

Туберкулез у детей

ID: 507_4

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: A15, A16, A17, A18, A19

Возрастная категория: Дети

Год утверждения: 2026

Пересмотр не позднее: 2028

Дата размещения КР: 14.08.2026

Статус: Действует

Статус применения: Применяется

Статус одобрения НПС: Да

Разработчик клинической рекомендации: Российское Общество Фтизиатров, Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров»

Список сокращений

АЛТ аланинаминотрансфераза

АСТ аспартатаминотрансфераза

АТР** аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении**

ВИЧ вирус иммунодефицита человека

ВК врачебная комиссия

ВЛТ внелегочный туберкулез

ВСВИ воспалительный синдром восстановления иммунитета

ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота

ИП искусственный пневмоторакс

ИПМ индивидуальный план медицинской реабилитации

КББ клапанная бронхоблокация

КУМ кислотоустойчивые микроорганизмы

КПФД комбинированные препараты с фиксированными дозами

ЛУ лекарственная устойчивость

ЛЧ лекарственная чувствительность

ЛРЦ лечебно-реабилитационный центр

МБТ микобактерии туберкулеза

МБТК микобактерии туберкулезного комплекса

МГМ молекулярно-генетические методы

МЛУ множественная лекарственная устойчивость

МЛУ ТБ туберкулез, вызванный возбудителем с МЛУ

МРК мультидисциплинарная реабилитационная команда

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

НПВП нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

НТМБ нетуберкулезные микобактерии

пре-ШЛУ пре-широкая лекарственная устойчивость

ПТП противотуберкулезный препарат

ПТК первичный туберкулезный комплекс

ПЦР полимеразная цепная реакция

СКТ спиральная компьютерная томография легких

ТБ туберкулез

ТВГЛУ туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

ТПЛУ туберкулез периферических лимфатических узлов

ТТГ тиреотропный гормон

УГТ урогенитальный туберкулез

ЦНС центральная нервная система

ФРБТ Федеральный регистр лиц, больных туберкулёзом

ШЛУ широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ ТБ туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ

ЭГДС эзофагогастродуоденоскопия

ЭК эндобронхиальный клапан

IGRA Interferon-Gamma Release Assays

H изониазид**

R рифампицин**

P #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]**

Mr #меропенем**

Cs циклосерин**

Trd #теризидон**

Cfz #клоfazимин

PAS аминосалициловая кислота**

Ra #претоманид.

Термины и определения

Больной туберкулезом с МЛУ возбудителя (больной МЛУ ТБ) – больной, у которого заболевание вызвано *M. tuberculosis complex* с устойчивостью к рифампицину** или множественной лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим, или молекулярно-биологическим методом, или клинически установленный;

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.

Туберкулезная инфекция (Инфицирование МБТ) – состояние, при котором МБТ присутствуют в организме человека, обуславливая положительную реакцию на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном (аллерген туберкулезный для диагностики**), не связанную с вакцинацией, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние, при котором МБТ присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении** и/или положительный результат исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (тесты IGRA), при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) – это способность культуры возбудителя расти на питательной среде, содержащей лекарственный препарат в критической концентрации, что позволяет с большой вероятностью предполагать отсутствие клинического эффекта при применении этого препарата в стандартной дозировке.

Лекарственная чувствительность (ЛЧ) – это способность культуры возбудителя расти на питательной среде, содержащей лекарственный препарат в критической концентрации, что позволяет с большой вероятностью

предполагать клиническую эффективность применения этого препарата в стандартной дозировке.

Лекарственная чувствительность клинически установленная – это лекарственная чувствительность *M. tuberculosis complex* к лекарственным препаратам, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения.

***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, RR) – 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.

Множественная лекарственная устойчивость клинически установленная – это множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex*, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения.

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

Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к рифампицину** с подтвержденной или неизвестной устойчивостью к изониазиду** в сочетании с устойчивостью к #левофлоксацину** и/или #моксифлоксацину**.

Пре-широкая лекарственная устойчивость клинически установленная – пре-широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex*, установленная по клинико-anamnestическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения.

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.

Устойчивость к изониазиду** (изониазид**-резистентность, ИР) – это подтвержденная любым бактериологическим или молекулярно-биологическим методом лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex* к изониазиду** с подтвержденной чувствительностью к рифампицину**, независимо от лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;

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

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

Широкая лекарственная устойчивость клинически установленная – это широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis complex*, установленная по клинико-анамнестическим данным при отсутствии ее лабораторного подтверждения.

МЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с множественной лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим, или молекулярно-биологическим методом, или клинически установленный;

Пре-ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с пре-широкой лекарственной устойчивостью, подтвержденной любым бактериологическим, или молекулярно-биологическим методом, или клинически установленный;

ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с широкой лекарственной устойчивостью;

Химиопрофилактика (превентивное лечение) – применение противотуберкулезных препаратов лицам без признаков туберкулеза, но с повышенным риском его развития, для снижения вероятности развития заболевания.

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 МБТ – 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 клинико-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 2024г. заболели туберкулезом 10,7 миллиона человек, что эквивалентно 131 случаю заболевания на 100 000 населения. Из них 1,177 млн. детей (0-14 лет). Умерло в 2024 году от туберкулеза детей (0-14 лет) – 172 000 [4].

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. Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0-14 лет уменьшился с 7,7 на 100 000 детей в 2019 году, до 6,0 на 100 000 детей в 2024 году; в группе детей 15-17 лет с 16,5 на 100 000 детей в 2019 году до 12,7 на 100 000 детей в 2024 году.

Одним из показателей результативности процесса активного выявления заболевания может быть выявление у детей случаев фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. Последний случай фиброзно-кавернозного туберкулёза у впервые выявленных больных туберкулёзом детей отмечался в 2020 году. В 2019 и 2021-2023 гг. случаев его выявления не отмечалось, в то время как до 2018 г. ежегодно выявлялось 1-2 случая фиброзно-кавернозного туберкулёза у детей. Косвенным признаком результативности охвата детей

профилактическими осмотрами с целью выявления туберкулёза стало снижение числа и доли детей 0–14 лет с туберкулёзом мозговых оболочек и центральной нервной системы в 2023 году до 4 детей (0,26%) (в 2019 году – 4 ребенка (0,25%), 2020 год – 7 (0,41%), 2021 – 8 (0,47%), 2022 – 10 (0,3%)); в 2014 году этот показатель составлял 16 чел. (0,52%) [5, 144]. Также следует отметить, что число впервые выявленных больных туберкулёзом детей в возрасте 0-14 лет с бактериовыделением снизилось и в 2023 году составило у 86 детей (0,34 на 100 тыс.) (в 2019 г. – 88 детей (0,34 на 100 тыс.), в 2020 г. – 109 детей (0,42 на 100 тыс.), в 2021 год – 117 детей (0,46 на 100 тыс.), в 2022 год – 94 ребенка (0,37 на 100 тыс.)). Если говорить о динамике за более длительный период, то в 2014 году число детей 0-14 лет с бактериовыделением составляло 140 (0,57 на 100 тыс.), соответственно снижение к 2023 году составило 38,5%, даже несмотря на рост качества микробиологической диагностики туберкулёза в этот период [144]. 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. ВЛТ не имеет патогномоничных симптомов. Заподозрить заболевание следует в первую очередь при неэффективности стандартного лечения, частых рецидивах «неспецифического» заболевания, под маской которого протекает та или иная форма ВЛТ, а также при появлении свищей любой локализации.

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.

Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС)

Факторы, способствующие возникновению туберкулезного 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:

- Базиллярный менингит;
- Менингоэнцефалит;
- Спинальная форма (менингоэнцефаломиелит);
- Туберкулема головного (спинного) мозга;

- Туберкулезный абсцесс головного мозга.

Помимо типичного, варианты атипичного начала заболевания.

1. Тип «острого серозного базилярного менингита». Острое начало заболевания с повышения температуры, головной боли, поражения черепно-мозговых нервов, выраженным менингеальным синдромом;
2. Тип «Абортивного 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 туберкулёзного 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.

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 при внутрикожной пробе с туберкулезным аллергеном [4].

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

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

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

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

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

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

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 флуктуации, гиперемии кожи, часто – без выраженных изменений общего статуса;
- умеренный суставной синдром (при околоуставных оститах), как правило, без существенного уменьшения и болезненности движений в суставах.

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

Артрит (остеоартрит, синовит):

- 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 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.

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); 5) головная боль; 6) тахикардия; 7) кашель, продолжающийся более 3 недель; 8) боль в грудной клетке; 9) локальное поражение органов и систем при ВЛТ [1, 2, 112-114].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).
Комментарии: При туберкулезной инфекции (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 11.04.2025 № 190н «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 (рентгенография) легких;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 [2, 9, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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 4).

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 диагностический 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, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (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.

- **Рекомендуется** детям на этапе лечения проведение динамического обследования с целью контроля переносимости химиотерапии определение уровня общего билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- 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 [13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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, этот метод позволяет оценивать массивность бактериовыделения, а также динамику прекращения бактериовыделения, так как микроскопические

исследования проводятся на всех этапах диагностики туберкулеза и контроля эффективности химиотерапии [17].

- 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 микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование смыва с бронхов или бронхоальвеолярной жидкости на микобактерии (*Mycobacterium* spp.), микробиологическое (культуральное) исследование мочи на микобактерии (*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 микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование синовиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование перикардальной жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex), микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* complex) [1, 8, 84, 85].

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 (мазок) 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 [8].

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 [8].

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 объёмов образцов из дыхательных путей, при осложнённых 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.

- **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, перикардимальной 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 1)

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** 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 для определения тактики лечения [32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

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 для определения тактики лечения [18-22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

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 1)

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 В (уровень достоверности доказательств 1)

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**, #клофазимин, #претоманид**);
- метод пропорций на плотной питательной среде Миддлбука 7Н10 и 7Н11 для препаратов первого ряда (стрептомицин**, изониазид**, рифампицин**, #этамбутол**) и препаратов второго ряда (#этионамид**, #капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, #моксифлоксацин**, #левофлоксацин**, #бедаквилин**, #деламанид**)
- 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**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**);

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-анамнестическими данными [15,24, 27-33, 15, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33].

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 компьютерной томографии органов грудной полости (КТ) для установления или исключения заболевания [8, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

При ВЛТ используют компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей, позвоночника, сустава и других анатомических областей (в зависимости от локализации процесса), в том числе с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов брюшной

полости и забрюшинного пространства, почек и верхних мочевыводящих путей и других анатомических областей (в зависимости от локализации процесса), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и других анатомических областей, в том числе периферических лимфатических узлов (в зависимости от локализации процесса). При туберкулезе костей и суставов для раннего обнаружения абсцессов, воспалительных и некротических изменений используют магнитно-резонансную томографию костной ткани и суставов [1,156]. У пациентов с ВЛТ необходимо исключать туберкулез органов дыхания методами лучевой диагностики.

Спиральная компьютерная томография легких (СКТ) является приоритетным методом для подтверждения или исключения туберкулеза органов дыхания у детей, поскольку обладает большей информативностью в сравнении с рентгенографией легких [9, 34].

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

Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием обладает высокой информативностью при выявлении «малых» форм туберкулеза ВГЛУ. Решение о проведении внутривенного контрастирования принимает врач-рентгенолог, обосновывая это решение в протоколе исследования.

Прицельная 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;

- 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*) с целью верификации диагноза [10, 11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- наличия клинических симптомов поражения трахеи и бронхов (навязчивый сухой кашель, битональный кашель);

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

Бронхоскопия позволяет 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-реаниматолога. 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** ультразвуковое исследование плевральной полости и средостения 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)

- **Рекомендуется** у детей с подозрением на внелегочные формы туберкулеза применять клинические и лучевые методы исследования с целью диагностики [1,2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: клинически оценивают внешний вид поражённого органа, наличие абсцессов, свищей, и др. Базовым методом лучевой оценки является стандартная рентгенография поражённого отдела. Для уточнения диагноза используют специальные методики – рентгенотомографию, КТ, МРТ. Каждый из указанных методов применяют по показаниям в зависимости от локализации процесса и поставленных диагностических задач. При наличии абсцессов, свищей, материала ранее проведённых операций или биопсий проводят бактериологическое, цитологическое и/или гистологическое исследование [1,2].

2.5 Иные 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. Основные иммунодиагностические препараты: аллергены бактерий** (аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении**, биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (проба Манту с 2ТЕ) [2]; аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении** (АТР) (белок CFP-10-ESAT-6 0,2 мкг).

В настоящее время внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (проба Манту с 2ТЕ аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении**), применяется для выявления инфицирования у детей в возрасте до 7 лет включительно и для отбора лиц на ревакцинацию вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ).

У детей в возрасте от 8 до 17 лет (включительно) проводится внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении** (АТР) с целью выявления туберкулеза (скрининг).

С целью выявления туберкулеза у детей могут учитываться результаты тестов *in vitro*, основанных на оценке высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тесты)¹

С целью формирования групп высокого риска развития туберкулеза и диагностики заболевания применяется АТР** [119, 120, 121] либо альтернативные тесты исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (IGRA-тесты) [122].

Также применение методов иммунодиагностики может применяться в комплексном обследовании для диагностики туберкулеза [2].

- **Рекомендуется** проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (проба Манту с 2ТЕ аллергена туберкулезного очищенного в стандартном

разведении**) детям младше 8 лет с целью выявления туберкулезной инфекции [2, 112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: действие аллергенов бактерий** (аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении**) основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* антигены. При внутрикожном введении аллергены бактерий** вызывают специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. В условиях обязательной вакцинации вакциной для профилактики туберкулеза**, внутрикожные пробы с туберкулезным аллергеном для определения показателя инфицированности имеют относительное значение. Положительные реакции на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном 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 устанавливают ретроспективно при сопоставлении реакций на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном на протяжении ряда лет с учетом ревакцинации вакциной для профилактики туберкулеза**.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра детям с положительной реакцией на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий**, 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 туберкулезной инфекции (ТИ) и ранней диагностики заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: при положительной реакции на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий**, не связанной с вакцинацией, необходимо проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном 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 аллергенам бактерий** (впервые положительная реакция на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с применением аллергена бактерий** (Манту с 2 ТЕ) («вираж»), нарастание реакции на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий** (пробу Манту с 2 ТЕ), гиперергическая реакция на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий** и установленным фактом первичного туберкулезного инфицирования дальнейший скрининг на туберкулезную инфекцию проводить с применением внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с АТР** с целью раннего выявления латентной туберкулезной инфекции [34, 123, 124, 137-139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *Отсутствие необходимости отбора на ревакцинацию против туберкулеза детей с установленным фактом инфекционной аллергии делает проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с применением аллергена бактерий** в возрасте от 0 до 7 лет нецелесообразным, с целью дальнейшего скрининга туберкулезной инфекции возможна постановка внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с АТР**;* могут учитываться результаты тестов *in vitro*, основанных на оценке высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тесты), проведенных с целью скрининга (установления) туберкулезной инфекции.

- **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, 125, 128 – 132, 140].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: *Отсутствие необходимости отбора детей старше 7 лет на ревакцинацию против туберкулеза и большая частота наличия у детей положительных реакции на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с применением аллергена бактерий** делают ее проведение в данной возрастной группе нецелесообразной. АТР в стандартном разведении** представляет собой рекомбинантный белок rCFP-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 внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с применением аллергена бактерий**. Интерпретация результатов реакции на пробу АТР** осуществляется в соответствии с инструкцией к препарату.*

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: *внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном 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 туберкулезным аллергеном с АТР** и/или альтернативных тестов *in vitro* – IGRA-тестов с целью диагностики [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 1).

Комментарии: Разработаны диагностические тесты *in vitro* или IGRA-тесты (Interferon Gamma Release Assay), основанные на высвобождении ИФН-гамма под воздействием специфических туберкулезных антигенов CFP-10/ESAT-6 и др. К ним относятся: набор реагентов для *in vitro* диагностики туберкулезной инфекции методом ELISPOT и ELISA; Пробы на высвобождение ИФН-гамма 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 [21-24]. 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, имеющих отягощенный аллергологический анамнез, во-вторых, затруднения при интерпретации результатов теста у лиц с кожными проявлениями аллергических заболеваний и состояний.

Положительный результат внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном 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 СКТ 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 4).

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. Исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови методом ELISPOT не зависят от иммуносупрессии, вследствие чего имеют доказанные преимущества перед остальными тестами у лиц с иммунодефицитными заболеваниями и состояниями.*

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.04.2025 № 190н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»

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 лимфатического узла с использованием видеозендоскопических технологий) 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** прием (осмотр, консультация) 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: *речевая 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 9, Приложение А3)), этамбутола** (13 лет и старше) детям **рекомендуется** прием

(осмотр, консультация) 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 системного действия 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: общий (клинический) анализ крови, общий (клинический) анализ мочи, анализ крови биохимический общетерапевтический; регистрация электрокардиограммы, рентгенография легких и компьютерная томография органов грудной полости [13,44,83].*

Кратность исследований - Приложение Б, таблица 11

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).

Лечение ВЛТ осуществляется по тем же принципам, что и туберкулез органов дыхания.

Режим химиотерапии – это комбинация противотуберкулезных препаратов и антибактериальных препаратов системного действия, 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 препараты и антибактериальные препараты системного действия 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**** (в соответствии с инструкцией по применению препарата),
 - **рифампицин**** (в соответствии с инструкцией по применению препарата),
 - рифапентин** применяется с 12 лет в капсулах 10 мг/кг массы тела 2-3 р/нед (см. таблицу 9, Приложение А3);
 - **пиразинамид**** – применяется в таблетках с 3-х лет в соответствии с инструкцией по применению препарата, 15-20 мг/кг;
 - **этамбутол**** – применяется с 13 лет 15-25 мг/кг/сут в соответствии с инструкцией (см. таблицу 9, Приложение А3),
 (способ применения рифапентина**, пиразинамида**, этамбута** 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**, **претоманид** (способ применения **бедаквилина****, **деламанида****, **теризидона****, **клофазимина** и **претоманида** доза препаратов и длительность их применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9); другие противотуберкулезные препараты и антибактериальные препараты системного действия, рекомендованные для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ в случаях невозможности формирования режима химиотерапии из минимум четырех эффективных препаратов: **имипенем+Циластатин****, **меропенем****, **амоксациллин+клавулановая кислота**** (способ применения, доза препарата и длительность его применения у детей см. в Приложении А3, табл.9);

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, мало изучен у детей при лечении туберкулеза);*
- *Группа С: #этамбутол**, #пиразинамид**, #деламанид**, #имипенем+[Циластатин]**, #меропенем**, #амикацин**
#этионамид**/#протионамид**, аминосалициловая кислота**. 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).

- *режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза;*
- *режим лечения изониазид-устойчивого туберкулеза;*
- *режим лечения МЛУ ТБ;*
- *режим лечения пре-ШЛУ ТБ;*
- *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 для достижения клинического излечения** 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.

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 клинически установленного МЛУ ТБ;*
- *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 без клинически установленного МЛУ-ТБ (из контакта с чувствительность 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].

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 [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 клинически установленным МЛУ-ТБ [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Критериями клинически установленного МЛУ ТБ у детей считают:*

- *заболевшие из достоверного контакта с больным туберкулезом с МЛУ-ТБ (МЛУ МБТ у вероятного источника заражения должно быть документировано);*
 - *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;*
 - *рецидив туберкулеза;*
 - *другие случаи повторного лечения;*
 - *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 приложения 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 для улучшения результата лечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для достижения бактерицидного эффекта и улучшения результатов лечения 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

- **Рекомендуется** лечение пациентов по РХТ лекарственно-чувствительного туберкулеза 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 для достижения улучшения результата лечения [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 (ПТП) в случае отсутствия к моменту завершения их приема результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя до момента их получения для достижения успешного результата лечения [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 с целью клинического излечения при уменьшении медикаментозной нагрузки [84, 108].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Детям и подросткам с ограниченным лекарственно-чувствительным ТБ в фазу интенсивной терапии (2 мес.) назначают 4 ПТП (не менее 3 ПТП), в фазу продолжения лечения (2 мес.) – 2 ПТП.

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, (частота приёма лекарственных средств ежедневная) для повышения результатов лечения [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комбинации противотуберкулезных препаратов (схемы ХТ):

- **Рекомендуется** для лечения по режиму лекарственно-чувствительного ТБ длительностью 6 мес. в фазу интенсивной терапии (2 мес.) применение комбинации из четырех противотуберкулезных препаратов: изониазида** в соответствии с инструкцией по применению препарата, рифампицина** в соответствии с инструкцией по применению препарата, пиразинамида** (детям с 3-х лет согласно инструкции)/#пиразинамида** в возрасте от 1 мес. до 3 лет 30-40 мг/кг [84] и этамбутола** (детям с 13 лет согласно инструкции)/#этамбутола** детям с массой тела 3 и более кг в дозе 15-25 мг/кг [84] (способ применения, доза препарата и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) для достижения бактерицидного и бактериостатического эффекта [44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *при невозможности назначения этамбутола**/#этамбутола** схема химиотерапии в интенсивную фазу может быть составлена из трех препаратов: изониазида**, рифампицина**, пиразинамида**/#пиразинамида** [84].*

- **Рекомендуется** для лечения по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в фазу продолжения терапии применение комбинации из 2-х основных противотуберкулезных препаратов – изониазида** и рифампицина** в течение 4-х месяцев для достижения эффективности лечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** для лечения по режиму лекарственно-чувствительного ТБ в фазу продолжения терапии по решению ВК применение комбинации из 3-х основных противотуберкулезных препаратов – изониазида**, рифампицина** и пиразинамида** (детям с 3-х лет согласно инструкции)/#пиразинамида** в возрасте от 1 мес. до 3 лет 30-40 мг/кг [84] или этамбутола** (детям с 13 лет согласно инструкции)/#этамбутола** детям с массой тела 3 и более кг в дозе 15-25 мг/кг [84] при замедленной динамике туберкулезного процесса для достижения эффективности лечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *Прием препаратов как в интенсивную фазу, так и в фазу продолжения должен быть ежедневным. По решению ВК этамбутол**/#этамбутол** может применяться как при 6-месячных, так и 4-месячных схемах химиотерапии в фазу интенсивной терапии*

- **Рекомендуется** детям в возрасте от 3 месяцев 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. для достижения эффективности курса химиотерапии и предупреждения рецидива заболевания [84,157].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- **Рекомендуется** при 4-х месячном режиме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза назначение изониазида**, рифампицина** и пиразинамида** (детям с 3-х лет согласно инструкции)/#пиразинамида** в возрасте от 1 мес. до 3 лет 30-40 мг/кг [84] в течение 2 месяцев для подавления популяции микобактерий. Факультативно 4-м препаратом можно назначать этамбутол** (детям с 13 лет согласно инструкции)/#этамбутол** детям с массой тела 3 и более кг в дозе 15-25 мг/кг [84] [84, 157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** при 4-месячном режиме химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулеза назначение изониазида**, рифампицина** в течение 2 месяцев на фазе продолжения для улучшения результата лечения [84,157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: 4-месячная схема лечения (2 месяца изониазида**, рифампицина**, пиразинамида** и (факультативно) #этамбутола**, затем 2 месяца изониазида** и рифампицина** по эффективности не уступает стандартной 6-месячной схеме [84, 157]

- **Рекомендуется** детям с туберкулезом органов дыхания 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)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: У детей возможно использование КПФД, их назначают в соответствии с инструкцией к препарату: двухкомпонентных комбинированных препаратов с детскими дозировками. 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].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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/ZE [S]	4 HR Z [E] 4 ¹ HRR 5 ² HR/RP Z [E] 9 ³ HR [Z]
ТБ ограниченный	2 HRZE или 2 HRZ	2 HR или 4 HR

* для обозначения препаратов используются в качестве стандартных следующие сокращения: H – изониазид**, R – рифампицин**, Z – пиразинамид**, E – #этамбутол**, S – стрептомицин**; Mfx – #моксифлоксацин**. 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)

препарат	доза (мг/кг)	диапазон доз (мг/кг)	макс. сут. доза (мг)
Рифампицин** (R)	10	10-20	600
Изониазид** (H)	10	7-15	600
Пиразинамид** (Z) с 3 лет	20	15-20	1500
Этамбутол** (E) с 13 лет	20	15-25	1000

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

3.1.2 Режим химиотерапии изониазид-устойчивого туберкулеза

*Изониазид-устойчивый туберкулез (Ну-ТБ), вызван устойчивыми к изониазиду** и чувствительными к рифампицину** штаммами Mycobacterium tuberculosis complex*

- **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 с целью излечения [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 с целью излечения [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** (10-20 мг/кг/сут), пиразинамида** (детям с 3-х лет согласно инструкции)/#пиразинамида** в возрасте от 1 мес. до

3 лет 30-40 мг/кг [84] и этамбутола** (детям с 13 лет согласно инструкции)/#этамбутола** детям с массой тела 3 и более кг в дозе 15-25 мг/кг [84] с целью излечения (способ применения, доза препарата #этамбутол** и длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44, 43, 84, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** при известной или предполагаемой лекарственной устойчивости возбудителя к этамбутолу**/#этамбутолу** (15-20 мг/кг/сут) и/или пиразинамиду**/#пиразинамиду** (30-40 мг/кг/сут) для достижения бактерицидного эффекта в схему терапии включать #амикацин** (15-25 мг/кг/сут), протионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции)/#протионамид** 15-20 мг/кг или этионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции), #этионамид** 15-20 мг/кг/сут), аминосалициловая кислота** (200-300 мг/кг/сут) [84] (способ применения, доза препаратов #этамбутол**, #пиразинамид** и #амикацин**, #протионамид** длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44, 43, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *в случаях, когда устойчивость к изониазиду** сочетается с устойчивостью к другим препаратам (полнорезистентность, 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, 84].*

*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** (15-20 мг/кг/сут) для улучшения результатов лечения. Эффективна комбинация препаратов: рифампицин**, этамбутол**/#этамбутол** (15-25 мг/кг/сут), пиразинамид**/#пиразинамид** (30-40 мг/кг/сут), #левофлоксацин** (15-20 мг/кг/сут) (REZLfx) в течение 6 мес. (способ применения, доза препаратов #этамбутол** и #левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

*Схема химиотерапии: продолжительность режима REZ с #левофлоксацином** обычно составляет 6 месяцев (6REZLfx) т.е. - завершение курса химиотерапии) [44, 139].*

- **Рекомендовано** перед назначением режима лечения состоящего из рифампицина**, этамбутола** (детям с 13 лет согласно инструкции)/#этамбутола** детям с массой тела 3 и более кг в дозе 15-25 мг/кг [84], пиразинамида** (детям с 3-х лет согласно инструкции)/#пиразинамида** в возрасте от 1 мес. до 3 лет 30-40 мг/кг [84] и #левофлоксацина** (10-20 мг/кг/сут) [84] (способ применения, доза препарата #этамбутол, #пиразинамид,

#левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) исключить устойчивость МБТ к рифампицину** с помощью генотипических или фенотипических методов для улучшения результатов лечения [13,44,83,139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: в идеальном варианте до начала лечения следует аналогичным образом исключить устойчивость к фторхинолонам (и, по возможности, к пиразинамиду**).

- **Рекомендуется** применение эмпирического режима лечения состоящего из рифампицина**, этамбутола** (детям с 13 лет согласно инструкции)/#этамбутола** (детям с массой тела 3 и более кг в дозе 15-25 мг/кг), пиразинамида** (детям с 3-х лет согласно инструкции)/#пиразинамида** в возрасте от 1 мес. до 3 лет 30-40 мг/кг [84] и #левофлоксацина** (15-20 мг/кг/сут) [84] (способ применения, доза препарата #этамбутол, #пиразинамид, #левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) при условии доказанного контакта с больным с устойчивым к изониазиду** ТБ (Ну-ТБ) и чувствительного к рифампицину** (без лабораторного подтверждения Ну-ТБ у пациента) для достижения излечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: 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**.

- **Не рекомендуется** добавление #левофлоксацина** (10-20 мг/кг/сут) к режиму REZ 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 для улучшения результатов лечения (способ применения, доза препарата #левофлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.1.3 Режим химиотерапии МЛУ туберкулеза

Лечение МЛУ туберкулеза может осуществляться по коротким и длительным режимам химиотерапии: в течение 6 месяцев, 9 месяцев и 18-20 месяцев.

Режим определяется решением врачебной комиссии (ВК) и зависит не только от лекарственной устойчивости и чувствительности МБТ, но и от распространенности специфического процесса, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, переносимости лечения.

- **Рекомендуется** лечение детей с МЛУ-ТБ или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) при распространенных и осложненных процессах

(внелегочной локализации) проводить до 18-20 месяцев при длительном режиме для достижения излечения [44, 84, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: к длительным режимам лечения МЛУ-ТБ относятся режимы лечения продолжительностью 18-20 месяцев, которые могут быть стандартными или индивидуальными [44; 84, 139].

- **Рекомендуется** назначение #бедаквилина** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)) и фторхинолона в составе всех режимов химиотерапии МЛУ-ТБ для достижения излечения (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** при лечении детей всех возрастов с МЛУ/РУ-ТБ приоритет отдавать сокращённой полностью пероральной, содержащей #бедаквилин** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)) схеме ХТ для достижения излечения (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Короткий режим лечения МЛУ/РУ-ТБ – это в основном стандартизованный, полностью пероральный (без инъекционного препарата),

включающий #бедаквилин**, курс лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 6 или 9 мес. [48-50, 139].

- **Рекомендуется** при лечении детей с МЛУ/РУ-ТБ приоритет отдавать сокращённой полностью пероральной, содержащей #бедаквилин** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)) для достижения излечения (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 6-9 месяцев [48-50, 139]. К длительным режимам лечения МЛУ-ТБ относятся режимы лечения продолжительностью более 9 мес. [44, 84, 139].

- **Рекомендуется** в режиме химиотерапии МЛУ-ТБ у детей назначать в фазу интенсивной терапии комбинацию, одновременно включающую не менее 4-5 противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя для достижения излечения: #бедаквилин** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)), #левофлоксацин** (15-20 мг/кг/сут) или #моксифлоксацин** (10-15 мг/кг/сут), #линезолид** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг), циклосерин** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерин** (15-

20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидон** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) [44, 84, 139]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Приоритетно назначают препараты группы А затем группы В и, при необходимости, препарат из группы С с доказанной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя.

Короткий 9-месячный режим химиотерапии МЛУ-ТБ у детей

- **Рекомендуется** для пациентов с МЛУ ТБ при коротком 9-месячном режиме химиотерапии фазу интенсивной терапии проводить длительностью 4 месяца; фазу продолжения – 5 месяцев для достижения излечения [44, 84, 139].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: короткий 9-месячный режим ХТ проводится больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) при условии [44, 84, 139]:
- исключенной устойчивости МБТ к фторхинолонам или предполагаемой чувствительностью к фторхинолонам;

- не получавших лечение используемыми в данном режиме ПТП второго ряда в течение более чем 1 месяца или при сохраненной чувствительности МБТ к этим препаратам;

По решению ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена до 5 месяцев, а общий курс ХТ до 12 месяцев.

- **Рекомендуется** при коротком режиме химиотерапии МЛУ ТБ у детей использовать схемы, содержащие #бедаквилин** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)), для достижения излечения [44, 84, 139].

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., по решению ВК более 6 мес.; #бедаквилин** может использоваться у детей любого возраста [44,84, 139].

- **Рекомендуется** всем пациентам с МЛУ ТБ включение #левофлоксацина** (15-20 мг/кг/сут) или #моксифлоксацина** (10-15 мг/кг/сут) в режим короткого курса химиотерапии с целью усиления эффективности лечения [45, 46, 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 #линезолидом** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг) для достижения излечения [47, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендуется** схема химиотерапии в интенсивную фазу состоящая из #бедаквилина** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)), #левофлоксацина** (15-20 мг/кг/сут) или #моксифлоксацина** (10-15 мг/кг/сут), #линезолида** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг), циклосерина** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерина** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидона** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) и пятого противотуберкулезного препарата (пиразинамид**/#пиразинамид** (30-40 мг/кг/сут), #амикацин** (15-25 мг/кг/сут), протионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции)/#протионамид** 15-20 мг/кг или этионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции), #этионамид** 15-20 мг/кг/сут), #деламанид** (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)), #этамбутол** (15-25 мг/кг/сут), аминосалициловая кислота** (150-200 мг/кг/сут) на протяжении 4 месяцев при коротком режиме для достижения излечения [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** схема химиотерапии в фазу продолжения, состоящая из #бедаквилина** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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))), #левофлоксацина** (15-20 мг/кг/сут) или #моксифлоксацина** (10-15 мг/кг/сут), #линезолида** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг)), циклосерина** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерина** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидона** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг), на протяжении 5 месяцев при коротком режиме для достижения излечения [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Короткий 6-месячный режим химиотерапии

- **Рекомендуется** детям от 15 лет и старше для лечения МЛУ ТБ применение 6-ти месячной схемы, состоящей из #бедаквилина** (400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт)), #претоманида** (200 мг 1 р/день), #линезолида** (10-12 мг/кг/сут), #моксифлоксацина** (10-15 мг/кг/сут) (способ применения, доза препарата, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) с целью излечения [140].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии:

Схема химиотерапии: Bq-Pa -Lzd-Mfx

При замедленной динамике лечение можно продлить до 9 мес.

- **Рекомендуется** детям от 14 лет и старше для лечения МЛУ ТБ применение 6-ти месячной схемы, состоящей из #бедаквилина** (400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт)), #претоманида** (200 мг 1 р/день), #линезолида** (10-12 мг/кг/сут), при устойчивости МБТ к фторхинолонам с целью излечения (способ применения, доза препарата, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [140]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии:

Схема химиотерапии: Bq-Pa -Lzd

При замедленной динамике лечение можно продлить до 9 мес.

- **Рекомендуется** детям от 6 лет и старше для лечения МЛУ ТБ применение 6-ти месячной схемы ХТ, состоящей из #бедаквилина** (Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 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)), #линезолида** (10-12 мг/кг/сут), #левофлоксацина** (10-20 мг/кг/сут), #деламанида** (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)) с целью излечения (способ применения, доза препарата, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [139, 140].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии:

Схема ХТ: Bdq Lzd Lfx Dlm (альтернатива режиму ВРaL(M)).

При замедленной динамике лечение можно продлить до 9 мес.

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** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)) для достижения излечения [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** пациентам с МЛУ-ТБ при длительном режиме лечения для достижения излечения 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** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в

течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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))) (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. [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При составлении схемы лечения приоритет следует отдавать препаратам группы А и В.

- **Рекомендуется** включение #левофлоксацина** (15-20 мг/кг/сут)/#моксифлоксацина** (10-15 мг/кг/сут) (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин** и #моксифлоксацин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), в составе длительного режима лечения МЛУ-ТБ для повышения эффективности лечения [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение #линезолида** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг) (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 [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение #бедаквилина** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)). (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 [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение циклосерина** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерина** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидона** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) (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 [84, 139].

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, 84].

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 (15-20 мг/кг/сут) **/#моксифлоксацин** (10-15 мг/кг/сут), #бедаквилин** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)), #линезолид** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг), циклосерин** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерин** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидон** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) и/или протионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции)/#протионамид** 15-20 мг/кг/этионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции), #этионамид** 15-20 мг/кг/сут (способ применения, доза препаратов #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин**, #линезолид**, #теризидон**, #протионамид**).

протионамид** и этионамид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9), [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**/#этамбутол** (15-25 мг/кг/сут), пиразинамид**/#пиразинамид** (30-40 мг/кг/сут), аминосалициловая кислота** (200-300 мг/кг/сут), #деламанид** (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)) (способ применения, доза препаратов #этамбутол**, #пиразинамид** и #деламанид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) (препараты группы С) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Препарат #амикацин** (15-25 мг/кг/сут) (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 с целью излечения [83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии:

Инъекционный препарат назначают в фазу интенсивной терапии по решению ВК на срок не более 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 с целью излечения назначать 5 (не менее 4 эффективных) препаратов с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя для элиминации возбудителя [83]. Препаратами выбора в фазу интенсивной терапии являются #левофлоксацин** (15-20 мг/кг/сут) или #моксифлоксацин** (10-15мг/кг/сут), #бедаквилин** (Вес ≥3 кг <7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥7 кг <10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥10 кг <16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)), #линезолид**

(15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг), циклосерин** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерин** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидон** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг)). Из инъекционных препаратов – #амикацин** (15-25 мг/кг/сут) (при сохраненной к нему чувствительности). При невозможности составления схемы из предложенных препаратов включают в комбинацию лекарственных средств: этамбутол**/#этамбутол** (15-25 мг/кг/сут), пиразинамид**/#пиразинамид** (30-40 мг/кг/сут), протионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции)/#протионамид** 15-20 мг/кг или этионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции), #этионамид** 15-20 мг/кг/сут) в соответствии с чувствительностью МБТ к тому или иному препарату. Аминосалициловую кислоту** назначают при невозможности формирования полноценного РХТ из вышеуказанных препаратов [13,44,84]. Канамицин** назначают детям осторожно, по жизненным показаниям из-за их высокой токсичности [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: #Бедаквилин** нежелательно 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 #деламамид** (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)) для стойкого подавления микробной популяции и повышения эффективности лечения (способ применения, доза препарата #деламамид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9). [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: #Деламамид** можно включать в схему ХТ детям в любом возрасте в течение 6 месяцев по решению ВК (способ применения, доза препарата #деламамид**, 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. Комбинация препаратов в фазу продолжения ХТ включает #левофлоксацин** (15-20 мг/кг/сут) или #моксифлоксацин** (10-15 мг/кг/сут); #линезолид** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг)) и с учетом чувствительности МБТ: циклосерин** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерин** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или

#теризидон** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг), пипразинамид**/#пипразинамид** (30-40 мг/кг/сут), протинамид** (детям с 3 лет согласно инструкции)/#протинамид** 15-20 мг/кг или этионамид** (детям с 3 лет согласно инструкции), #этионамид** 15-20 мг/кг/сут) и/или этамбутол**/#этамбутол** (15-25 мг/кг/сут) (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) [13, 44, 83, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: 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) для достижения излечения [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). 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).

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** (Вес ≥ 3 кг < 7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥ 7 кг < 10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥ 10 кг < 16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); 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)) и #деламанид** (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)) (способ применения, доза препаратов #бедаквилин** и #деламанид**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) в схему лечения пре-ШЛУ ТБ для элиминации возбудителя [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг) (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** (15-25 мг/кг/сут) (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. Аминосалициловая кислота** (150-200 мг/кг/сут) может быть включена в схему пре ШЛУ ТБ, когда не удаётся составить схему на основе четырёх или пяти лекарственных средств, для повышения эффективности лечения. [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** использовать этионамид** старше 3 лет/#этионамид** (15-20 мг/кг/сут)/протионамид** старше 3 лет/#протионамид (15-20 мг/кг/сут) при отсутствии к ним устойчивости МБТ или подозрений на неё для улучшения результатов лечения. [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** применение #амикацина** (15-25 мг/кг/сут) при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя для улучшения результатов лечения. [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

В фазе продолжения режима химиотерапии пре-ШЛУ туберкулеза необходимо назначение комбинации, одновременно включающей не менее 3-4 эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов и антибиотиков с сохраненной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, для повышения эффективности лечения.

Схемы ХТ:

Фаза интенсивной терапии	Фаза продолжения
4-6 #Bdq**-#Lzd**- Cs**/Trd ** -#Dlm**/#Cfz + 1 или 2 ПТП: Z**, Et**/Pt**, PAS**, Ам**, [#Mfx**] [E**]	5-3 #Bdq**- #Lzd** - #Dlm**/Cfz + 1 ПТП: Cs**, Z**, Et**/Pt**, [E**], PAS**,

Bdq назначают на 6 мес, по решению ВК можно продлить более 6 месяцев.*

*Dlm** назначают на 6 месяцев*

Короткий 6-месячный режим ХТ

- **Рекомендуется** детям от 15 лет и старше для лечения пре-ШЛУ ТБ применение 6-месячной схемы, состоящей из #бедаквилина** (400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт)), #претоманида (200 мг 1 р/день), #линезолида** (600 мг/сут в первые 16 недель, затем – 300 мг/сут на 8 недель) и #моксифлоацина** при сохранении чувствительности к нему МБТ с целью излечения [140].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии:

- схема ХТ в течение 6 месяцев: #Bdq**-#Pa-Lzd**-#Mfx** – стандартизированный режим лечения

- схема ХТ в течение 6 месяцев: #Bdq**-#Pa-#Lzd** (может быть продлена до 9 месяцев)

- **Рекомендуется** детям от 6 лет и старше для лечения МЛУ ТБ применение 6-ти месячной схемы ХТ, состоящей из #бедаквилина** (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)), #линезолида** (10-12-15 мг/кг/сут), #клофазимина (2-5 мг/кг (при приёме 1 р/сут), при весе < 24 кг – 3 раза в неделю, при весе > 24 кг – ежедневно), #деламанида** (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)) с целью излечения (способ применения, доза препарата, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [141].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии:

Схема ХТ: #Bdq** #Lzd** #Cfz #Dlm** (альтернатива режиму ВPaL(M)).

При лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам в схему ХТ включают #клофазимин. При замедленной динамике лечение можно продлить до 9 мес.

3.1.5 Режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза

ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный штаммами *M. tuberculosis complex* с широкой лекарственной устойчивостью

- **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, 139].

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, 139].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)
- **Рекомендуется** пациентам в интенсивной фазе лечения по режиму ШЛУ ТБ назначать: #бедаквилин** (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)) или #линезолид** (10-12-15 мг/кг/сут) (в зависимости от лекарственной чувствительности и устойчивости), #левофлоксацин** (10-20 мг/кг/сут)/#моксифлоксацин** (10-15 мг/кг/сут) (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, 84].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)
- К основным препаратам с целью лечения ШЛУ-ТБ **рекомендуется** добавить с учетом чувствительности препараты: #деламанид** (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)), циклосерин** старше 3 лет – согласно инструкции/#циклосерин** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг) или #теризидон** (15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг), #амикацин** (15-25 мг/кг/сут) (при сохраненной чувствительности), пипразинамид**/#пипразинамид** (до 3 лет) (30-40 мг/кг), этамбутол**/#этамбутол** до 13 лет (15-25 мг/кг/сут), протионамид**/#протионамид** до 3 лет (15-20 мг/кг/сут)/этионамид**/#этионамид** до 3 лет (15-20 мг/кг/сут), (способ применения, доза препаратов #деламанид**, #теризидон**, #амикацин**, #этамбутол**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) [44, 84].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)
- При невозможности сформировать режим из 5 вышеуказанных препаратов, **рекомендуется** в схему лечения следующие препараты: аминосалициловая кислота**; #меропенем** (20-40 мг/кг каждые 8 часов)/#имипенем+[Циластатин]** (15 мг/кг/сут) совместно с #амоксициллин+клавулановая кислота** (20-45 мг/кг (в пересчете на амоксициллин**)) (способ применения, доза препаратов #меропенем**, #имипенем+[Циластатин]**, #амоксициллин+клавулановая кислота**, #капреомицин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9) для повышения эффективности лечения [41, 67, 68, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

*Назначение #бедаквилина** не допускается к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинко-рентгенологическая динамика процесса) или при сохранении чувствительности МБТ лишь к двум и менее противотуберкулезным препаратам; применяется в течение 6 месяцев, по решению ВК по жизненным показаниям продолжительность лечения #бедаквилином** (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** (10-15 мг/кг/сут) или #левофлоксацина** (15-20 мг/кг/сут) (при сохранении чувствительности МБТ), #линезолида** (15 мг/кг/сут при весе 1-15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15) (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) [83, 84].

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 с целью контроля развития нежелательных явлений и их коррекции. 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)

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 с целью излечения [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 туберкуломы – 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 [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: к методам коллапсотерапии относят:

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

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

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

- **Рекомендуется** пациентам с туберкулезом органов дыхания выполнение ИП у подростков для достижения излечения (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 противотуберкулезных препаратов,- лекарственной устойчивости МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии, кровохарканьи.- 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 врача-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 для достижения излечения при:- деструктивных процессах в нижних долях легких независимо от клинической формы;- кровохарканьи [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 для достижения излечения при:- длительно незакрывающейся деструкции при адекватной химиотерапии;- состояниях и/или обстоятельствах (непереносимость противотуберкулезных препаратов,- сопутствующих заболеваний, повышающих риски неэффективного лечения и/или рецидива туберкулеза [70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

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. Превентивное лечение (химиопрофилактика)

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

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: Превентивное лечение – применение противотуберкулезных препаратов лицам без признаков туберкулеза, но с повышенным риском его развития, для снижения вероятности развития заболевания.

Туберкулезная инфекция (ТИ) – состояние стойкого иммунного ответа, обусловленного

присутствием МБТ в организме человека, обуславливая положительную реакцию на аллергены бактерий**, не связанную с вакцинацией, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом.

«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 [84, 130]. Состояние инфицирования МБТ (без признаков активности) можно определить в случае, если иммунный ответ подтверждается лишь иммунодиагностикой с применением внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (с аллергенами бактерий** (проба Манту с 2ТЕ)), при отрицательном результате более современных тестов: лабораторные тесты на высвобождение гамма-интерферона (IGRA-тесты), внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении**). Наличие же положительного ответа на исследование уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium*

tuberculosis complex в крови (IGRA-тесты), внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном (с АТР**), наряду с ответом на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий**, может свидетельствовать об активности туберкулезной инфекции (ЛТИ) и уже определять показания для назначения превентивного противотуберкулезного лечения [153, 154].

- Перед назначением превентивного лечения **рекомендуется** тестирование на наличие туберкулезной инфекции с целью определения показаний для его проведения [84, 130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: для выявления туберкулезной инфекции и латентной туберкулезной инфекции внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном (с аллергенами бактерий**, с АТР** и/или исследование уровня интерферона-гамма в крови в ответ на воздействие специфических туберкулезных антигенов (IGRA-тест).

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

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 с ЛТИ);
- 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, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (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;

Показания для проведения превентивной химиотерапии больным, получающим ГИБП:

- ТИ (положительная внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий** (Манту) при условии, что ранее превентивная химиотерапия не проводилась или проводилась 2 и более года назад;
- ЛТИ при положительной внутрикожной пробе с туберкулезным аллергеном с АТР** или положительного результата исследования интерферона-гамма в крови в ответ на воздействие специфических туберкулезных антигенов не зависимо от ранее проведенной превентивной химиотерапии;
- наличие посттуберкулезных изменений у перенесших туберкулез и клинически излечившихся в ходе комплексного лечения или указаний о перенесенном в

прошлом активном туберкулезе любой локализации независимо от проведенного ранее противотуберкулезного лечения;

- *наличие контакта с больным туберкулезом.*

Проведение превентивной противотуберкулезной химиотерапии не является противопоказанием для лечения ГИБП.

Превентивная противотуберкулезная химиотерапия проводится однократно, в последующем – по показаниям по решению ВК.

- **Рекомендуется** для превентивного лечения применение схем, содержащих эффективные препараты: изониазид** (5-15 мг/кг/сут) и #рифампицин** (10-20 мг/кг/сут) (способ применения, доза препарата #рифампицин**, длительность применения у детей см. в таблицах 5, 6); либо сочетание препаратов первого ряда [84, 130, 131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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 превентивного лечения [84, 130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** для проведения превентивного лечения у детей преимущественно использовать схему с изониазидом** (5-15 мг/кг/сут) и #рифампицином** (10-20 мг/кг/сут) (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 [84, 131].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** для детей, живущих с ВИЧ и получающих противовирусные препараты прямого действия, 6-месячная схема терапии изониазидом** для предупреждения развития туберкулеза (6H) [84].

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 #рифампицина**, при условии, что конкретный штамм МБТ чувствителен к этим препаратам.*

*Лечение в течение 3 мес. изониазидом** (5-15 мг/кг/сут) и #рифампицином** (10-20 мг/кг/сут) (способ применения, доза препарата #рифампицин**, длительность применения у детей см. в таблице 6) (3HR) является предпочтительным вариантом профилактического лечения. Для детей, живущих с ВИЧ, изониазид** в течение 6 мес. (6H) остается пока основным вариантом (с учетом совместимости антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов) [84].*

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

- **Рекомендуется** назначение комбинированного противотуберкулезного препарата #изониазид+пиразинамид+рифампицин** детям более 7 кг в дозе 10 мг/кг по рифампицину** [84, 129] для проведения профилактического лечения [84, 130]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При впервые выявленных посттуберкулезных остаточных изменениях (VIб гр. диспансерного наблюдения) по решению ВК можно назначать диспергируемый КПФД.

- **Рекомендуется** для проведения превентивного лечения у детей от 2 до 14 лет использовать схему с изониазидом** (5-15 мг/кг/сут) и #рифапентином 1 раз в неделю (10-<16 кг – 300 мг 1 р нед, 16-<24 кг – 450 мг 1 р нед, 24-<31 600 мг 1 р нед, 31 и более – 750 мг 1 р нед. в течение 3 мес. 1 раз в неделю для предупреждения развития туберкулеза (ЗНР) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** для проведения превентивного лечения у детей 14 лет и старше использовать схему с изониазидом** (5-15 мг/кг/сут) и #рифапентином 1 раз в неделю (900 мг/сут) 1 р нед. в течение 3 мес. 1 раз в неделю для предупреждения развития туберкулеза (ЗНР) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** для проведения превентивного лечения у детей с 13 лет использовать схему с изониазидом** (300 мг/сут) и #рифапентином ежедневно (вес более 25 кг – 600 мг/сут) в течение 1 мес. для предупреждения развития туберкулеза (1НР) [84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** назначение #пиридоксина (5–10 мг ежедневно перорально для детей младше пяти лет; 25 мг ежедневно для детей старше пяти лет) (Вит. В6) при лечении схемами, содержащими изониазид**, для профилактики развития периферической нейропатии [84, 129, 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 #пиридоксин (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 3).

Комментарии: профилактическое лечение детям, контактировавшим с больными МЛУ-ТБ, назначается исходя из лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ у предполагаемого источника [84,139].

По решению ВК, при строгом контроле медицинского работника (условия санатория, реабилитационного центра, видеоконтролируемое лечение) превентивное лечение у детей из контакта с больным МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ может быть проведено противотуберкулезными препаратами, к которым доказана лекарственная чувствительность МБТ у предполагаемого источника, с учетом переносимости.

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

- **Рекомендуется** детям, получающим профилактическое лечение, проводить мониторинг нежелательных реакций для повышения 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 полости пациента каждые 6 мес. в течение 2-х лет.

Таблица 5. Варианты схем профилактического лечения туберкулеза (ПЛТ)

параметры	Схемы ПЛТ [84, 130, 133,139]			
ПТП	Изониазид**	Изониазид**, #рифампицин**	#рифампицин**	Изониазид, #рифампицин**
длительность	6 мес.	3 мес.	4 мес.	1 мес.
периодичность	е/дневно	е/дневно	е/дневно	е/дневно
кол-во доз	180-182	84-90	120	28
примечания	детям с ВИЧ	а) все возрастные группы б) ВИЧ- АРТ	а) все возрастные группы; б) из очага с ЛУ к Н, ЛЧ к R	≥ 13 лет
	КПФД (мг)			

параметры Схемы ПЛТ [84, 130, 133,139]

ПТП		3 H Z 150/500 или 3 HE 150/400 3 HZR 150/375/150		
-----	--	---	--	--

Примечание: 1НР – один месяц изониазида** и #рифампентина ежедневно; 3НР – три месяца изониазида** и #рифампентина еженедельно; 3НР–месяца изониазида** и #рифампицина** ежедневно; 6Н – шесть месяцев изониазида** ежедневно; КПФД– комбинированный препарат с фиксированными дозами. Таблица 6. Дозы препаратов для рекомендованных схем профилактического лечения [84].

препарат	доза (мг/кг)	диапазон доз (мг/кг)	макс. сут. доза (мг) (внутрь)
#Рифампицин** (R)	младше 10 лет – 15 мг/кг/сут 10 лет и старше - 10 мг/кг/сут	10-20	600
Изониазид** (H)	младше 10 лет – 10 мг/кг/сут 10 лет и старше - 5 мг/кг/сут	5-15	600
#Рифапентин (P) (с 2 летнего возраста)	10–<16 кг- 300 мг 1 р нед, 16–<24 кг -450 мг 1 р нед, 24–<31 600 мг 1 р нед, 31 и более – 750 мг 1 р нед. (от 2 до 14 лет), 14 лет и старше – 900 мг/сут.	-	600 ¹ 900 ² [84]

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

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

3.5. 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 режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза, с целью предотвращения и купирования побочных реакций на противотуберкулезные препараты [138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

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

- **Рекомендуется** назначение иммуностимуляторов - интерферон альфа-2b** капли назальные (в соответствии с инструкцией) – для лечения и профилактики острой респираторно-вирусной инфекции у детей с туберкулезом органов дыхания [143].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Диетотерапия

Приказом Минздравсоцразвития РФ №316 от 26.04.2006 года «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» для больных туберкулезом используется высокобелковая диета (ВБДт).

Обезболивание

В случае, если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием медицинской помощи детям, может повлечь возникновение болевых ощущений, то такие манипуляции должны проводиться с обезболиванием.

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

4.1. Санаторно-курортное лечение

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.

- **Рекомендуется** детям, относящимся к группам повышенного риска заболевания туберкулезом, с целью активации защитно-приспособительных реакций организма, профилактики развития туберкулеза и оздоровления проведение курса химиопрофилактики (курса превентивного противотуберкулезного лечения) в условиях контролируемого приема противотуберкулезных препаратов в противотуберкулезном санатории [145,146];

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

- **Рекомендуется** детям и подросткам с ограниченным туберкулезом (без подозрения на МЛУ/РУ-ТБ или доказательств его наличия) с целью восстановления и (или) компенсации функций организма, нарушенных вследствие заболевания туберкулезом, этиотропного или хирургического лечения, уменьшения риска обострения или рецидива туберкулеза, предупреждения инвалидности, назначение противотуберкулезных препаратов в фазе продолжения лечения в условиях противотуберкулезного санатория [146,147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: Санаторно-курортное лечение в противотуберкулезных санаториях может осуществляться в качестве одного из этапов медицинской реабилитации у больных туберкулезом детей за счет подавления жизнеспособности возбудителя туберкулеза на основе использования природных лечебных ресурсов, в том числе в условиях пребывания в лечебно-оздоровительных местностях и на курортах, применения антибактериальных и противотуберкулезных лекарственных препаратов.

Продолжительность санаторно-курортного лечения по профилю «фтизиатрия» определяется индивидуально врачебной комиссией.

- **Рекомендуется** детям с положительной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении** (АТР), положительным результатом тестов in vitro, основанных на оценке высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тесты) (VI ГДН) проведение профилактического противотуберкулезного лечения в условиях санатория сроком от 1 до 6 месяцев с целью активации защитно-приспособительных реакций организма, профилактики развития туберкулеза и оздоровления [146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: срок нахождения ребенка в санатории определятся врачебной комиссией с учетом продолжительности курса превентивного противотуберкулезного лечения (Раздел 5, Таблица 5, Приложение А3, таблица 10).

- **Рекомендуется** детям из контакта с бактериовыделителями и больными активной формой туберкулеза, не выделяющими МБТ (IV ГДН) проведение профилактического противотуберкулезного лечения в условиях санатория

сроком от 1 до 6 месяцев с целью активации защитно-приспособительных реакций организма, профилактики развития туберкулеза и оздоровления [146,147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: срок нахождения ребенка в санатории определятся врачебной комиссией с учетом продолжительности курса превентивного противотуберкулезного лечения, а также сроком временной изоляции из очага туберкулеза. (Раздел 5, Таблица 5, Приложение А3, таблица 10).

- **Рекомендуется** детям с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания при наличии неспецифических рецидивирующих заболеваний легких, больших остаточных изменений (III ГДН) с целью восстановления функциональных возможностей и трудоспособности, профилактики рецидива заболевания проведение оздоровительных мероприятий (лечебная физкультура, физическими методами) в условиях санатория сроком 1 до 2 месяцев [146,147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: срок нахождения ребенка в санатории определятся врачебной комиссией с учетом сроков, необходимых для функциональной реабилитации (Приложение А3, таблица 10).

- **Рекомендуется** детям с туберкулезом органов дыхания, внелегочным туберкулезом без бактериовыделения (I ГДН) проведение основного курса лечения (интенсивная фаза и/или фаза продолжения лечения) с целью восстановления функциональных возможностей и трудоспособности, ликвидации признаков активности туберкулеза, достижения клинического излечения, в том числе, по завершению оказания этапа специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях санатория сроком от 2 до 6 месяцев [146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: срок нахождения ребенка в санатории определятся врачебной комиссией с учетом сроков, необходимых для окончания основного курса лечения в зависимости от режима лечения (Приложение А3, таблица 10).

- **Рекомендуется** детям после хирургических вмешательств по поводу туберкулеза органов дыхания (I ГДН) проведение основного курса лечения (интенсивная фаза и/или фаза продолжения лечения) с целью восстановления функциональных возможностей и трудоспособности, ликвидации признаков активности туберкулеза, достижения клинического излечения в условиях санатория сроком от 3 до 6 месяцев [146].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: срок определятся врачебной комиссией с учетом продолжительности послеоперационного периода лечения (Приложение А3, таблица 10).

- **Рекомендуется** детям больным туберкулезом, вызванным заражением микобактериями вакцинного штамма БЦЖ с поражением костно-суставной

системы (осложнениями после введения вакцины БЦЖ) (V ГДН), лечение в условиях санатория сроком от 3 до 6 месяцев с целью восстановления функциональных возможностей и трудоспособности, ликвидации признаков активности туберкулеза, достижения клинического излечения [147, 148].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Противопоказания для направления детей и подростков в санатории:

1. *Туберкулез любой локализации в интенсивную фазу лечения при наличии бактериовыделения, подтвержденного бактериоскопическим, бактериологическим или молекулярно-генетическим методами.*
2. *Заболевания в острой и подострой стадии, в том числе острые инфекционные заболевания до окончания периода изоляции.*
3. *Хронические заболевания в стадии обострения.*
4. *Заразные болезни глаз и кожи.*
5. *Паразитарные заболевания.*
6. *Злокачественные новообразования, требующие противоопухолевого лечения, в том числе проведения химиотерапии.*
7. *Эпилепсия.*
8. *Психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения или нестойкой ремиссии.*
9. *Неизлечимые прогрессирующие заболевания и состояния, требующие оказания паллиативной медицинской помощи.*

4.2. Медицинская реабилитация

Медицинская реабилитация – комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество [статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 23.07.2025) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2025)].

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.

К ранним реабилитационным мероприятиям относятся физические и физиотерапевтические воздействия, проведение которых возможно в острую стадию болезни.

- **Рекомендуется** начинать раннюю реабилитацию одновременно с началом химиотерапевтического лечения в стационаре всем детям, больным туберкулезом или относящимся к группам риска по заболеванию туберкулезом с целью скорейшего купирования туберкулезного процесса, повышения толерантности к нагрузкам, укрепления резервов здоровья [149,150,151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *Режим проведения ранней реабилитации групповой, ежедневный на протяжении всего нахождения в стационаре. Длительность и интенсивность занятий определяются в соответствии с возрастом ребенка, уровнем исходной подготовки и имеющимися функциональными нарушениями. Раннюю реабилитацию назначают по показаниям с обязательной оценкой функциональных проб.*

Противопоказания к ранней реабилитации:

- *остропрогрессирующие формы ТБ;*
- *формы ТБ с распадом легочной ткани;*
- *обнаружение МБТ в патологическом материале, полученном от больного;*
- *наличие выраженных симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности и других осложнений, требующих индивидуального режима терапии и проведения интенсивного лечения;*
- *кровохарканье и легочное кровотечение;*
- *наличие хронических заболеваний, требующих специального лечения, в том числе – с явлениями декомпенсации функции органов;*
- *наличие инфекционных заболеваний (острые и хронические);*
- *наличие злокачественных новообразований;*
- *эпилепсия, нарушения психомоторного развития и другие заболевания центральной нервной системы, требующие индивидуального ухода и режима.*

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 том числе на дому; в дневном стационаре, в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, а также стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

- **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 [152].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: 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.

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

5.1. Диспансерное наблюдение

- **Рекомендуется** диспансерное наблюдение (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра) 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).

Комментарий: Формирование групп диспансерного учета детей, их обследование, лечение и сроки наблюдения осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 13.03.2019 N 127н²

Диспансерному наблюдению подлежат:

- а) лица с подозрением на туберкулез (0 ГДН, код по МКБ10- Z03.0);
- б) больные туберкулезом, получающие лечение по любому режиму химиотерапии туберкулеза; (I ГДН, код по МКБ 10 – A15-A19);
- в) больные туберкулезом, у которых не проводится курс химиотерапии и излечение которых не может быть достигнуто (II ГДН, код по МКБ 10 – A15-A19);
- г) лица, излеченные от туберкулеза (III ГДН, код по МКБ B90.9);
- д) 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, работники медицинских противотуберкулезных организаций, находящиеся или находившиеся в профессиональном контакте с источником туберкулеза, лица, находящиеся или находившиеся в контакте с больным туберкулезом сельскохозяйственным животным (IV ГДН, код по МКБ Z20.1);
- е) дети, больные туберкулезом, вызванным заражением микобактериями вакцинного штамма вакцины для профилактики туберкулеза, с генерализованными поражениями, дети, больные туберкулезом, вызванным

заражением микобактериями вакцинного штамма вакцины для профилактики туберкулеза, с локальными поражениями (V ГДН, код по МКБ10 - Y58.0);
ж) дети с подозрением на туберкулез, установленным на основании иммунодиагностики (дети с измененной чувствительностью иммунологических проб к аллергенам туберкулезным) (VIA ГДН, код по МКБ R76.1 – при туберкулезной инфекции, Z22.7 – при латентной туберкулезной инфекции);
з) дети, перенесшие туберкулез, с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (VIB ГДН, код по МКБ B90.9).

Группы по установлению диспансерного наблюдения формирует врач-фтизиатр (врач-фтизиатр участковый) на основании проведенного обследования в соответствии с Порядком³ оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом и профессиональным стандартом⁴.

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 3 см), 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, 4, 9, 12].

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови, общего (клинического) анализа мочи детям, состоящим на диспансерном наблюдении в связи с клиническим излечением туберкулеза, не реже 1 раза в 6 месяцев с целью контроля переносимости лечения и оценки его эффективности [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии легких детям, состоящим на диспансерном наблюдении в связи с клиническим излечением туберкулеза любых локализаций, не реже 1 раза в 6 месяцев с целью оценки его эффективности [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При появлении подозрения на обострение/рецидив заболевания обследование проводится в соответствии с разделом 2 клинических рекомендаций.

- **Рекомендуется** проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с использованием АТР** детям, состоящим на диспансерном наблюдении в

связи с клиническим излечением туберкулеза, не реже 1 раза в 6 месяцев для оценки эффективности [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** консультация прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный (повторный) или прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (повторный) или прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (повторный) детям, состоящим на диспансерном наблюдении в связи с клиническим излечением туберкулеза внелегочных локализаций, в V группе диспансерного наблюдения не реже 1 раза в 6 месяцев [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови, общего (клинического) анализа мочи детям, состоящим на диспансерном наблюдении в связи с контактом с больными туберкулезом, не реже 1 раза в 6 месяцев для диагностики [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии легких детям, состоящим на диспансерном наблюдении в связи с контактом с больными туберкулезом, не реже 1 раза в 6 месяцев для диагностики [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с использованием АТР** детям, состоящим на диспансерном наблюдении в связи с контактом с больными туберкулезом, не реже 1 раза в 6 месяцев для диагностики ЛТИ и контроля эффективности превентивного лечения [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови, общего (клинического) анализа мочи анализ крови биохимический общетерапевтический детям, получающим профилактическое противотуберкулезное лечение, не реже 1 раза в 1 месяц с целью оценки переносимости превентивного лечения [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: профилактическое противотуберкулезное лечение проводится в соответствии с установленными требованиями к безопасности оказания медицинской помощи.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови, общего (клинического) анализа мочи детям, состоящим на диспансерном наблюдении в V, VI группах диспансерного наблюдения, не реже 1 раза в 6 месяцев с целью оценки переносимости превентивного лечения [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии грудной клетки детям, состоящим на диспансерном наблюдении в V, VI группах диспансерного наблюдения, не реже 1 раза в год и при снятии с диспансерного наблюдения для оценки эффективности профилактики [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** проведение внутрикожной пробы с туберкулезным аллергеном с использованием АТР** детям, состоящим на диспансерном наблюдении в V, VI группах диспансерного наблюдения, не реже 1 раза в 6 месяцев для оценки эффективности профилактики [1, 2, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

² Приказ Минздрава РФ от 13.03.2019 №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».

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 932н (<https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=211554#l0>) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 7 марта 2013 г., регистрационный N 27557).

⁴ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 октября 2018 г. № 684н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-фтизиатр"

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»⁵.

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, БЦЖ-М);
- б) химиопрофилактику (превентивное лечение).

Специфическую профилактику туберкулеза можно проводить только зарегистрированными в России препаратами – вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ, БЦЖ-М). Вакцинация против туберкулеза проводится вакциной БЦЖ или БЦЖ-М, а ревакцинация – вакциной для профилактики туберкулеза** (БЦЖ) в соответствии с календарем профилактических прививок. Сроки вакцинации определяются Национальным календарем профилактических прививок.

В соответствии с действующими нормативно-правовыми документами медицинские работники, осуществляющие вакцинопрофилактику инфекционных болезней, должны не менее 1 раза в 2 года проходить обучение по вопросам организации и проведения профилактических прививок. 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). Прохождение обучения является основанием для выдачи справки-допуска к работе после прохождения инструктажа (обучения) на базе противотуберкулезных организаций в установленном порядке.

В медицинской карте в день вакцинации (ревакцинации) врачом должна быть сделана подробная запись о состоянии здоровья ребенка с указанием результатов термометрии, назначением введения вакцины БЦЖ (БЦЖ-М). Медицинская сестра указывает метод введения (в/к), дозу вакцины (0,05 или 0,025), серию, номер, срок годности и изготовителя вакцины. Паспортные данные препарата должны быть лично прочитаны врачом на упаковке и на

ампуле с вакциной. Перед вакцинацией (ревакцинацией) врач и медицинская сестра должны обязательно ознакомиться с инструкцией по применению вакцины, а также предварительно информировать родителей ребенка об иммунизации и возможной местной реакции на прививку БЦЖ, БЦЖ-М (информированное согласие). Проведение вакцинации новорожденным в родильном доме (отделении патологии новорожденных) допускается в детской палате в присутствии врача. Все необходимые для проведения вакцинации (ревакцинации) БЦЖ, (БЦЖ-М) предметы (столы, биксы, лотки, шкафы и т.д.) должны быть маркированы. Вакцинация в родильном доме проводится в утренние часы. В день вакцинации во избежание контаминации никакие другие парентеральные манипуляции и прививки ребенку не проводятся. В связи с ранней выпиской из акушерских стационаров, предусмотренной приказом Минздрава России от 26.11.97г. за №345 «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах», при отсутствии противопоказаний вакцинация новорожденных против туберкулеза может проводиться с начала 3-х суток жизни. Выписка возможна через час после вакцинации при отсутствии реакции на нее. Наблюдение за вакцинированными и ревакцинированными детьми, проводят врачи и медицинские сестры в медицинских организациях государственной и муниципальной системы здравоохранения, оказывающих первичную медико-санитарную медицинскую помощь. В карте развития ребенка отмечают прививочную реакцию через 1, 3, 6, 12 месяцев с регистрацией размера и характера местной реакции (папула, пустула с образованием корочки, с отделяемым или без него, рубчик, пигментация и т.д.). В случаях возникновения осложнений после введения вакцины БЦЖ и БЦЖ-М сведения о характере осложнений фиксируются в учетных формах № 063/у; № 026/у (например: инфильтрат до 18 мм в диаметре; лимфаденит - 2,0 x 2,0 см, со свищем и т.д.). При подозрении на осложнение вакцинации БЦЖ, БЦЖ-М необходима консультация фтизиатра с соответствующим заключением и тактикой ведения ребенка. На все случаи осложнений заполняется карта осложнений на вакцинацию с точным указанием серии, срока годности вакцины БЦЖ или БЦЖ-М и института-изготовителя, которая направляется в центр Роспотребнадзора (района, города, области), контролирующий качество прививок. Копии карт отправляются в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, Москва, ул. Достоевского, 4, к.2). Кроме того, сведения о характере осложнений фиксируются в учетных формах № 063/у; № 112/у. Прививки против туберкулеза должны проводиться строго в соответствии с инструкциями к применению вакцин БЦЖ и БЦЖ-М. Вакцинацию проводят новорожденным в условиях родильного дома при отсутствии противопоказаний, ревакцинацию проводят однократно в 6-7 лет⁶ при отрицательной реакции на пробу Манту с 2ТЕ.

⁵ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 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)

⁶ 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 туберкулезом⁷

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; без отягощающих социально - эпидемических факторов (социально-адаптированная семья, изолирован пациент с ТБ взрослый).

Пациенты с туберкулезом, успешно завершившие интенсивную фазу химиотерапии, могут продолжить лечение в условиях туберкулезного санатория⁸.

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.

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 мультимедицинской 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 соответствие 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.

⁷ Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом (утв. приказом (<https://base.garant.ru/70340750/>) Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н)

⁸ 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 тяжелый 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 и противоревматических средств. При тяжёлом ТБ-обусловленном ВСВИ можно рассмотреть назначение глюкокортикоидов, противотуберкулезное и противовирусное лечение продолжается [84].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи детям при туберкулезе у детей (коды по МКБ-10: A15-A19)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном или туберкулезным аллергеном АТР или исследование уровня интерферона гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови	Да/Нет
2.	Выполнена спиральная компьютерная томография легких или компьютерная томография органов грудной полости (при положительных результатах пробы с АТР или исследования интерферона-гамма на антигены микобактерий туберкулеза (внутрикожная проба или исследование крови)	Да/Нет
3.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) или другого диагностического материала – не менее двух образцов.)	Да/Нет
4	Выполнено молекулярно-биологическое исследование мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> .	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи детям при туберкулезе у детей (коды по МКБ-10: A15-A19)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена спиральная компьютерная томография легких или компьютерная томография органов грудной полости (при положительных результатах пробы с АТР или исследования интерферона-гамма на антигены микобактерий туберкулеза (внутрикожная проба или исследование крови)	Да/Нет
2.	Выполнено микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) или другого диагностического материала – не менее двух образцов.	Да/Нет

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
3.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>	Да/Нет
4.	Выполнено всем пациентам с положительным результатом микробиологического (культурального) исследования 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 первого и второго ряда на жидких и плотных питательных средах методом пропорций	Да/Нет
5.	Выполнено молекулярно-биологическое исследование мокроты или другого диагностического материала с целью обнаружения ДНК <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> .	Да/Нет
6.	Выполнено определение мутаций ДНК, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) молекулярно-биологическими методами к препаратам первого ряда – изониазиду** и рифампицину** или, как минимум, к рифампицину**	Да/Нет
7.	Выполнено определение мутаций ДНК, ассоциированных с лекарственной устойчивостью в ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) молекулярно-биологическими методами к препаратам второго ряда – фторхинолонам	Да/Нет
8.	Выполнено лечение туберкулеза в максимально ранние сроки после установления и верификации диагноза.	Да/Нет
9.	Выполнено симптоматическое лечение для коррекции побочных реакций и/или купирования симптомов заболевания.	Да/Нет
10.	Выполнены контрольные исследования с целью мониторинга эффективности и переносимости противотуберкулезных и антибактериальных препаратов системного действия	Да/Нет

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 33 года.

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, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (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, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все

УУР	Расшифровка
	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. № 127н)
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 октября 2018 г. № 68н «Об утверждении профессионального стандарта "Врач-фтизиатр"»
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 апреля 2025 г. № 190 н "Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза"
12. Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. № 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 фторхинолонам. 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** долго сохраняет бактерицидную активность в тканях, в связи с чем его назначают 2-3 раза в неделю. Бактерицидное действие пиразинамида** 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**, пиразинамида** 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** пиразинамид** 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** более 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 (АТХ J04АК Другие противотуберкулезные препараты), 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 ВОЗ для лечения детей с МЛУ ТБ в любом возрасте (более 3 кг веса ребенка) (способ применения, доза препарата #бедаквилин**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Антибактериальный препарат системного действия класса оксазолидинонов (АТХ J01XX Прочие антибактериальные препараты) – #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**(с 3-х лет)/#Циклосерин** (до 3-х лет)/#теризидон** наиболее часто 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 2022 г. 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 системного действия 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 #амоксациллина+клавулановая кислота** из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч (способ применения, доза препаратов #имипенем+[Циластатин]**, #меропенем**, #бедаквилин**, #линезолид**, #амоксациллин+клавулановая кислота** длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Тиоамиды (АТХ J04AD Производные тиокарбамида) (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 (АТХ J04AD Производные тиокарбамида) 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 тиаамидов (АТХ J04AD Производные тиакарбамида) 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 системного действия. 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**, канамицин**, #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 <i>inhA</i> возможна устойчивость к тиаамам
Рифампицин**, #рифапентин	Рифампицин** и #рифапентин имеют высокую перекрестную резистентность

Препараты	Перекрестная резистентность
Этионамид** Протионамид**	Препараты группы имеют 100% перекрестную резистентность
Аминогликозиды	#Амикацин** и канамицин** имеют высокую перекрестную резистентность Аминогликозиды и #капреомицин** имеют низкую перекрестную резистентность, ассоциированную с мутацией в rrs гене
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**)

Кратность применения и суточные дозы препаратов

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты системного действия назначают с учетом массы тела и коррекцией дозировок по мере ее увеличения. Суточные дозы ПТП – изониазида**, рифампицина**, #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 других 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 #рифапентин, #этамбутол**, #амикацин**, #капреомицин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #теризидон**, длительность применения у детей см. в Приложении А3, таблица 9).

Таблица 6. Режимы химиотерапии туберкулеза у детей.

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	2–3 HR/ZE 2HRZE	2HR

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	3 HRZ 2	4 HR Z [E] 4 HR/P 5 HR/PZ [E] 9 HR[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]
6BqPaLzdMfx		
6BqLzdLfxDlm		
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]*
6BqPaLzd		
6BqLzdCfzDlm		
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**, P – #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]**, Mr – #меропенем**, Cs – циклосерин**, Trd – #теризидон**, Cfz – #клофазимин, PAS – аминосалициловая кислота**, Pa – #претоманид.*

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

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Канамицин** (Km), #амикацин** (Am)	Ототоксичность Вестибуло-токсичность	Оценка жалоб на шум в ушах и снижение слуха на фоне лечения Оценка жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость, тошноту, выявление нистагма
Нефротоксичность	Оценка симптомов олигурии, жажды, отеков, сонливости, тошноты	Общий (клинический) анализ мочи (определение объема мочеиспускания, удельного веса (относительной плотности) мочи; визуальный осмотр осадка мочи; исследование мочи; определение pH мочи; обнаружение желчных пигментов в моче; исследование уровня глюкозы в моче; определение осмотического давления мочи; обнаружение эритроцитов в моче; микроскопическое исследование осадка мочи) ежемесячно исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня мочевины в крови расчет клиренса креатинина исследование уровня кальция в крови исследование уровня общего белка в сыворотке крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего кальция ежемесячно группы риска (с хронической почечной недостаточностью)

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
		почек, ВИЧ-инфекцией, диабетом) – 2 раза в месяц
#Левифлоксацин** (Lfx), #моксифлоксацин** (Mfx)	Удлинение интервала QTc. Нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний
Артралгия, тендинит	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомов отека и гиперемии в области сухожилий	Не требуются
Диарея	Контроль частоты и характера стула	Внеплановое исследование крови, исследование уровня билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня магния в сыворотке крови у пациентов с тяжелой диареей, у ослабленных пациентов Внеплановый контроль состояния пациента (клинического) анализа крови, исследование уровня креатинина в крови и Исследование уровня аспергиллов в крови, иммунохроматография, экспресс-исследование кала на Clostridium difficile и В клостридии (Clostridium difficile) водянистой диарее 4 раза в день при повышении температуры тела или подозрении на псевдомонадную инфекцию колита

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Фотосенсибилизация	Оценка состояния кожных покровов, выявление гиперемии и зуда открытых участков кожи	Не требуются
Нарушение углеводного обмена	Оценка симптомов дисгликемии (повышение/резкое снижение аппетита, гипергидроз, дрожь, нервозность, спутанность сознания)	Исследование уровня глюкозы в крови не реже 1 раза в месяц, у пациентов с сахарным диабетом не реже 1 раза в неделю
Нейротоксические реакции	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, слабость, нарушения сна, возбуждение, парестезии, судороги	Не требуются; При выявлении клинических признаков – прием (осмотр, консультация) невролога первичный
Пиразинамид**/#Пиразинамид** (Z)	Гиперурикемия, артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах, симптомы артрита
Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Определение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), определение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), исследование уровня билирубина в крови раз в 2 недели в течение первых двух месяцев интенсивной терапии, далее ежемесячно, в фазе ремиссии – 1 раз в 3 месяца; внеплановые исследования при появлении клинических признаков

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Этамбутол**-/#Этамбутол** (E)	Неврит зрительного нерва	Оценка жалоб на снижение зрения, появление слепоты и сужение поля зрения, болезненность при движении глаза, нарушение цветоощущения
Циклосерин**/#Циклосерин** (Cs), Теризидон**/#Теризидон** (Trd)	Периферическая нейропатия	Оценка жалоб на чувство покалывания, онемение, жжение в ногах; оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов
Психоз	Выявление бреда, галлюцинаций, резкого нарушения поведения пациента. При появлении симптомов – прием (осмотр, консультация) врача-психиатра	Не требуются При появлении симптомов – исследование уровня креатинина в моче и исследование уровня глицерофосфолипидов по показаниям – исследование уровня этанола, метанола в моче, исследование уровня психоактивных веществ в моче
Судороги	Оценка симптомов судорог с потерей сознания или без таковой	Не требуются При появлении симптомов – исследование уровня креатинина в моче и исследование уровня глицерофосфолипидов по показаниям – прием (осмотр, консультация) врача-невролога, электроэнцефалография по показаниям
Депрессия	Оценка жалоб на подавленное настроение, астению, потерю интереса, снижение психомоторных функций	Не требуются При появлении симптомов – исследование уровня тиреоидных гормонов в крови

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
	реакций, нарушение сна и аппетита в течение двух недель и более	гормона (ТТГ) в крови (после приема) (осмотр, консультация медицинского психолога, психиатра.
Аминосалициловая кислота** (PAS)	Тошнота и рвота Диарея Гастрит	Выявление жалоб на тошноту Контроль частоты и характера дефекации Контроль жалоб на боли в эпигастрии, метеоризм, срыгивания
Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови в течение первых 4 недель в течение первой интенсивной фазы лечения; ежемесячно, в фазе продолжения; внеплановый контроль при появлении клинических симптомов
Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 4-6 недель

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Протионамид**/#Протионамид** (Pto), Этионамид**/#Этионамид** (Eto)	Тошнота и рвота Гастрит	Оценка жалоб на тошноту, снижение аппетита, боли в эпигастрии, метеоризм, с
Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Определение активности аланинаминотрансферазы, определение активности аспартатаминотрансферазы, исследование уровня билирубина в крови раз в 2 недели в течение двух месяцев лечения, далее в фазе продолжения – 1 раз в 4 недели, внеплановый контроль при появлении клинических симптомов
Гипотиреоз	Оценка жалоб на усталость, слабость, запоры, потерю аппетита, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, симптомов депрессии	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови каждые 4 недели
#Бедаквилин** (Bq)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, снижение аппетита

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Артралгии	Оценка жалоб на боли в суставах	Не требуются
Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Оценка симптомов аритмии, жалоб на боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости и головокружения, синкопальных состояний	Регистрация электрокардиограммы (интервал QTc) еженедельно в течение первого месяца лечения, затем не менее 2 раз в месяц. При одновременном приеме трех и более кардиотоксичных препаратов мониторинг электрокардиографический следует проводить каждые 2 недели в течение месяца, затем 2 раза в месяц. Еженедельно до начала терапии (или #бедаквилином**) Исследовать уровень калия в крови, исследовать уровень общего магния в сыворотке крови ежемесячно и при появлении удлинения QTc (еженедельно при и
Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, рвоту, потерю аппетита, слабость, темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи	Исследование уровня билирубина в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, определение активности гамма-глутамилтрансаминазы 2 недели в течение первой интенсивной фазы лечения ежемесячно, в фазе продолжения 3 месяца; внеплановый контроль при появлении клинических
Линезолид** (Lzd)	Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения)	Выявление слабости, утомляемости, геморрагического синдрома

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Периферическая нейропатия	Выявление Оценка жалоб на чувство жжения и покалывания, онемение, слабость и боль в ногах, оценка вибрационной чувствительности и сухожильных рефлексов	Не требуются При появлении клинических признаков необходимо исследование уровня натрийуретического пептида (НП) в сыворотке крови, исследование уровня кальция в сыворотке крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога Не требуются При появлении клинических признаков необходимо контроль уровня электролитов в сыворотке крови, ТТГ (по показаниям), прием (осмотр, консультация) врача-невролога
Оптическая нейропатия	Оценка жалоб на изменение остроты зрения, изменение цветового восприятия, дефекты полей зрения	прием (осмотр, консультация) офтальмолога первичный, повторный, в зависимости от состояния глазного дна
Серотониновый синдром	Выявление симптомов психического возбуждения, тремора, гиперрефлексии, непроизвольных сокращений мышц, атаксии, нистагма, диареи, ощущения жара (минимум 3 симптома)	Не требуются
Тошнота, рвота	Оценка жалоб на тошноту, рвоту	При появлении клинических признаков необходимо внеплановый контроль активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови, определение активности

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
		аспартатаминотрансфераза исследование уровня креатинина - исследование уровня натрия исследование уровня кальция исследование уровня хлора исследование уровня билирубина исследование уровня мочевины в сыворотке крови, кислотного состояния и определение активности лактатдегидрогеназы в крови повторной рвоте, риск ла
Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются
#Деламанид**	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости, головокружения, синкопальных состояний
Боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота	Оценка жалоб	При появлении клинических симптомов – внеплановое определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, исследование уровня креатинина определение активности аспартатаминотрансферазы исследование уровня креатинина - исследование уровня натрия исследование уровня кальция исследование уровня хлора исследование уровня билирубина исследование уровня мочевины в сыворотке крови (при показаниях – эзофагогастродуоденоскопия)

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Головная боль, головокружение	Оценка жалоб на головную боль, головокружение, неустойчивость, выявление нистагма, контроль артериального давления	Не требуется. При появлении – внеплановый контроль альбумина в крови, исследование калия в крови, исследование общего магния в сыворотке
Гипокалиемиия	Оценка жалоб, оценка симптомов аритмии	Исследование уровня калия ежемесячно
Гипоальбунемия	Связана с повышенным риском продления интервала QTc	Исследование уровня альбумина
#Клофазимин (Cfz)	Нарушение ритма сердца, удлинение интервала QT	Контроль симптомов аритмии, боли и дискомфорт в области сердца, эпизодов резкой слабости, головокружения, синкопальных состояний
Изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции	Оценка жалоб	Не требуется
Претоманид**	Гепатит	Оценка жалоб на тошноту, потерю аппетита, слабость, темный светлый стул, боли в правом подреберье, зуд, симптомов желтухи

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
Удлинение интервала QTc, нарушение ритма сердца	Оценка симптомов аритмии, выявление эпизодов резкой слабости, головокружения, сердцебиения, пресинкопальных и синкопальных состояний	Мониторирование электрокардиографическое (интервал QTc) ежемесячно Исследование уровня кальция в сыворотке крови, исследование уровня общего кальция в крови при удлинении интервала QTc, нарушениях реполяризации, мониторинг электрокардиографический
#Амоксициллин + клавулановая кислота** (Amx)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, снижение аппетита
Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня электролитов в крови, исследование уровня магния в сыворотке крови общий (клинический) анализ крови, исследование уровня креатинина в крови и исследование уровня аспергилла в крови, иммунохроматография, экспресс-исследование кала на Clostridium и В-клуберулюмы (Clostridium)

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
		водянистой диарее 4 раза в день, повышении температуры, подозрении на псевдомонадный колит
#Имипенем + [циластатин]** (Imp), #меропенем** (Mr)	Тошнота и рвота	Оценка жалоб на тошноту, снижение аппетита
Диарея	Контроль частоты и характера стула	Не требуются Внеплановое исследование уровня гемоглобина в крови, исследование уровня билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня магния в сыворотке крови, исследование уровня альбумина в крови, иммунохроматографическое исследование кала на токсигенные клостридии (<i>Clostridium</i>), водянистой диарее 4 раза в день, повышении температуры, подозрении на псевдомонадный колит Не требуются Внеплановый контроль эритроцитов и гемоглобина в крови, общий анализ крови, уровень билирубина в крови, уровень альбумина в крови, экспресс-тест фекалий на токсины <i>C. difficile</i>, водянистой диарее 4 раза в день, повышении температуры

Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинические исследования в целях слежения за состоянием пациентов
		подозрении на псевдомембранозный колит

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

Группа и наименование	Основные нежелательные реакции (ОНР)
	Миелосупрессия Периферический неврит, неврит зрительного нерва
Группа В	
Циклосерин**/#Циклосерин (Cs)** #теризидон (Trd)***	Неврологические и психические расстройства Депрессия
#Клофазимин (Cfz)	Нарушение пигментации кожи Ихтиоз Увеличение интервала QT Боль в животе
Группа С	
Этамбутол**/#Этамбутол** (E)	Неврит зрительного нерва
#Деламанид** (Dlm)	Тошнота и рвота Головокружение, парестезия Тревожность, галлюцинации Увеличение интервала QT
Пиразинамид**/#Пиразинамид** (Z)	Артралгия (особенно при применении с фторхинолонами) Гепатит Кожные высыпания

Группа и наименование	Основные нежелательные реакции (ОНР)
#Меропенем** (Mpm)	Гиперчувствительность, судороги Тошнота и рвота, диарея Нарушение функции печени и почек
#Амикацин** (Am)	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 электрокардиограммы при назначении лекарственных средств, способных увеличивать интервал QT (фторхинолоны, #бедаквилин, #деламанид**, #клофазимин. ЭКГ желательна 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 независимо от количества кардиотоксических препаратов в схеме. 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** желателен провести общий (клинический) анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (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 #линезолида**.**

*****Мониторинг появления нейropsychиатрических нежелательных реакций, включая галлюцинации, важен для детей, получающих препараты с известными нейropsychиатрическими побочными эффектами - #деламанид** и #циклосерин**.**

******Гипотиреоз является нежелательным эффектом приема #этионамида и аминосалициловой кислоты** 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 активность аланинаминотрансферазы в крови, и активность аспартатаминотрансферазы в крови и исследование уровня общего билирубина в крови. Мониторинг гепатотоксичности состоит в повторении анализа крови биохимического общетерапевтического 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 противотуберкулезные препараты следует немедленно отменить. После отмены нормализуется уровень ферментов печени. При наличии клинических показаний можно осторожно, по одному, возобновлять приём противотуберкулезных препаратов.

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**,	1. Отмена всех препаратов, которые могли вызвать судороги;

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
	#линезолид**, #имипенем+[циластатин]**	2. Прием (осмотр, 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 (цикloserина**), если это не повредит лечению
Периферическая нейропатия	#Циклосерин**, #линезолид**, изониазид**, канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**, #этионамид**, #протионамид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**	1. Прием (осмотр, 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

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Головная боль, сонливость	#Циклосерин**, изониазид**, #бедаквилин**, #деламанид**	1. Перенести прием соответствующего препарата на вечернее время (перед сном); 2. Назначить НПВП 3. При неэффективности снизить дозу соответствующего препарата или отменить его (в случае выраженных симптомов с нарушением повседневной активности, не поддающихся консервативному лечению)
Снижение слуха	Канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**	1. Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога; 2. Симптоматическая терапия; 3. Проведение тональной аудиометрии; 4. При ранних симптомах (снижение порога звуковосприятия в пределах 25 дБ и более на двух смежных частотах при тональной аудиометрии, ощущение преходящего шума/заложенности в ушах) заменить #амикацин**, канамицин**, стрептомицин** на #капреомицин** (при сохранении к нему лекарственной чувствительности возбудителя) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю);

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		5. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат;
Вестибулотоксичность	Канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**, #циклосерин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, изониазид**, #этионамид**, #линезолид**, #деламанид**	1. При ранних симптомах (преходящее головокружение, ощущение «заложенности в ушах») снизить дозу препарата (#амикацин**, канамицин**, стрептомицин**, #капреомицин**) или назначить интермиттирующий режим (3 раза в неделю); 2. Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога; 3. Симптоматическая терапия; 4. При сохранении/нарастании нарушений отменить препарат
Психоз	#Циклосерин**, изониазид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #этионамид**, #протионамид**	1. Отменить все препараты до устранения симптомов психоза; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра; 3. Начать лечение психоза по рекомендации врача-психиатра (с возможным продолжением на протяжении всего курса противотуберкулезной терапии); 4. Возобновить прием препаратов под тщательным наблюдением (по одному); при отсутствии альтернативы возможно возобновление

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		циclosерина** в сниженной дозе; 5. При сохранении/рецидиве психических нарушений отменить препарат.
Депрессия	#Циклосерин**, #теризидон**, изониазид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #Этионамид**, #протионамид**,	1. Провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня креатинина в крови; 2. Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра; 3. Групповая или индивидуальная психотерапия, антидепрессивная терапия; 4. Рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата – виновника депрессии; 5. При сохранении/нарастании симптомов депрессии, появлении суицидальных высказываний или попыток отменить препарат(-ы) – виновник(-и) депрессии
Гипотиреоз	Аминосалициловая кислота**, #этионамид**, #протионамид**	1. При повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при исследовании уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови назначить прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога; 2. Заместительная терапия до завершения приема препарата, вызвавшего гипотиреоз.

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Тошнота и рвота	#Этионамид**, #протионамид**, аминосалициловая кислота**, изониазид**, #этамбутол**, #пиразинамид**, бедаквилин**, #амоксциллин+ клавулановая кислота**, #деламанид**	1. Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в 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, при рвоте 6 раз в сутки и более, 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**,	1. Назначить противотуберкулезные препараты парентерально (при

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
	#левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, изониазид**, #этамбутол**, #пиразинамид**	наличии парентеральных форм); 2. Пероральный прием препаратов – после легкого перекуса, с разделением дозы на 2-3 приема или приемом на ночь; 3. Щадящая диета; 4. Снизить дозу соответствующего препарата; 5. При неэффективности всех мероприятий отменить препарат
Диарея	Аминосалициловая кислота**, #этионамид**, #протионамид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #амоксциллин+клавулановая кислота**, #линезолид**, карбапенемы	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. Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (<i>Clostridium difficile</i>) (по возможности); 5. При водянистой диарее чаще 4 раз в сутки – иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		(Clostridium difficile). Внеплановый контроль общего (клинического) анализа крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня креатинина в крови; 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**, #претоманид**	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 (препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей с учетом преобладания синдромов цитолиза или холестаза в соответствии с рекомендациями врача- гастроэнтеролога (гепатолога);

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		4. При тяжелом гепатите с иммуноаллергическим компонентом рассмотреть возможность назначения короткого курса глюкокортикоидов, применения эфферентных методов; 5. При развитии желтухи, симптомах нарушения функции печени – ведение пациента в условиях отделения интенсивной терапии, с выполнением алгоритмов ведения синдрома острой печеночной недостаточности; 6. После снижения уровня трансаминаз менее 2 N возобновить прием препаратов для лечения туберкулеза, 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	канамицин**, #амикацин**, #капреомицин**	1. Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), исследование уровня креатинина в моче (расчетные методы) и исследование уровня натрия в крови,

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование уровня креатинина в крови. Исключить причины повреждения почек, не связанные с назначением инъекционных препаратов; 2. Обеспечить адекватный питьевой режим, терапию электролитных нарушений; 3. Отменить инъекционный препарат. Рассмотреть его замену на препарат без нефротоксического действия, или возобновление терапии (с заменой аминогликозида на #капреомицин** при сохранении лекарственной чувствительности возбудителя) в интермиттирующем режиме (2-3 раза в неделю в дозе 12-15 мг/кг) после восстановления/стабилизации функции почек; 4. Скорректировать дозы остальных препаратов в соответствии с клиренсом креатинина; 5. При тяжелых нарушениях рассмотреть показания к гемодиализу
Нарушения состава электролитов	#Капреомицин**, канамицин**, #амикацин**, #деламанид**	1. Исследование уровня калия в крови;

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
(снижение уровня калия и магния)		2. При выявлении гипокалиемии исследование уровня общего магния в сыворотке крови и исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня креатинина в крови, выполнить мониторинг электрокардиографических данных (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 удлинении QTc приостановить прием препаратов с потенциальным влиянием на данный интервал (#левофлоксацина**, #моксифлоксацина**, бедаквилина** и других) до нормализации уровня электролитов и длительности QTc; 7. При тяжелых нарушениях (гипокалиемия менее 2,0 ммоль/л) немедленно отменить инъекционный препарат

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
Нарушение функции зрения	Этамбутол**, #линезолид**, #протионамид**, #этионамид**, изониазид**	1. Немедленно отменить этамбутол**, #линезолид** при любом снижении зрительной функции во время лечения; 2. Прием (осмотр, консультация врача-офтальмолога) первичный; 3. При подтверждении оптической нейропатии полностью исключить препарат
Артралгия	Пиразинамид**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, #бедаквилин**, аминосалициловая кислота**	1. Исследование уровня мочевой кислоты в крови и исследование уровня креатинина в крови; 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 #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**, исключить нагрузку на поврежденное сухожилие
Удлинение интервала QTc	#Бедаквилин**, #моксифлоксацин**,	1. Проверить и при необходимости скорректировать уровень

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
	#левофлоксацин**, #деламанид**	электролитов (К, Са, Mg), провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови; 2. Приостановить прием препаратов, удлиняющих интервал QTc (кроме препаратов для лечения туберкулеза); 3. #Моксифлоксацин** заменить на #левофлоксацин**; 4. Проводить мониторинг электрокардиографических данных контроль (ЭКГ) не реже 1 раза в неделю до нормализации интервала; 5. При удлинении интервала $QTc \geq 500$ мс, желудочковой аритмии, появлении синкопе на фоне удлинения QTc – немедленно отменить все препараты, удлиняющие интервал QT; тщательное мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ); после нормализации длительности интервала при необходимости рассмотреть возобновление #бедаквилина** под контролем мониторинг электрокардиографических данных (ЭКГ).
Миелосупрессия (лейкопения, анемия, тромбоцитопения и др.)	#Линезолид**, изониазид**	1. Исключить другие причины анемии, тромбоцитопении, нейтропении; 2. Возможно продолжение приема препарата в сниженной дозе при легких и

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		умеренных нарушениях (гемоглобин более 80 г/л, тромбоциты более $50 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии геморрагического синдрома), лейкоциты более $2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы более $1,0 \times 10^9/\text{л}$) при условии еженедельного контроля общего анализа крови; 3. Прекратить прием препарата при снижении гемоглобина менее 80 г/л, тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (или развитии геморрагического синдрома на фоне любого снижения тромбоцитов), лейкоцитов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$; 4. Коррекция цитопении; 5. При нормализации показателей можно возобновить прием #линезолида** в сниженной дозе (300 мг/сут) под контролем общего (клинического) анализа крови; 6. 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,

Неблагоприятная побочная реакция	Наиболее вероятный препарат	Рекомендуемая коррекция
		отслойкой эпидермиса, выраженный распространенный кожный зуд, эозинофилия крови $\geq 20\%$, 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 врача-аллерголога-иммунолога); 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
	сут	макс, мг/сут	
#Этамбутол** (до 13 лет) [84]	15-25 мг/кг	1000 мг	Внутрь
#пиразинамид** (до 3 лет) [84]	30-40 мг/кг	1500 мг	Внутрь
#протионамид** до 3 лет	15-20 мг/кг	1000 мг	Внутрь
#этионамид** до 3 лет	15-20 мг/кг	1000 мг	Внутрь
#Амикацин** [84, 83]	15-25 мг/кг	1000 мг	в/м
#Левифлоксацин** [84,]	15-20 мг/кг	750 мг	внутрь,
#Моксифлоксацин** [84]	10-15 мг/кг	400 мг	внутрь,
#Циклосерин** (до 3 лет) [84]	15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг	1000 мг	внутрь
#Теризидон** [84]	15-20 мг/кг/сут при весе от 7 до 30 кг, 10-15 мг/кг/сут при весе от 30 и более кг	750 мг	Внутрь
#Линезолид** [84]	15 мг/кг/сут при весе 1–15 кг, 10-12 мг/кг/сут при весе ≥ 15 кг	600 мг	внутрь,
#Амоксициллин+#клавулановая кислота** [84]	20-45 мг/кг (в пересчете на амоксициллин)	3000 мг	Внутрь

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)	Путь введения	Длительность применения
#Имипенем+[Циластатин]** [84] не используется у детей младше 15 лет	15 мг/кг	2000 мг	в/в
#Меропенем**[84]	20-40 мг/кг каждые 8 часов	3000 мг	в/в
#Деламанид** ¹ [84]	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	внутрь
#Клофазимин [84] Таб. 50 мг	2-5 мг/кг (при приёме 1 р/сут), при весе < 24 кг – 3 раза в неделю, при весе > 24 кг – ежедневно	100 мг	внутрь
#Бедаквилин** ² [84,139] Таб. 100 мг	Вес ≥3 кг <7 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 3 и более мес.); Вес ≥7 кг <10 кг – 30 мг в течение 2 нед.; затем 10 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 0 до 3 мес), 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 80 мг в течение 2 нед.; затем 40 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше), Вес ≥10 кг <16 кг – 60 мг в течение 2 нед.; затем 20 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст от 3 до 6 мес), 120 мг в течение 2 нед.; затем 60 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель (возраст 6 мес. и старше); Вес ≥16 кг <30	внутрь, 1 раз в сутки с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов	

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)	Путь введения	Длительность применения
	кг – 200 мг в течение 2 нед.; затем 100 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт) в течение 22 недель; Вес $\geq$ 30 кг – 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 р/нед. (пн, ср, пт)		
#Претоманид [84,139]	с 14 лет: 200 мг 1 р/день	внутри	6 мес.

**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 15-25 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 15-20 мг/кг/сут в течение 6 мес., 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 #амоксциллин+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 [13];*

#Клофазимин – назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии [84];

#Претоманид – назначается только в составе коротких 6-ти месячных режимов МЛУ и пре-ШЛУ ТБ [139, 140].

Таблица 10. Сроки санаторно-курортного лечения детей в зависимости формы туберкулеза, особенностей течения заболевания

Клиническая характеристика контингентов, форма и фаза туберкулезного процесса (группа диспансерного наблюдения)	Задачи санаторного лечения.	Сроки лечения (в мес.) Показатели эффективности лечения
Все формы туберкулеза органов дыхания, внелегочного туберкулеза без бактериовыделения (интенсивная фаза и/или фаза продолжения лечения) (I группа учета)	Противотуберкулезное лечение в комплексе с патогенетическими средствами, климатотерапией, лечебной физкультурой и физическими методами. Подготовка к оперативному вмешательству – при показаниях.	2-6 мес. Минимальные остаточные изменения, восстановление функции дыхания, ликвидация признаков активности туберкулеза, достижение клинического излечения
Состояние после хирургических вмешательств по поводу туберкулеза органов дыхания (I ГДН)	Продолжение лечения противотуберкулезными препаратами, патогенетическими средствами, климатотерапией, лечебной физкультурой и физическими методами.	2-6 мес. Восстановление функции дыхания, достижение клинического излечения.
Клинически излеченный туберкулез органов дыхания (большие остаточные изменения (III ГДН)	Оздоровительные мероприятия патогенетическими средствами, климатотерапией, лечебной физкультурой и физическими методами. Химиопрофилактика рецидива туберкулеза – по показаниям	1 - 2 мес. Восстановление функции дыхания.
Дети с измененной чувствительностью иммунологических проб к аллергенам туберкулезным (VI ГДН)	Превентивное противотуберкулезное лечение, климатотерапия, лечебная физкультура и физические методы.	1-4 мес. Предупреждение заболевания.
Здоровые дети из контакта с бактериовыделителями и больными активной формой туберкулеза, не выделяющими МБТ, а также из	Превентивное противотуберкулезное лечение (химиопрофилактика туберкулеза), климатотерапия,	1-4 мес. Предупреждение заболевания.

Клиническая характеристика контингентов, форма и фаза туберкулезного процесса (группа диспансерного наблюдения)	Задачи санаторного лечения.	Сроки лечения (в мес.) Показатели эффективности лечения
инфицированных туберкулезом хозяйств (IV ГДН).	лечебная физкультура и физические методы.	
Дети больные туберкулезом, вызванным заражением микобактериями вакцинного штамма БЦЖ с поражением костно-суставной системы (осложнениями после введения вакцины БЦЖ) (V ГДН) (V ГДН)	Общее и местное лечение противотуберкулезными препаратами, климатотерапия, лечебная физкультура и физические методы.	2 - 6 мес. Ликвидация осложнений.

Таблица 11. Проникновение противотуберкулёзных препаратов для лечения МЛУ ТБ в спинномозговую жидкость [84].

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания (дети)

Включает несколько этапов диагностического поиска.

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

Выявление туберкулеза у детей осуществляется профилактически⁹. С этой целью в России проводится ежегодный скрининг на туберкулез детского

населения методом иммунодиагностики и флюорографического (рентгенологического) обследования: до 7 лет включительно проводят внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий** (проба Манту с 2 ТЕ), с 8 до 14 лет включительно – внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)**, с 15 до 17 лет включительно – внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с АТР** или флюорографию (рентгенографию) легких. Могут учитываться результаты исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (IGRA-тесты) проведенные в сроки проведения профилактических осмотров.

По результатам профилактического осмотра к врачу-фтизиатру направляют лиц с подозрением на туберкулез:

- аномальные реакции на иммунодиагностические тесты (положительные и сомнительные реакции на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с АТР**, положительные или сомнительные результаты исследования уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови (IGRA-тесты), впервые положительные или усиливающиеся реакции на внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном с аллергенами бактерий** (пробу Манту с 2ТЕ);

- патологические изменения на флюорограмме (рентгенограмме) легких.

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

1.2. Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы.

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

С этой целью проводятся следующие методы исследования:

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

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

- *Тщательный сбор анамнеза:*

- динамика внутрикожных проб с туберкулезным аллергеном и исследований уровня интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови,
- сведения о вакцинации против туберкулеза,
- контакт с больными туберкулезом (длительность, периодичность),
- предыдущее лечение у врача-фтизиатра,

- сопутствующая патология с заключением соответствующих специалистов,
- длительное лечение какими-либо препаратами.
 - *Обследование окружения ребенка на туберкулез* является обязательным – всем членам семьи проводится флюорография легких.
 - *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 общетерапевтический);
- бактериологическая (этиологическая) диагностика (выявление возбудителя различными методами).

Лучевая диагностика

Всем детям с положительной реакцией на пробу с АТР** показана СКТ легких.

Дополнительные методы исследования (ДМИ) проводят по показаниям:

- УЗИ органов грудной полости
- УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и почек.
- УЗИ лимфатических узлов.

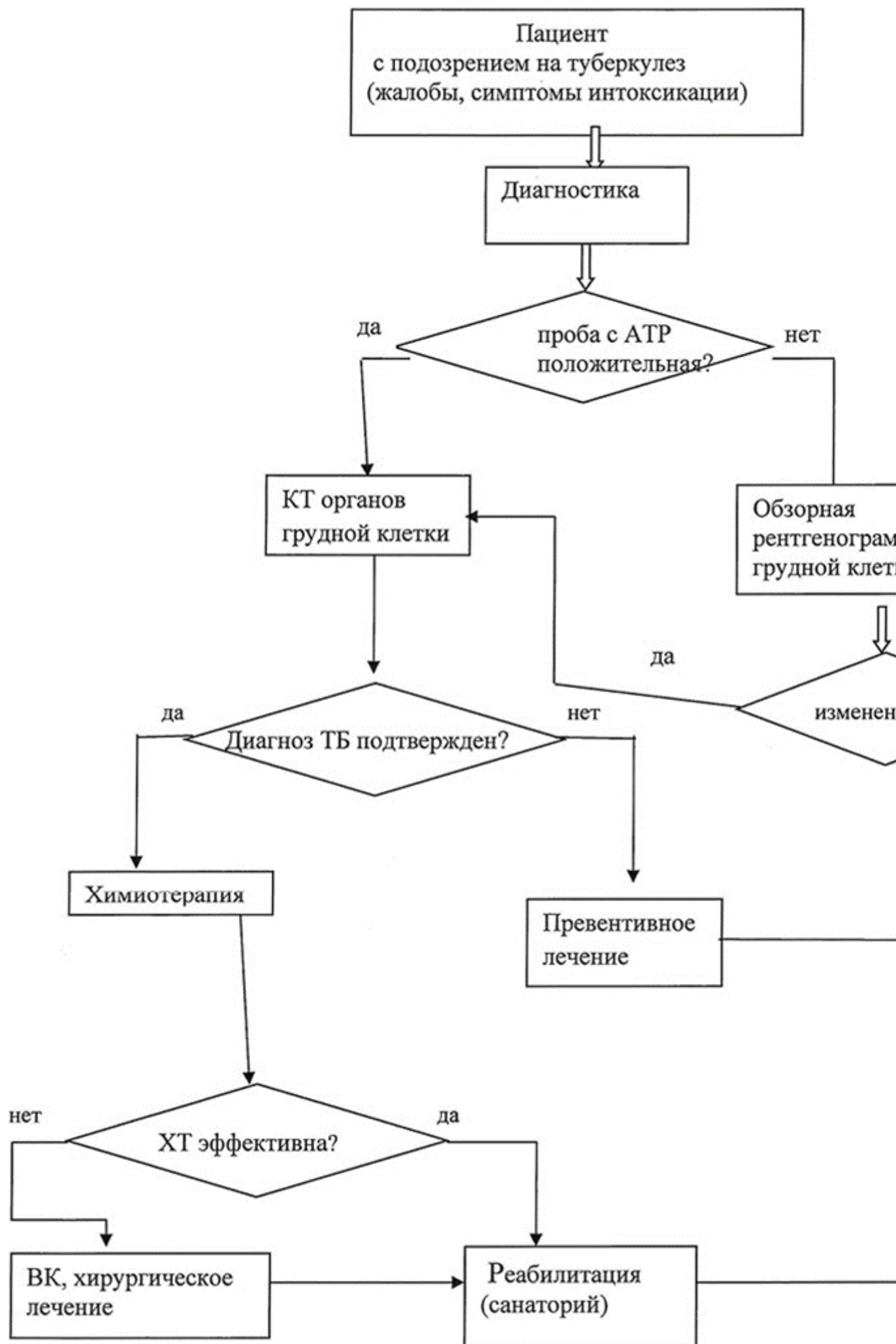
При выявлении каких-либо изменений при проведении ДМИ ребенка необходимо проконсультировать у специалистов по внелегочному туберкулезу.

Инвазивные методы обследования:

Трахеобронхоскопия проводится:

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

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



⁹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 апреля 2025 г. № 190 н "Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза"

Таблица 11. Лабораторный и инструментальный мониторинг лечения

Лекарственно чувствительный туберкулез		
Параметры	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Общий (клинический) анализ крови	1 р в месяц	1 р в 3 месяца
Общий (клинический) 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
Спиральная компьютерная томография легких/Компьютерная томография органов грудной полости	1 р в 2 месяца	1 р в 3 месяца
Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.) (или другого материала)	1 р в месяц	1 р в 3 месяца
Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) (или другого материала)	1 р в месяц	1 р в 3 месяца
Микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) к одному препарату включая резервные на жидких питательных средах	1 р в месяц	-
Микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) к противотуберкулезным	1 р в месяц	-

Лекарственно чувствительный туберкулез		
препаратам первого и второго ряда на плотных питательных средах		
Молекулярно-биологическое исследование мокроты на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) (или другого материала)	1 р в месяц	-
Регистрация электрокардиограммы	По показаниям	По показаниям
Дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания	По показаниям	По показаниям
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	По показаниям	По показаниям
Видеотрахеобронхоскопия	По показаниям	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1 р месяц (при лечении Е)	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра (врача-уролога, врача-оториноларинголога, врача-акушера-гинеколога, врача-хирурга, врача-гастроэнтеролога, врача-невролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-терапевта, врача-инфекциониста, клинического фармаколога, врача-невролога, медицинского психолога и др.) первичный	По показаниям	По показаниям
Лекарственно устойчивый туберкулез		
Параметры	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
Общий (клинический) анализ крови	1 р в месяц	1 р в 2 месяца

Лекарственно чувствительный туберкулез		
Общий (клинический) 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
Спиральная компьютерная томография легких/Компьютерная томография органов грудной полости	1 р в 2 месяца	1 р в 3 месяца
Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (<i>Mycobacterium</i> spp.) (или другого материала)	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) (или другого материала)	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) к одному препарату включая резервные на жидких питательных средах	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Микробиологическое (культуральное) исследование для определения чувствительности (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex) к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда на плотных питательных средах	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Молекулярно-биологическое исследование мокроты на микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) (или другого материала)	1 р в месяц	-

Лекарственно чувствительный туберкулез		
регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) (с расчетом интервала QT, QTc)	1 р в месяц	1 р в 2 месяца
Дистанционное наблюдение за функциональными показателями внешнего дыхания	По показаниям	По показаниям
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	По показаниям	По показаниям
Видеотрахеобронхоскопия	По показаниям	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1 р месяц (при лечении Е, Lzd)	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный, речевая аудиометрия	1 р в месяц (при лечении инъекционными препаратами)	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра (врача-уролога, врача-оториноларинголога, врача-акушера-гинеколога, врача-хирурга, врача-гастроэнтеролога, врача-невролога, врача-эндокринолога, врача-кардиолога, врача-терапевта, врача-инфекциониста, клинического фармаколога, врача-невролога, медицинского психолога и др.) первичный	По показаниям	По показаниям

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 в стандартном разведении** (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

Содержание

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