≥ 3 мес.: 3 таб. в течение 2-х нед., затем по 1 таб. в течение 22 нед. ≥ 6 мес.: 4 таб. в течение 2-х нед., затем по 2 таб. в течение 22 нед.	3-6 мес.: 3 таб. в течение 2-х нед., затем по 1 таб. в течение 22 нед. ≥ 6 мес.: 6 таб. в течение 2-х нед., затем по 3 таб. в течение 22 нед.	10 таб. в течение 2-х нед., затем по 5 таб. в течение 22 нед.	20 таб. в течение 2-х нед., затем по 10 таб. в течение 22 нед.	В течение первых 2 недель используется ежедневная доза, затем поддерживающая доза три раза в неделю				

Препарат	Дозировка	Суточная доза мг/кг	3-5 кг	5-7 кг	7-10 кг	10-16 кг	16-24 кг	24-30 кг	30-36 кг	36-46 кг	Максимальная суточная доза, мг
	100 мг	-	0<3 мес.: 3 мл в течение 2-х нед., затем по 1 мл в течение 22 нед. ≥3 мес.: 6 мл в течение 2-х нед., затем по 4 мл в течение 22 нед.	3-6 мес.: 6 мл в течение 2-х нед., затем по 2 мл в течение 22 нед. ≥6 мес.: 8 мл в течение 2-х нед., затем по 4 мл в течение 22 нед.	≥6 мес.: 12 мл в течение 2-х нед., затем по 6 мл в течение 22 нед.	2 таб. в течение 2-х нед., затем по 1 таб. в течение 22 нед.	2 таб. в течение 2-х нед., затем по 1 таб. в течение 22 нед.	4 таб. в течение 2-х нед., затем по 2 таб. в течение 22 нед.			
	25 мг ДТ*	-	1	<3 мес.: 1 ≥3 мес.: 1	1	2	2	2	2		-
Деламанид (Dlm)	50 мг	50 мг в 10 мл = 5 мг/мл	5 мл (0,5 таб.)				10 мл (1 таб.) Утром 5 мл (0,5 таб.) вечером	1 таб.			
	150 мг ДТ*	2,5 мл	5 мл (0,5 таб.)	1	1	2	2	2	2	3	
Линезолид (Lzd)	600 мг		-	1,25 мл	2,5 мл		5 мл 0,5 таб.			7,5 мл 0,75 таб.	600 мг
	50 мг	2-5 мг/кг	1 (пон. пт.)	1 (пон. ср. пт.)	1	1	1	2	2	2	
Клофазимин (Cfz)	100 мг		-	1 (пон. пт.)	1 (пон. ср. пт.)	1 (пон. ср. пт.)		1	1	1	100 мг

Препарат	Дозировка	Суточная доза мг/кг	3-5 кг	5-7 кг	7-10 кг	10-16 кг	16-24 кг	24-30 кг	30-36 кг	36-46 кг	Максимальная суточная доза, мг
Циклосерин (Cs)	125 мг	15-20 мг/кг; 7-30 кг; 125 мг в 10 мл = 12,5 мг/мл	2 мл	4 мл	1	2	3	4	4	4	
	250 мг	10-15 мг/кг; свыше 30 кг; 250 мг в 10 мл = 25 мг/мл	1 мл	2 мл	5 мл	1	2	2	2	2	1 г
Этионамид (Eto)	125 мг дт*	15-20 мг/кг; 125 мг в 10 мл = 12,5 мг/ мл	3 мл	7 мл	1	2	3	4	4	4	
	250 мг	15-20 мг/кг; 250 мг в 10 мл = 25 мг/мл	-	3 мл	5 мл (0,5 таб.)	1	2	2	2	2	1 г
Этамбутол (E)	100 мг дт*	15-20 мг/кг; 100 мг в 10 мл = 10 мг/мл	5 мл (0,5 таб.)	1	2	3	4	-	-	-	
	400 мг	15-20 мг/кг; 400 мг в 10 мл = 40 мг/мл	1,5 мл	3 мл	4 мл	6 мл	1	1,5	2	2	-
Пиразинамид (Z)	150 мг дт*	30-40 мг/кг 150 мг в 10 мл = 15 мг/мл	5 мл (0,5 таб.)	1	2	3	5	-	-	-	
	400 мг	30-40 мг/кг 400 мг в 10 мл = 40 мг/мл	2,5 мл	5 мл (0,5 таб.)	7,5 мл (0,75 таб.)	1	2	2,5	3	4	-
	500 мг	30-40 мг/кг 500 мг в 10 мл = 50 мг/мл	2 мл	5 мл (0,5 таб.)		1	1,5	2	2	3	

Примечание: * Дт - диспергируемая (растворимая) таблетка.

2.3. Ведение нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов

Клинический мониторинг лечения ЛУ-ТБ включает обязательные и дополнительные исследования по показаниям (см. Приложение Г в КР по диагностике и лечению ЛУ-ТБ).

2.4. Мониторинг эффективности лечения

С целью мониторинга эффективности лечения ЛЧ-ТБ:

- микроскопия мазка проводится ежемесячно до конца лечения,
- посев проводится в конце 2-го месяца (на MGIT), затем в конце 5-го месяца и в конце лечения (на среду Л-Й).

С целью мониторинга эффективности лечения Н-устойчивого ТБ и ПЛУ-ТБ:

- микроскопия мазка проводится ежемесячно до конца лечения,
- посев на MGIT проводится в конце 1-го и 2-го месяца, затем посев на среду Л-Й проводится ежемесячно до конца лечения.

При сохранении бактериовыделения или при ухудшении состояния через 2 месяца при лечении ЛЧ-ТБ и Ну-ТБ/ПЛУ-ТБ необходимо провести повторно GeneXpert MTB/RIF для определения чувствительности к рифампицину, а также ТЛЧ к фторхинолонам и ППР.

Мониторинг лечения РУ/МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ-ТБ проводится ежемесячно и включает направление двух образцов мокроты (один из которых должен быть утренним) на микроскопию и посев на MGIT до 6-го месяца, затем посев на среду Л-Й до конца лечения (рис. 5).



Рисунок 5. Мониторинг эффективности лечения при ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ

Микроскопия мазка и посев проводятся ежемесячно на протяжении полного курса лечения.

Если в конце 4-го месяца лечения или позже получен положительный результат посева, следует провести фТЛЧ с целью своевременной коррекции режима лечения.

Основной список литературы, библиография

1. Practical manual of processing stool samples for diagnosis of childhood TB. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2022.
3. Sentinel project on pediatric drug resistant tuberculosis. Fourth edition, 2019.
4. TB Alliance Statement on New World Health Organization Rapid Communication on Key Changes to the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis, TB Alliance, May 2022.
5. Treatment of drug-susceptible tuberculosis: rapid communication. World Health Organization; 2021.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, WHO, 2022.
7. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update.
8. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2022.
9. WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. 2022.
10. WHO operational handbook on tuberculosis, Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents, WHO, 2022.
11. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. 2021 update.
12. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, WHO, 2022.
13. WHO operational handbook on tuberculosis: Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva; 2022.