

Одобен  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 10 июня 2022 года  
Протокол №162

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

#### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

##### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
A15	Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически
A16	Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически
A19	Милиарный туберкулез

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г./2022 г.).

##### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

2ТЕ	–	2 туберкулиновые единицы
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
аМБП	–	активный мониторинг безопасности лекарственных средств
АТР	–	аллерген туберкулезный рекомбинантный
БАС	–	бронхоальвеолярный смыв
ВГЛУ	–	внутригрудные лимфатические узлы
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГДУ	–	Группа диспансерного учета
ДУ	–	Диспансерный учет
ИР	–	индивидуальный режим
КазНМУ	–	Казахский национальный медицинский университет
КРЛ	–	Краткосрочный режим лечения
КТ	–	Компьютерная томография
КУБ	–	кислотоустойчивые бактерии
ЛУ	–	Лекарственная устойчивость
МБТ	–	микобактерии туберкулеза
МГМ	–	молекулярно-генетический метод
МКБ	–	международная классификация болезней

МЛУ	–	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
ННЛ	–	непосредственно наблюдаемое лечение
ОАК	–	Общий анализ крови
ОГК	–	Органы грудной клетки
ОРВИ	–	острая респираторная вирусная инфекция
ПАСК	–	Парааминосалициловая кислота
ПВБ	–	проводные воды бронхов
ПВЖ	–	проводные воды желудка
ПТК	–	первичный туберкулезный комплекс
ПТП	–	противотуберкулезные лекарственные средства
ПХВ	–	Право ведения хозяйством
РГП	–	Республиканское Государственное Предприятие
РКИ	–	список значений слова или словосочетания со ссылками на соответствующие статьи
РУ	–	Рифампицин устойчивый
РУ/ R+		Рифампицин устойчивый
СКВ	–	системная красная волчанка
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
ТБ	–	туберкулез
ТТГ	–	Тиреотропный гормон
УД	–	уровень доказательности
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФБС	–	фибробронхоскопия
ФВД	–	функция внешнего дыхания
ФГДС	–	фиброгастродуоденоскопия
ЦВКК	–	центральная врачебно-консультативная комиссия
ШЛУ	–	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

**1.4 Пользователи протокола:** фтизиатры (детские), педиатры, врачи общей практики, инфекционисты (детские), гастроэнтерологи (детские), ревматологи (детские), онкологи, гематологи, дерматовенерологи (детские), аллергологи и иммунологи (детские).

**1.5 Категория пациентов:** дети, подростки.

**1.6 Шкала уровня доказательности [19]:**

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском

	систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**1.7 Определение [4]:** Туберкулез органов дыхания с лекарственной устойчивостью – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к одному и более ПТП.

### **1.8 Классификация [1,2,4,7].**

#### **По клиническим формам:**

- первичный туберкулезный комплекс;
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов;
- диссеминированный туберкулез легких;
- очаговый туберкулез легких;
- инфильтративный туберкулез легких;
- казеозная пневмония;
- туберкулома легких;
- кавернозный туберкулез;
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких;
- туберкулезный плеврит (в т.ч эмпиема плевры);
- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей и др. (носа, полости рта, глотки).

#### **По локализации:**

- по долям легкого;
- по сегментам.

#### **По фазе процесса:**

- инфильтрация;
- распад;
- обсеменение (характеризуют тенденции к прогрессированию процесса);
- рассасывания;
- уплотнение, рубцевание, обызвествление (отражают затихание активного туберкулеза).

#### **Наличие бактериовыделения:**

- с бактериовыделением (МБТ+);
- без бактериовыделения (МБТ-).

#### **Наличие осложнений:**

- кровохарканье и легочное кровотечение;

- спонтанный пневмоторакс;
- нарушение бронхиальной проходимости (ателектаз, гиповентиляция, гипервентиляция);
- туберкулез бронхов, бронхолегочные поражения;
- легочно-сердечная и дыхательная недостаточность.

#### **Типы случаев регистрации:**

- новый случай;
- рецидив;
- неудача лечения;
- лечение после перерыва;
- переведен;
- другие («рецидив МБТ–», «неудача МБТ–»);
- переведен на лечение лекарственно – устойчивого туберкулеза.

## **2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1,2,4-7].**

### **Диагностические критерии**

#### **Жалобы:**

- кашель более 2-х недель (сухой/влажный);
- мокрота-слизистая, слизисто-гнойная/гнойная с примесью крови (без крови), с запахом (без запаха);
- кровохарканье;
- одышка при физической нагрузке или в покое;
- боль в грудной клетке (локализация, характер, длительность);
- повышение температуры тела (вечером или в ночное время);
- потливость;
- потеря веса;
- снижение аппетита;
- адинамия, апатия;
- эмоциональная лабильность;
- общая слабость (особенно выраженная в утренние часы);
- быстрая утомляемость.

#### **Анамнез:**

- контакт с пациентов туберкулезом;
- инфицирование МБТ, проведенное химиопрофилактическое лечение;
- дополнительные факторы риска заболевания туберкулезом (поликлинические группы высокого «риска»).

### **Физикальное обследование.**

#### **осмотр:**

- дефицит массы тела;
- бледность (цианоз, периорбитальный цианоз, акроцианоз);
- параспецифические реакции (фликтенулезный кератоконъюнктивит, узловатая эритема, отиты, блефарит, псевдоревматизм Понсе );
- деформация грудной клетки в виде уплощения/выбухания;

- участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания;
- отставание грудной клетки на стороне поражения;
- учащение дыхания;
- выраженная венозная сеть на грудной клетке.

**пальпация:**

- микрополиадения (увеличение периферических лимфатических узлов в 4 и более группах до II-III размера);
- нарушение эластичности, сухость/потливость кожи;
- снижение тургора тканей;
- ослабление или отсутствие голосового дрожания;
- периферические отеки, пастозность крайне редко.

**перкуссия:**

- притупление или тупость перкуторного звука в зоне поражения, тимпанит (при осложнениях – плеврит определяются зоны притупления в виде треугольника (Раухфуса, Гарланда, линии Дамуазо);
- возможен ясный легочный звук при ограниченных процессах.

**аускультация:**

- ослабленное дыхание на стороне поражения;
- влажные разнокалиберные хрипы, реже сухие;
- шум трения плевры (при плевритах);
- амфорическое дыхание;
- возможно отсутствие патологических аускультативных данных (при ограниченных процессах).

**Лабораторные исследования:**

- общий анализ крови (развернутый) – норма/анемия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ мм/час, лимфопения, моноцитоз, умеренный нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево;
- общий анализ мочи – норма/нев्यраженные изменения (небольшая протеинурия, единичные лейкоциты и эритроциты в поле зрения);
- биохимический анализ крови – норма/изменения в виде повышения тимоловой пробы, гипопроteinемия;
- бактериоскопия на КУБ патологического материала (мокрота, индуцированная мокрота, промывные воды желудка, БАС и др.), результат: КУБ (–) – не обнаружены или КУБ (+) - обнаруживаются (количественное определение КУБ, +, ++,+++);
- исследование мокроты молекулярно-генетическим методом G-Хpert МТВ/Rif, результат: ТБ(+), R+;
- исследование мокроты молекулярно-генетическим методом LPA при ТБ (+) определение чувствительности к HR, результаты: HR – устойчивый, R— устойчивый, определяется чувствительность к фторхинолонам (FQ) (моксифлоксацин, левофлоксацин) и аминогликозидам (AG) (амикацин, капреомицин, канамицин);
- бактериологическое исследование мокроты на МБТ методом MGIT, результат: отрицательный или положительный (корд-фактор), при

положительном результате определение лекарственной чувствительности к лекарственным средствам первого (HRZE) и второго ряда (Lfx, Mfx(0,25 и 1,0)), к новым – бедаквилин (Bdg) и перепрофилированным лекарственным средствам – линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz);

- бактериологическое исследование мокроты на МБТ методом Левенштейна-Йенсена, результат: отрицательный (роста культуры – нет), положительный (рост культуры МБТ) – количественное определение колоний, +, ++, +++, определение лекарственной чувствительности методом MGIT к ПТП первого и второго ряда, новым и перепрофилированным лекарственным средствам;
- бактериологическое исследование биологического материала на Candida – при росте грибов определение чувствительности к антимикотическим лекарственным средствам;
- бактериологическое исследование патологического материала (мокрота, индуцированная мокрота, БАС и др.) на неспецифическую микрофлору, при росте патогенной микрофлоры - определение чувствительности к антибиотикам;
- исследование плевральной жидкости – макроскопически серозная жидкость (МБ геморрагический, гнойный), прозрачная, желтого цвета – различного оттенка, относительная плотность – 1,015 и выше, реакция Ривальта – положительная – экссудат, цитоз – лимфоцитарный (90% и более), белок повышен – 30 г/л и более;
- иммунологические пробы: туберкулиновая проба с 2ТЕ, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – положительная (нормергическая, положительная) реакция, крайне редко – отрицательная анергия; по показаниям – гамма интерфероновые тесты (IGRA) – положительные, крайне редко – отрицательная;
- гистологическое исследование биопсионного материала – обнаружение эпителиоидных гранулем с гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова-Лангханса, лимфоидной инфильтрацией и казеозным некрозом.

### **Инструментальные исследования:**

- обзорная рентгенография органов грудной клетки (одна/две проекции) + томография органов грудной клетки – в легочной ткани одно/двухсторонние изменения специфического характера, занимающие сегмент, долю, легкие (инфильтрация, очаги, фокусные затенения, распад легочной ткани), возможны осложнения (жидкость в плевральной полости, ателектаз, спонтанный пневмоторакс), в корнях легких – увеличенные внутригрудные лимфатические узлы;
- МСКТ органов грудной клетки – в легочной ткани изменения специфического характера, занимающие сегмент, долю, легкие (инфильтрация, очаги, фокусные затенения, распад легочной ткани), возможны осложнения (жидкость в плевральной полости, ателектаз, спонтанный пневмоторакс), в корнях легких – увеличенные внутригрудные лимфатические узлы (см таблица - 1);
- ФБС – определяются воспалительные изменения в бронхах, нарушение бронхиальной проходимости, язвы, бронходулярные свищи, стеноз; взятие

БАС для исследования на МБТ методом микроскопии, МГМ и бактериологическими методами; лечебные ФБС пациентов с воспалительными изменениями в бронхах;

- УЗИ плевры и плевральной полости – наличие жидкости (свободная, осумкованная) в плевральной полости, определение ее объема, фибриновые нити, плевральные наслоения;
- диагностическая торакоскопия – на поверхности висцеральной и париетальной плевры определяются просовидные белесоватые высыпания на фоне отека и гиперемии, возможны спайки;
- спирография – выявляется снижение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу различной степени.

### Характерные рентгенологические признаки туберкулеза органов дыхания

Клинические формы	Рентгенологические признаки
первичный туберкулезный комплекс (осложненный)	<p>В легочной ткани определяются три компонента первичного комплекса:</p> <p>участок затенения (напоминающий пневмонию) – первичный аффект, неомогенного характера, с размытыми контурами;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лимфангит;</li> <li>• лимфаденит (симптом биполярности);</li> <li>• изменение формы корня легкого;</li> <li>• контуры: выровненный или выпуклый, (норма – в виде запятой) наружные контуры – размытые;</li> <li>• корень легкого: одностороннее/двустороннее расширение верхнего средостения, асимметрия, увеличение в ширину или в длину, перифокальная реакция;</li> <li>• проекция стволового бронха (при правосторонней локализации) завуалирована или совсем не определяется.</li> </ul>
туберкулез внутригрудных лимфоузлов	<p>Изменение формы корня легкого:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• контуры: выровненный или выпуклый, (норма – в виде запятой) наружные контуры – размытые;</li> <li>• корень легкого: одностороннее/двухстороннее расширение корней легких, верхнего средостения, асимметрия, увеличение в ширину или в длину, перифокальная реакция;</li> <li>• проекция стволового бронха (при правосторонней локализации) завуалирована или совсем не определяется;</li> <li>• легочный рисунок: усиление в прикорневой зоне за счет увеличенных лимфатических узлов.</li> </ul>
Очаговый	<p>затенение в диаметре не более 10 мм, выявляется группа очаговых теней малой интенсивности с нечеткими контурами в пределах 1-2 сегментов. Размер теней преимущественно средние и крупные - от 4 до - 10мм.</p>

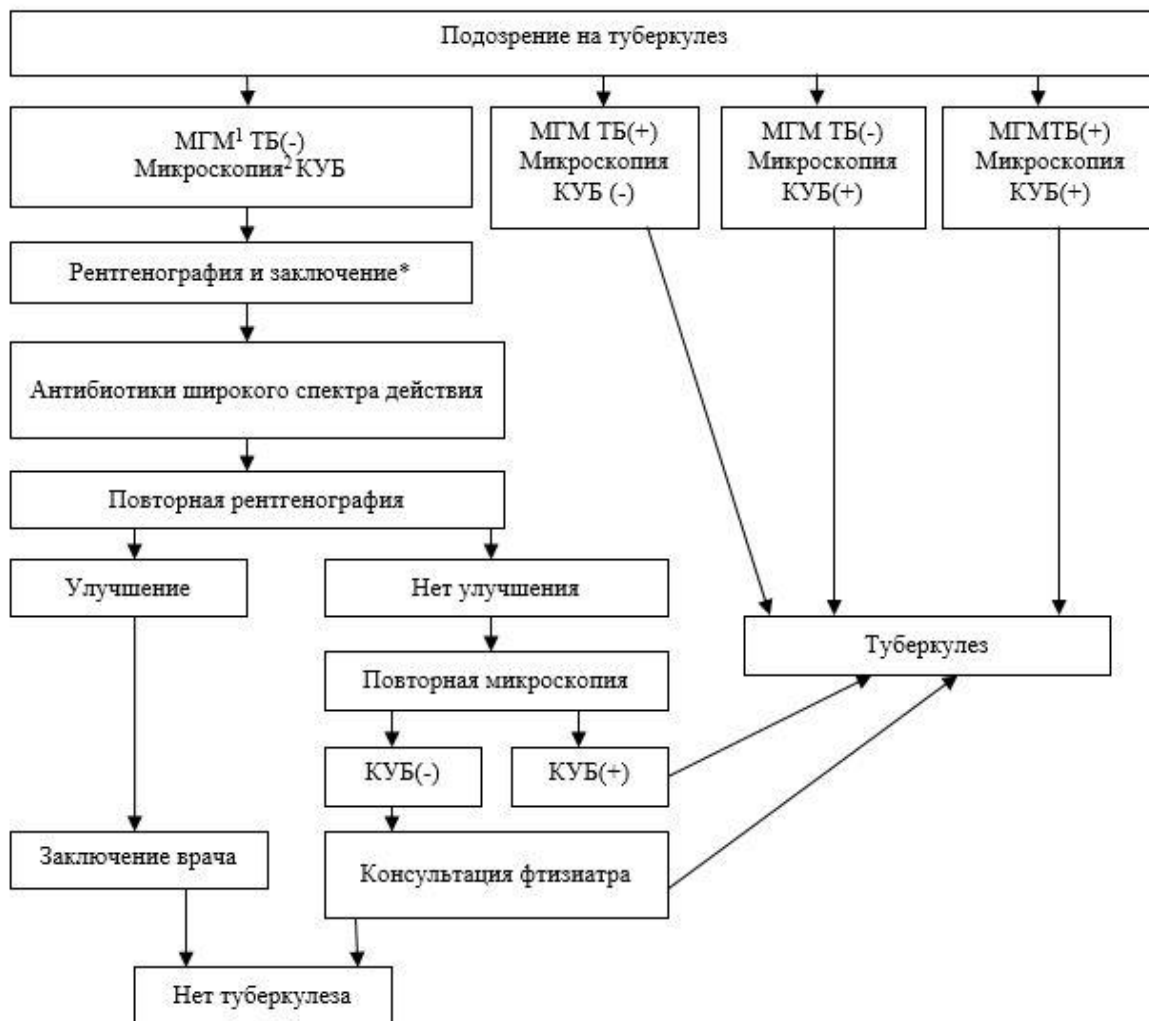
инfiltrативный туберкулез	инfiltrативное затемнение неоднородной очаговой структуры без четких границ (часто с участками деструкции), очагов засева, реакция плевры.
туберкулема легкого	выявляется тень округлой, овальной формы, с резкими и слегка неровными контурами. Тень интенсивная, иногда в ней выделяются более светлые участки распада полукруглой формы или более плотные включения – отложения извести. В легочной ткани вокруг туберкулемы или на расстоянии от нее могут быть видны тени туберкулезных очагов и посттуберкулезных рубцов. При активном процессе присутствует отводящая «дорожка» к корню легкого. Органы средостения смещены в сторону поражения, межреберные промежутки сужены.
кавернозный туберкулез	наличие кольцевидной тени в легочном поле. При свежем кавернозном туберкулезе склеротические явления обычно незначительные, но в дальнейшем наступает сморщивание пораженных отделов, которые пронизаны грубыми тяжами и содержат многочисленные туберкулезные очаги: процесс переходит в фазу цирроза.
фиброзно-кавернозный туберкулез	обнаруживают одну или несколько кольцевидных теней, фиброзное уменьшение пораженных отделов легкого, полиморфные очаговые тени бронхогенного обсеменения. Очертания внутреннего контура стенки каверны резкие, наружный контур на фоне уплотненной легочной ткани менее четкий. Иногда в просвете каверны определяют секвестр или уровень жидкости. Характерны очаги засева. Пораженный участок уменьшен в объеме, органы средостения на уровне смещены в сторону поражения, соседние участки легкого вздуты, корень на стороне подтянут кверху (Симптом «плакучей ивы»).
цирротически й туберкулез	пораженная часть легкого, чаще всего верхняя доля, резко уменьшена, склерозирована. Ее тень на снимках неоднородна из-за сочетания участков склероза, деформированных туберкулезных каверн, плотных очагов, отдельных вздутий легочной ткани. Органы средостения смещены в сторону поражения, межреберные промежутки сужены, имеются плевральные наслоения, соседние отделы легких вздуты. (Симптом «плакучей ивы»).
плеврит	интенсивное гомогенное затемнение с косой верхней границей, идущей книзу и кнутри, средостение смещается в здоровую сторону. При выпотах небольшого объема затемнение может занимать лишь реберно-диафрагмальный синус, при этом отмечается высокое расположение купола диафрагмы.

**Показания для консультации специалистов:**



- консультация невропатолога – при появлении неврологической симптоматики на фоне приема ПТП;
- консультация гастроэнтеролога – при патологии желудочно-кишечного тракта на фоне приема ПТП;
- консультация офтальмолога – с целью определения нарушения зрения и коррекции на фоне приема ПТП;
- консультация эндокринолога – при наличии эндокринной патологии состояния на фоне приема ПТП;
- консультация инфекциониста – при выявлении инфекционных заболеваний и развития токсического гепатита на фоне приема ПТП;
- консультация кардиолога – при патологии сердечно-сосудистой системы на фоне приема ПТП;
- консультация стоматолога – для санации очагов хронической инфекции;
- консультация психиатра – при изменении психического и поведенческого состояния на фоне приема ПТП;
- консультация психолога/психотерапевта – с целью психологической поддержки ребенка и родителей/официальных лиц;
- консультация дерматолога – при изменениях кожных покровов на фоне приема ПТП;
- консультация гинеколога – при нарушении менструального цикла;
- консультация диетолога – с целью коррекции питания у детей раннего возраста.

## 2.1 Диагностический алгоритм (схема) [1]:



1. МГМ – проводится с 1 порции патологического материала.

2. Микроскопическое исследование мокроты проводится из 2 образцов.

При отсутствии бактериологического или гистологического подтверждения окончательное решение принимается ЦВКК с учетом характера рентгенологических изменений в легких, наличия отягощающих факторов и рода деятельности лица с патологическими изменениями в легких.

## 2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [2-5].

### Дифференциальная диагностика ПТК

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Пневмония внебольничная (затяжное течение)	1. На обзорной рентгенограмме ОГК - изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени). 2. Затяжное течение пневмонии. 3. Грудные жалобы - кашель, боли в груди, повышение температуры, кровохаркание.	1. ОАК. 2. Обзорная рентгенограмма. 3. ОГК в одной или 2 х проекциях. 4. Томограммы легких. 5. КТ ОГК – по показаниям. 6. АТР.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Положительная рентгенологическая динамика после проведения неспецифической терапии.</li> <li>• В ОАК – лейкоцитоз.</li> <li>• Наличие физикальных данных.</li> </ul>
Пневмоцистная пневмония	1. На обзорной рентгенограмме ОГК - изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени). 2. Затяжное течение пневмонии. 3. Грудные жалобы - кашель, боли в груди, повышение температуры, кровохаркание.	1. ОАК; 2. Обзорная рентгенограмма ОГК в одной или 2 х проекциях; 3. Томограммы легких; 4. КТ ОГК – по показаниям; 5. АТР; 6. Анализ мокроты на пневмоцисты.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ;</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ;</li> <li>• Отрицательный результат АТР;</li> <li>• Положительный анализ на пневмоцисты;</li> <li>• Положительная рентгенологическая динамика после проведения неспецифической терапии. В ОАК – лейкоцитоз.</li> </ul>

### Дифференциальная диагностика при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Гиперплазия	Рентгенологически -	1. ОАК.	• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ,

тимуса (тимомегалия), тимомы	увеличение внутригрудных лимфатических узлов – у детей грудного и раннего возраста	2. Обзорная рентгенограмма ОГК в 2 х проекциях. 3. КТ ОГК – по показаниям. 4. АТР.	медицинских и социальных факторов риска ТБ. • Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ. • Отрицательный результат АТР. • На Рн-грамме ОГК в боковой проекции и КТ - локализация в верхнем и среднем отделах средостения. • Наличие рентгено-функциональных симптомов – толчкообразное смещение при глотании и кашле, информативна пневмомедиастинография.
Неспецифические денопатии	Рентгенологически - увеличение ВГЛУ выраженное увеличение ВГЛУ	1. ОАК. 2. Диагностический алгоритм. 3. Обзорная рентгенография ОГК в одной или 2 х проекциях до и после неспецифической терапии. 4. КТ ОГК – по показаниям. 5. АТР.	• Отсутствие контакта с пациентами ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ. • Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ. • Отрицательный результат АТР. • Недавно перенесенные неспецифические заболевания, корь, коклюш, острая пневмония. • В анамнезе частые ОРВИ, положительная динамика после проведенной неспецифической терапии в виде рассасывания ВГЛУ.
Дермоидные кисты и тератомы	Рентгенологически-опухолевидные образования округлые образования	1.КТ ОГК с контрастированием. 2. АТР.	• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ. Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ. • Отрицательный результат АТР. • Рентгенологически - локализация патологического процесса в переднем средостении, кисты преимущественно больших размеров, с четким контуром, плотные. • Могут быть включения костной ткани (зубы, фаланги и др.). • Гистологически - дисэмбриональное опухолевидное и кистозное новообразование, состоящее из разного типа тканей (сальных масс, волос, костей, зубов, потовых желез и др.).

			<p>Макроскопически имеет вид плотной опухоли или кисты с четкой капсулой.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Положительная проба Квейма-Никерсона (со специфическим антигеном).</li> <li>• Гипрекальциемия.</li> <li>• Гиперкальциурия, гипергаммаглобулинемия.</li> <li>• Цитологически - в жидкости бронхоальвеолярного лаважа преобладают лимфоциты над нейтрофилами (соотношение Т-лимфоцитов к В-лимфоцитам – 18:1).</li> </ul>
Неврогенные образования, невриномы	Рентгенологически – увеличенные ВГЛУ.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. КТ ОГК – с контрастированием.</li> <li>2. АТР.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие ТБ контакта.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• На рентгенограммах – локализация увеличенных лимфатических узлов в заднем средостении.</li> </ul>
Лимфогранулематоз	Рентгенологически - увеличенные ВГЛУ, клинически – увеличение периферических лимфатических узлов.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. КТ ОГК - с контрастированием.</li> <li>2. АТР.</li> <li>3. Биопсия л/узла с гистологическим исследованием.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие ТБ контакта.</li> <li>• Волнообразный тип лихорадки, боли в груди и конечностях, зуд кожи, поражение кожи в виде крапивницы, очаговой пигментации, папул, узлов.</li> <li>• Периферическая лимфоаденопатия значительных размеров, деревянной плотности, не спаяны с окружающими тканями без гнойного расплавления (симптом «картошка в мешке»), повышение температуры тела сопровождается ростом лимфатического узла, анемия, лейкоцитоз, прогрессирующая лимфопения, эозинофилия.</li> <li>• Преимущественное увеличение паратрахеальных и трахеобронхиальных ВГЛУ по опухолевому типу, значительных размеров, симметричное, с четкими полициклическими очертаниями, «симптом трубы» (трубоподобная конфигурация средостения).</li> <li>• Гистология биоптата – полиморфный клеточный состав (нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, ретикулоциты, эозинофилы) с наличием</li> </ul>

			клеток Березовского- Штернберга.
Саркома	Рентгенологически-увеличенные ВГЛУ, клинически – увеличение периферических лимфатических узлов.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КТ ОГК (с контрастированием)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие ТБ контакта.</li> <li>• Отрицательные.</li> <li>• Результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Быстрый рост опухоли на фоне прогрессирующего ухудшения состояния.</li> <li>• Рентгенологически симметричное значительное увеличение всех групп ВГЛУ (аденомегалия), быстрый рост, легочные изменения, быстрое метастазирование в костную систему.</li> <li>• Плевриты с быстрым накоплением жидкости.</li> </ul>
Лимфолейкоз	Рентгенологически-увеличенные ВГЛУ, клинически – увеличение периферических лимфатических узлов.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• КТ ОГК - с контрастированием.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• В крови резкое увеличение лимфоцитов, наличие юных, патологических форм, бластных клеток; имеет значение результат стеральной пункции.</li> <li>• Периферические лимфоузлы значительно увеличены, тестоватой консистенции, не спаяны с окружающими тканями.</li> <li>• Рентгенологически увеличены все группы ВГЛУ по опухолевидному типу, симметричные конгломераты с четкими полициклическими контурами.</li> </ul>

### Дифференциальная диагностика инфильтративного туберкулеза легких

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Пневмония внебольничная (затяжное течение)	1. На обзорной рентгенограмме ОГК - изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени),	1. ОАК. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК – по показаниям). 3. АТР.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> </ul>

	<p>сегментарные, долевыe, симптомы нарушение бронхиальной проходимости.</p> <p>2. Затяжное течение пневмонии.</p> <p>3. Грудные жалобы - кашель, боли в груди, повышение температуры, кровохаркание.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Положительная рентгенологическая динамика после проведения неспецифической терапии.</li> <li>• В ОАК – лейкоцитоз.</li> <li>• Наличие влажных хрипов.</li> </ul>
Эозинофильный инфильтрат	<p>На обзорной рентгенограмме ОГК - изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Отягощенный аллергологический анамнез.</li> <li>• Положительная рентгенологическая динамика после лечения антигистаминными лекарственными средствами.</li> </ul>
Периферический рак	<p>На обзорной рентгенограмме ОГК - изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК – по показаниям).</li> <li>3. АТР.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Онкомаркеры положительные.</li> <li>• Гистологически- крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток).</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рентгенологически – характерна нечеткость, размытость контуров тени. Образование вокруг узла своеобразной лучистости.</li> <li>• При фибробронхоскопии - наличие опухоли в просвете бронха полностью или частично обтурирующий просвет бронха.</li> </ul>
--	--	--	--

### Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Аллергический альвеолит	Рентгенологически – мелкоочаговые тени по всем легочным полям	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Контакт с органической пылью.</li> <li>• ОАК – эозинофилия.</li> <li>• Быстрая динамика рентгенологической картины после лечения антигистаминными лекарственными средствами.</li> </ul>
Карциноматоз	Рентгенологически – мелкоочаговые тени по всем легочным полям	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР.</li> <li>4. ФБС диагностическая с внутрилегочной биопсией.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ,</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> </ul>



Саркоидоз	Рентгенологически – мелкоочаговые тени по всем легочным полям	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР.</li> <li>4. ФБС.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• ФБС – косвенные признаки увеличения бифуркационных лимфоузлов (уплощение картины бифуркации трахеи, сглаженность обоих ее скатов, выбухание медиальных стенок главных бронхов).</li> <li>• I и II стадия — расширение сосудов слизистой оболочки в области устьев долевых бронхов.</li> <li>• III стадия — на фоне деформирующего, чаще атрофического, бронхита обнаруживаются саркоидные поражения бронхов в виде бугорков, бляшек, кондиллом, бородавчатых разрастаний.</li> <li>• Гистологически – эпителиоидная гранулема без творожистого некроза и перифокального воспаления.</li> </ul>
-----------	---	---	--

### Дифференциальная диагностика очагового туберкулеза легких

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Пневмония внебольничная (затяжное течение)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• На обзорной рентгенограмме ОГК изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени).</li> <li>• Затяжное течение пневмонии.</li> <li>• Грудные жалобы – кашель, боли в груди, повышение температуры,</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Положительная рентгенологическая динамика после проведения неспецифической терапии.</li> <li>• В ОАК лейкоцитоз.</li> </ul>

	кровохаркание.		
Доброкачественные опухоли	<ul style="list-style-type: none"> <li>На обзорной рентгенограмме ОГК/КТ ОГК - изменения в легочной ткани (очаговые, инфильтративные тени).</li> <li>Затяжное течение пневмонии.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>ОАК.</li> <li>Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>АТР.</li> <li>ФБС диагностическая с внелегочной биопсией.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>Отрицательный результат АТР.</li> <li>Рентгенологически четкие контуры.</li> <li>Гистологически - пучки коллагеновых волокон, между которыми залегают соединительнотканые клетки – фиброциты и фибробласты, иногда имеют в своем составе и другие виды тканей – жировую, эпителиальную, костную, хрящевую, кровеносные и лимфатические сосуды.</li> </ul>

### Дифференциальная диагностика туберкуломы легких

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Периферический рак	Рентгенологически – округлое образование	<ol style="list-style-type: none"> <li>ОАК</li> <li>Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>АТР.</li> <li>Диагностическая ФБС.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>Отрицательный результат АТР.</li> <li>Гистологически - клетки злокачественной опухоли</li> <li>Главные диагностические критерии – местоположение и распространение новообразования, формируется из плащевой прослойки, локализуется под плеврой, прорастает в ребра и грудной отдел позвоночника.</li> <li>На томограммах узел имеет характерные отличия – широкую ножку, четкий овальный контур</li> </ul>

			<p>с бугристой поверхностью и выраженную «лучистость».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинически осиплость голоса и кашель (при сдавливании гортанного нерва), боли и слабость в плече и руке (при вовлечении в процесс плечевого нервного сплетения), цианоз (синюшность) и отечность лица, набухание вен в верхней части тела (при затрагивании нижней полой вены).</li> </ul>
Доброкачественные опухоли	Рентгенологически округлое образование	–	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Рентгенологически четкие контуры.</li> <li>• Гистологически - пучки коллагеновых волокон, между которыми залегают соединительнотканые клетки – фиброциты и фибробласты, иногда имеют в своем составе и другие виды тканей – жировую, эпителиальную, костную, хрящевую, кровеносные и лимфатические сосуды.</li> </ul>
Аспергиллома	Рентгенологически округлое образование	–	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ОАК.</li> <li>2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК).</li> <li>3. АТР.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• При рентгенографии и КТ-исследовании - «симптомом ореола» (перифокальным отёком и геморрагическим пропитыванием) вокруг округлого или треугольного фокуса уплотнения, в дальнейшем с формированием «симптома серпа» (отражающего некроз в толще воспалительного очага).</li> <li>• При микроскопии аспергиллы выявляются посредством окраски материала серебром, (по Гомори-Гроккоту).</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"><li>• Гифы аспергилл имеют дихотомическое ветвление, преимущественно под острым (около 45°) углом.</li></ul>
--	--	--	--

**Дифференциальная диагностика плевральных выпотов:**

Показатель	Транссудат	Экссудат
плотность	менее 1,015	более 1,018
белок	менее 20,0 г/л	30,0 г/л и более
белок в/с	менее 0,5	более 0,5
ЛДГ выпота	менее 1,6 ммоль/лхч	более 1,6 ммоль/лхч
ЛДГ в/с	менее 0,6	более 0,6
холестерол в/с	менее 0,3	более 0,3
холестераза в/с	менее 0,6	более 0,6
проба Ривальта	отрицательная	положительная

**Примечание:** в/с - соотношение показателей выпот/сыворотка.

**Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита:**

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Плевропневмония	Рентгенологически-наличие жидкости в плевральной полости	1. ОАК. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК). 3. АТР. 4. УЗИ плевральной полости. 5. Диагностическая торакотомия/торакоскопия.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР..</li> <li>• Положительная рентгенологическая динамика после проведения неспецифической терапии в виде рассасывания инфильтрации и жидкости в плевральной полости.</li> </ul>
Плеврит при СКВ	Рентгенологически-наличие жидкости в плевральной полости	1. ОАК. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК). 3. АТР. 4. Диагностическая ФБС.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> <li>• Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ.</li> <li>• Отрицательный результат АТР.</li> <li>• Клинически - боли в мышцах, суставах, в груди, одышка, слабость.</li> <li>• Определяются LE – клетки,</li> <li>• Определение антинуклеарных антител методом АНА, анти-дсДНК, С3-С4 компоненты комплемента.</li> </ul>
Ревматический полисерозит	Рентгенологически-наличие жидкости в плевральной полости	1. ОАК 2. Обзорная рентгенограмма	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие контакта с пациентами с ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ.</li> </ul>

		ОГК (КТ ОГК) – 3. АТР. 4. Диагностическая ФБС.	Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ. • Отрицательный результат АТР. • Положительный СРБ, ревмопробы. • В ОАК нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ и концентрации СРВ после исчезновения клинических признаков. • Повышение титров антистрептококковых АТ в титре. • При бактериологическом исследовании мазка из зева обнаруживают β-гемолитический стрептококк группы А.
Плеврит при опухоли	Рентгенологически-наличие жидкости в плевральной полости	1. ОАК. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК (КТ ОГК). 3. АТР. 4. Диагностическая ФБС.	• Отсутствие контакта с пациентами ТБ, медицинских и социальных факторов риска ТБ. • Отрицательные результаты исследования биологического материала на КУБ, МГМ. • Отрицательный результат АТР. • УЗИ вращание злокачественной опухоли в структуры стенки, масштабного затемнения лёгочной ткани и уплотнение плеврального выпота.

Диагноз ТБ с ЛУ устанавливается на основании положительных результатах микроскопического исследования мазка мокроты и отрицательных результатах - рентгенологически определяемых изменений, соответствующие активному туберкулезу легких и лабораторно подтвержденной ЛУ.

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ[1,2,4,5,8,10]:

#### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим: I, II;
- Диета – стол №11. Питание пациентов, получающих лечение в связи с ЛУ ТБ в длительном режиме, осуществляется 5 раз в сутки с калорийностью не менее 6 тыс. ккал.

#### 3.2 Медикаментозное лечение:

**Суточные дозы (мг) противотуберкулезных лекарственных средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей**

Название лекарственного	Суточная детская доза в мг/кг (максимальная доза в мг)
-------------------------	--

средства	
Левифлоксацин	15-20 мг/кг в день в два приема
Моксифлоксацин	10-15 мг/кг один раз в день (максимальная доза 400 мг)
Бедаквилин	6 мг/кг в день в течение 14 дней, после 3-4 мг/кг три раза в неделю (для детей весом <16 кг доза рассчитана с помощью экстраполяции на основе дозы для взрослых)
Линезолид	10-12 мг/кг в день детям с весом 15 кг; 15 мг/кг один раз в день детям с весом <16 кг (максимальная доза 600 мг); назначается вместе с пиридоксином
Клофазимин	2-5 мг/кг в день (максимальная доза 200 мг)
Циклосерин	15-20 мг/кг в день
Деламамид	3-4 мг/кг в день (максимальная доза 200мг) 25 мг 2 раза в день для 3-5 лет; 50 мг 2 раза в день для 6-11 лет; 100 мг 2 раза в день для 12-17 лет, в течение 24 недель
Пиразинамид	30-40 мг/кг в день (максимальная доза 2000 мг)
Меропенем	20-40 мг/кг внутривенно каждые 8 часов (максимальная доза 6000 мг)
Амикацин	15-20 мг/кг один раз в день (максимум 1000 мг)
Стрептомицин	20-40 мг/кг (максимальная 1000 мг)
Протионамид	15-20 мг/кг в день в два приема (максимум 1000 мг)
ПАСК	200-300 мг/кг в день (максимальная доза 8000 мг-12000 мг)
Изониазид (высокая доза при лечении в КРЛ)	15-20 мг/кг (высокая доза назначается совместно с пиридоксином по 12,5 мг 1 раз в день детям младше 5 лет и 25 мг 1 раз в день детям старше 4 лет)
Пиразинамид	30-40 мг/кг в день (максимальная доза 2000 мг)
Этамбутол	15-25 мг/кг (максимальная доза 1200 мг)
Амоксициллин-клавуланат (только при назначении имипенема)	Расчет суточной дозы проводится для амоксициллина 40 мг/кг два раза в день, клавулановую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема

Суточные дозы (мг) противотуберкулезных лекарственных средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей младше 15 лет

Название лекарственного средства	Суточная доза в зависимости от веса	Вес пациентов младше 14 лет (кг)							Максимальная суточная доза	Комментарий
		5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	34 кг		
Левифлоксацин	15-20 мг/кг	1	1,5	2 или 3	3 или	(> 14	(> 14	(> 14	1500 мг	

н					4	лет)	лет)	лет)		
		0,5	0,5	1 или 1,5	1,5 или 2	2	3	(>14 лет)	1500 мг	
Моксифлоксацин	10-15 мг/кг	0,8	1,5	2	3	4	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	
		2 мл	3 мл	5 мл	0,5 или 0,75	1	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	Применять дозу 10 мг/кг детям < 6 месяцев
Бедаквилин	6 мг/кг/в день в течение 14 день затем 3 мг / кг /в день 3 раза в неделю	-	-	-	2 таблетки 1 раз в день (далее – р/д) в течение 2 недель; затем 1 таблетка 1 р/д в понедельник, среду и пятницу (далее – пн, ср, пт) в течение 22 недель		4 таблетки 1 р/д в течение 2 недель; затем 2 таблетки 1 р/д в пн, ср, пт в течение 22 недель		-	Только для пациентов >5 лет (более низкая доза относится к весу 15-29 кг, более высокая – > 29 кг)
		-	-	-	10 таблеток в течение 2-х недель, затем по 5 таблеток 3 раза в неделю в течение 22 недель		20 таблеток в течение 2-х недель, затем по 10 таблеток 3 раза в неделю в течение 22 недель		-	
Линезолид	15 мг/кг 1 р/д для веса <16 кг; 10–12 мг/кг 1 р/д для веса >15 кг	4мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл	600 мг	
		0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,75		
Клофазимин	2–5 мг/кг	1ч/з (далее – ч/з) день	1 ч/з день	1 ч/з день	1	2	2	(>14 лет)	100 мг	Применять через день, если доза в мг/кг/ день слишком высока
		пн, ср, пт	пн, ср, пт	1ч/з день	1ч/з день	1	(> 14 лет)	(>14 лет)	100 мг	
Циклосерин	15-20 мг/кг	1	1	2	3	4	(> 14 лет)	(> 14 лет)	1000 мг	



		4-5 мл	5-6 мл	7-10 мл	2	2	2	(> 14 лет)	1000 мг	
Этамбутол	15-25 мг/кг	1	2	3	4	-	-	(>14 лет)	-	-
		3 мл	4 мл	6 мл	1	1 или 1,5	2	(> 14 лет)		
Деламаид	3-4 мг/кг /в день	-	-	-	-	1 таблетка 2р/д	1 таблетка 2р/д	2 таблетки 2р/д	200 мг	Только для пациентов >2 лет (3-5лет–25 мг 2 р/д; 6-11лет–50мг 2 р/д; 12-17лет–100мг р/д)
Пиразинамид	30-40 мг/кг	1	2	3	4 или 5	-	-	(> 14 лет)	-	-
		0,5	0,75	1	1,5 или 2	2,5	3	(> 14 лет)		
		0,5	0,5	0,75 или 1	1,5	2	2,5	(> 14 лет)		
Меропенем	20-40 мг/кг в/в каждые 8 часов	2 мл	4 мл	6 мл	8-9 мл	11 мл	(> 14 лет)	(> 14 лет)	-	Применяется с клавулановой кислотой
Имипенем-циластатин	Порошок для инъекций 500мг+ 500 мг (10 мл)	-	-	-	-	-	-	-	-	Не используется детям до 15 лет
Амикацин	15–20 мг/кг	0,4 мл	0,6 мл	0,8 мл	1,2-1,5 мл	2 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	1000 мг	-
Стрептомицин	20–40 мг/кг	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					(>14 лет)	(>14 лет)	1000 мг	-
Этионамид или протионамид	15-20 мг/кг	1	1	2	3	4	4	(> 14 лет)	1000 мг	-
		0,5	0,5	1	2	2	2	(> 14 лет)	1000 мг	-
ПАСК	200-300 мг/кг в 2 приема	0,5-0,75 г 2 р/д	0,75-1 г 2 р/д	1-2 г 2 р/д	2-3г 2 р/д	3-3,5 г 2 р/д	(> 14 лет)	(> 14 лет)	-	При переносимости можно принимать полную дозу 1 р/д
		0,5-0,75 г 2 р/д	0,75-1 г 2 р/д	1-2 г 2 р/д	2-3 г 2 р/д	3-3,5г 2 р/д	(>14 лет)	(>14 лет)	-	

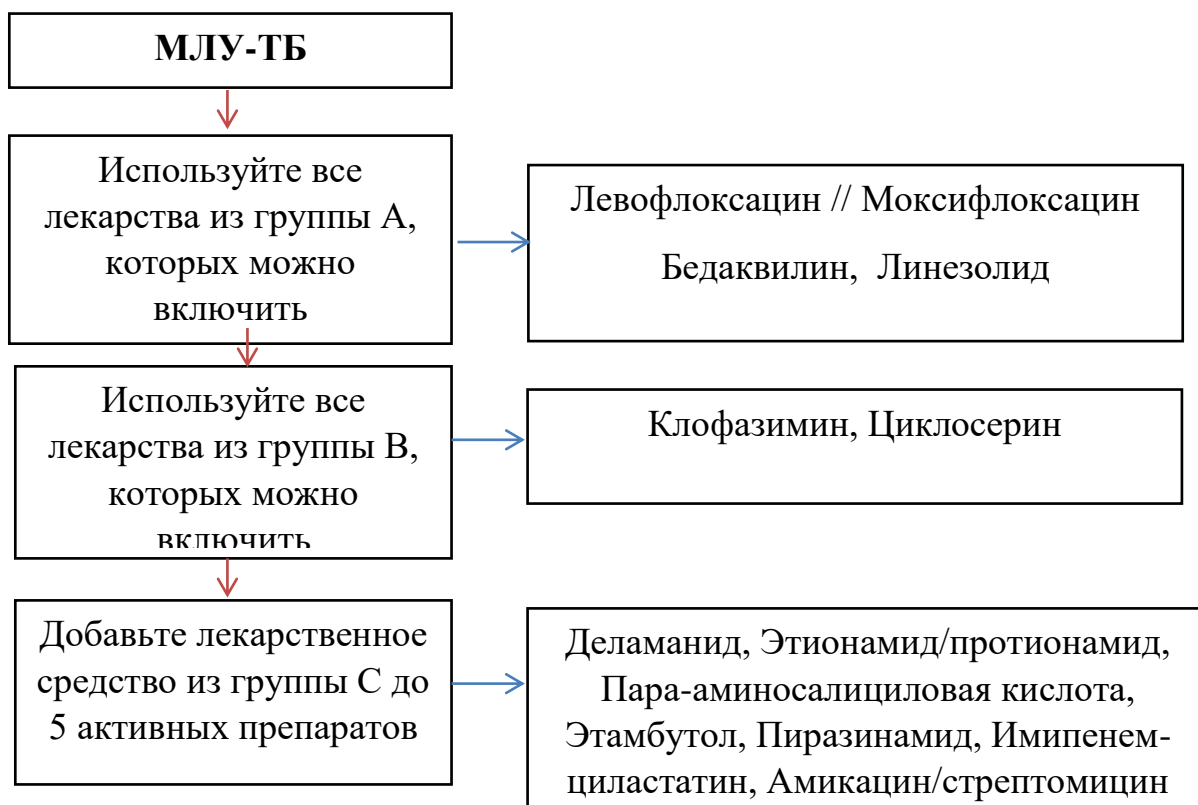
		1,5 г 2 р/д	2-3 г 2 р/д	3-4г 2 р/д	4-6г 2 р/д	6-8г 2 р/д	8-12г 2 р/д	8-12г 2 р/д	-	
Изониа зид	15–20 мг/кг (высокая доза)	8-10 мл	15 мл	20 мл	-	-	-	-	-	Таблетка Н 300 мг можно назначать пациентам весом > 20 кг Детям с Н в высокой дозе назначают пиридоксин (<5 лет – 12,5 мг 1 р/д и > 4 лет – 25 мг 1 р/д)
		1	1,5	2	3	4	4	(>14 лет)	-	
Клавул ановая кислот а	-	2мл 2 р/д	3 мл 2 р/д	5 мл 2 р/д	8 мл 2 р/д	10 мл 2 р/д	(>14 лет)	(>14 лет)	-	Применяется только с карбапенема ми

Суточные дозы (мг) противотуберкулезных лекарственных средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей старше 15 лет

лекарст венное средство	Суточна я доза	Вес пациентов старше 14 лет (кг)					Максимальная суточная доза	Комментари й	
		30-35 кг	36-45 кг	46-55 кг	56-70 кг	70 лет			
Левифло ксацин	-	3	3	4	4	4	1500 мг	-	
		1,5	1,5	2	2	2			
		1	1	1,5	1,5	1,5			
Моксифл оксацин	Стандарт ная доза	1	1	1	1	1	400 мг	-	
	Высокая доза	1 или 1,5	1,5	1,5 или 2	2	2	800 мг		
Бедаквил ин	-	4 таблетки 1 р/д первые 2 недели; затем 2 таблетки 1 р/д пн, ср, пт в течение 22 недель			-	-	-	400 мг	-
Линезол ид	-	(15 лет)	(15 лет)	1	1	1	1200 мг	-	
Клофазин мин	-	2	2	2	2	2	100 мг	-	
		1	1	1	1	1	100 мг	-	
Циклосе рин	10-15 мг/кг	2	2	3	3	3	1000 мг	-	
Этамбут ол	5–25 мг/кг	2	2	3	3	3	-	-	
Деламан ид	-	2 табл 2р/д	2 табл 2р/д	2 табл 2 р/д	2 табл 2 р/д	2 табл 2 р/д	200 мг	-	

Пиразинамид	20-30 мг/кг	3	4	4	4	5	-	-
		2	3	3	3	4		-
Имипенем-циластатин	-	2 флакона (1 г + 1 г) 2 р/д					-	Применять с клавулановой кислотой
Меропенем	-	1 флакон 3 раза в день или 2 флакона 2 р/д					-	
Амикацин	15-20 мг/кг	2,5 мл	3 мл	3-4 мл	4 мл	4 мл	1000 мг	-
Стрептомицин	12-18 мг/кг	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					1000 мг	-
Этионамид или протионамид	15-20 мг/кг	2	2	3	3	4	-	Рекомендован прием 1 раз в день, но можно начать с разделения на 2 приема в день до улучшения
ПАСК	8-12 г/сут в 2-3 приема	1 пакет 2 р/д	1 пакет 2 р/д	1 пакет 2 р/д	1 пакет 2 р/д	1-1,5 пакета 2 р/д	-	-
	-	1 пакет 2 р/д	1 пакет 2 р/д	1 пакет 2 р/д	1 пакет 2 р/д	1-1,5 пакета 2 р/д	-	-
Изониазид	4-6 мг/кг (стандартная доза)	2/3	1	1	1	1	-	Использование Н 100 мг в таблетках может упростить прием некоторых дозировок. Пациентам из групп риска (ВИЧинфекция, недоедание) вместе с Н назначают пиридоксин
	10-15 мг (высокая доза)	1,5	1,5	2	2	2	-	
Клавулановая кислота		1 табл 2 р/д	1 табл 2 р/д	1 табл 2 р/д	1 табл 2 р/д	1 табл 2 р/д	-	Применяется только с карбапенемами

### Принципы построения схемы лечения МЛУ-ТБ у детей.



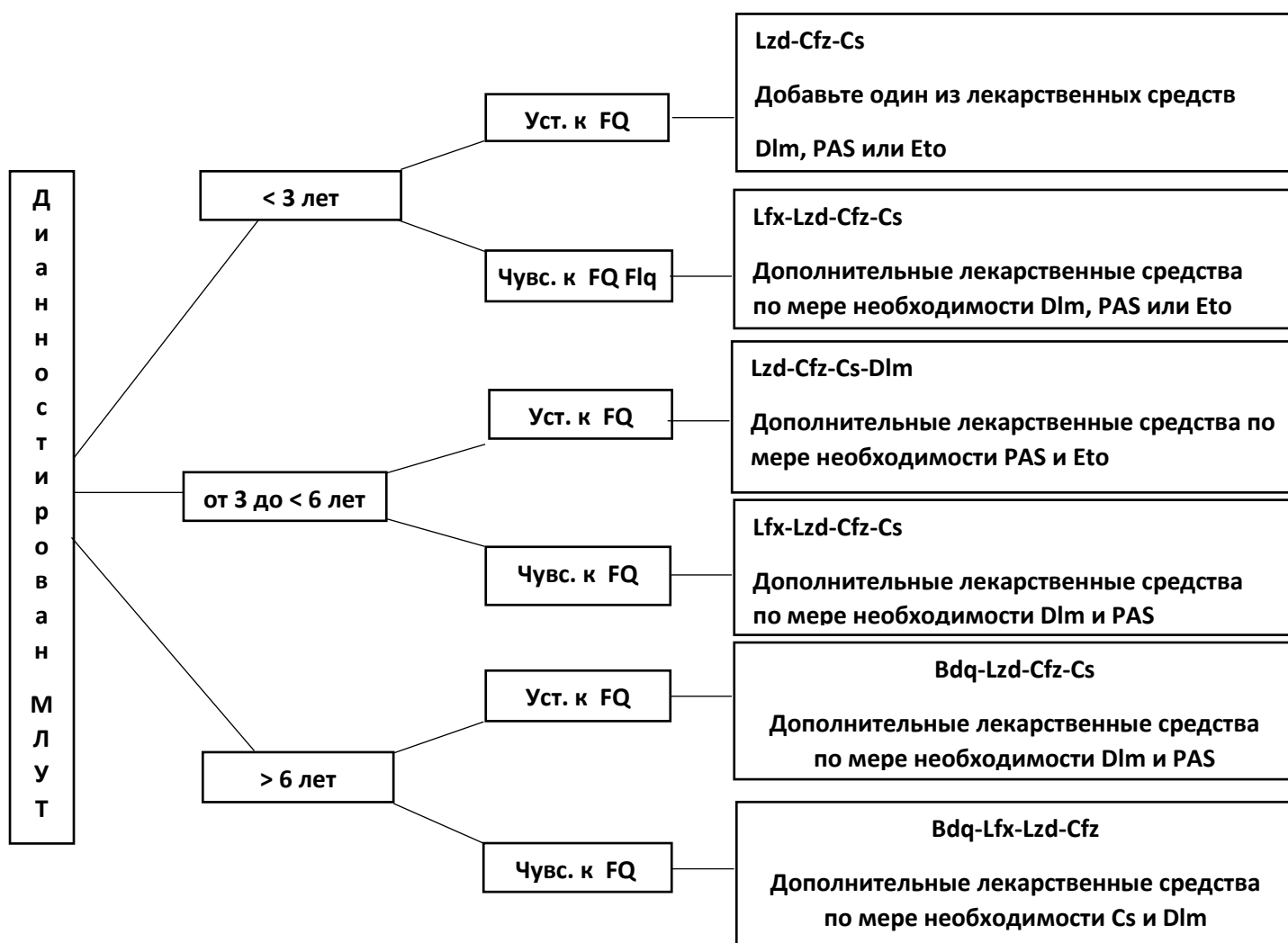
### Шаги построения схемы длительного режима лечения

1	Обязательное включение в режим лечения следующих трех лекарственных средств (за исключением случаев, когда они не могут быть использованы) из группы А: фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) и моксифлоксацин (Mfx), бедаквилин (Bdq) и линезолид(Lzd). При подтвержденной устойчивости к левофлоксацину, у пациента или у источника инфекции, назначается моксифлоксацин при сохраненной чувствительности. Моксифлоксацин можно назначить при устойчивости на концентрацию 0,25;
2	Группа В: клофазимин (Cfz) и циклосерин (Cs) являются лекарственными средствами второго выбора для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, при отсутствии противопоказаний и устойчивости у пациента или у источника инфекции
3	<p>Лекарственные средства группы С необходимы для формирования полной схемы индивидуального режима лечения, когда вышеуказанные лекарственные средства не могут быть использованы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– выбор лекарственных средств группы С зависит от количества включенных лекарственных средств группы А и В и возраста ребенка. Является достаточным, если отобраны в схему лечения 5 активных лекарственных средств из группы А и В;</li> <li>– в дальнейшем продолжение лечения по выбранной схеме зависит от переносимости лекарственного средства и от результатов теста на лекарственную чувствительность;</li> <li>- в случае непереносимости или подтвержденной устойчивости к</li> </ul>

лекарственным средствам, входящих в схему лечения, изменение схемы с заменой на эффективные лекарственные средства из группы С решается на ЦВКК.

Ниже представлены построения схемы лечения в зависимости от возраста и устойчивости к фторхинолонам.

### Рекомендуемые режимы для детей разных возрастных категорий с различным профилем устойчивости к фторхинолонам



### Критерии оценки тяжести гематологических нарушений связанных применением линезолида

Нарушение	Степень 1 (слабовыраженная)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Степень 4 (угрожающая жизни)
Гемоглобин	< нижней границы нормы до 10 г/дл	8.09.9.г/дл	< 8,0 г/дл	Необходимо принять срочные меры (гемотрансфузия)
Тромбоциты	< нижней границы нормы до 75000 клеток/мкл	50000-74000 клеток/мкл	25000-49000 клеток/мкл	< 25 000 клеток/мкл
Лейкоциты	лимфоциты < нижней границы нормы до 800/мм <sup>3</sup>	500 -799/мм <sup>3</sup>	200 -499/мм <sup>3</sup>	< 200 /мм <sup>3</sup>

нейтрофилы < нижней границы нормы до 1500/мм <sup>3</sup>	1000 - 1499/мм <sup>3</sup>	500 -999/мм <sup>3</sup>	< 200 /мм <sup>3</sup>
---	-----------------------------	--------------------------	------------------------

**Примечание:**

- Линезолид обладает миелотоксичностью (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и отменяется при анемии с клиническими проявлениями и анемии 3-4 степени до выяснения причины.
- Линезолид также следует отменять при проявлениях периферической нейропатии, изменениях остроты зрения и подозрении неврита зрительного нерва. Если не выявляются другие причины снижения зрения, то лечение линезолидом не возобновляется.

**Тактика по профилактике и устранению побочных реакций [1,3]:**

- применение симптоматических и патогенетических средств, купирующих побочные реакции;
- увеличить кратность приема, изменить время приема и способ введения лекарственных средств или временно снизить дозу лекарственных средств;
- при неэффективности первых двух принципов, временно (на 2-3 дня) отменить лекарственное средство, либо заменить его аналогом;
- при нежелательных явлениях, таких как судорожный приступ, коллапс, анафилаксия, острый психоз токсический гепатит сразу отменяются все ПТП;
- назначается симптоматическая терапия, направленная на устранение токсических нежелательных явлений;
- после стойкого устранения побочной реакции, лечение ПТП возобновляется по принципу, с менее токсичного к более токсичному лекарственному средству. При аллергических реакциях лечение возобновляется со сниженной дозировкой лекарственного средства, которая постепенно увеличивается до необходимой суточной дозы;
- при неэффективности лечения токсического гепатита и аллергических реакций проводится плазмаферез, лечение кортикостероидами после консультации профильных специалистов;
- при невозможности устранения побочных реакций, противотуберкулезное лекарственное средство, вызвавший токсическую реакцию, отменяется временно или постоянно;
- при удлинении QTc интервала >500 мс:
  - необходимо отменить ПТП, вызывающие удлинение, а затем возобновить их прием в зависимости от клинического состояния ребенка и нормализации интервала QTc;
  - определить уровень K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>+++</sup> и коррекция электролитов, в случае необходимости.
- при подозрении на неврит зрительного нерва отменяется линезолид и назначается глюкокортикостероиды.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1-3].

Лекарственная группа	Лекарственные средства (аббревиатура)	Способ применения	Уровень доказательности
----------------------	---------------------------------------	-------------------	-------------------------

<b>Группа А</b>			
Фторхинолоны	Левифлоксацин (Lfx)	внутри	В
	Моксифлоксацин (Mfx)	внутри	В
Диарилхинолины	Бедаквилин (Bdq)	внутри	В
Оксазолидиноны	Линезолид (Lzd)	внутри	В
<b>Группа В</b>			
Противолепрозные лекарственные средства	Клофазимин (Cfz)	внутри	В
ПТП	Циклосерин (Cs)	внутри	В
<b>Группа С</b>			
ПТП	Этамбутол (E)	внутри	В
ПТП	Деламанид (Dlm)	внутри	В
ПТП	Пиразинамид (Z)	внутри	В
Карбопенемы	Имипенем / циластатин (Ipm-Cln)	в/в	С
	Меропенем (Mpm)	в/в	С
В-лактамы антибиотик	Амоксициллин/клавулановая кислота (только при назначении имипенема)	внутри	С
Аминогликозиды	Амикацин (Am)		В
	Стрептомицин (S)		В
Тиоамиды	Этионамид (Eto)*	внутри	В
	Протионамид (Pto)	внутри	В
ПТП	Парааминосалициловая кислота (PAS)	внутри	В

\*Этионамид нельзя назначать лицам с подтвержденной мутацией *inhA* или подозрением на нее.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

### 3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

### 3.4 Дальнейшее ведение:

- после завершения лечения наблюдаются в ПМСП по месту жительства по 2 группе ДУ;
- срок наблюдения пациентов с ТБ - 2 года;
- обследование 2 раза в год (ОАК, ОАМ, микроскопия мокроты, посев, рентгено-томография);
- дополнительные методы обследования по показаниям;
- после снятия с учета по 2 ГДУ наблюдение у ВОП или терапевта в поликлинике по месту прикрепления в группе риска с обязательным прохождением ФГ-обследования 1 раз в год.

### 3.5 Индикаторы эффективности лечения [2,3]:

- прекращение бактериовыделения;
- отрицательные результаты анализа мокроты на МБТ методом микроскопии и посева;
- закрытие полостей распада в легких;
- нормализация клинического состояния пациента, улучшение качества жизни;
- нормализация показателей лабораторных функциональных, инструментальных методов исследования.

#### **4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [1,2,4,5,8]:**

##### **4.1 Показания для плановой госпитализации:**

- МЛУ ТБ органов дыхания с бактериовыделением;
- наличие активного туберкулезного процесса с культурально подтвержденной лекарственной устойчивостью;
- состояния, требующие круглосуточного врачебного наблюдения, обусловленные осложнениями/или нарушением функции органов и систем, наличие побочных реакций на противотуберкулезное лечение;
- дети с распространенными процессами, в том числе с различными осложнениями туберкулезного процесса без бактериовыделения и из семей без определенного места жительства, родители которых не могут обеспечить амбулаторное лечение;
- МЛУ ТБ органов дыхания, подлежащий хирургическому лечению.

##### **4.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- Легочное кровохарканье, кровотечение;
- Спонтанный пневмоторакс;
- Экссудативный плеврит;
- Эмпиема плевры;
- Гипертермия;
- Легочно-сердечная недостаточность 2-3 степени.

#### **5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1-3,5,8,17]:**

- Лечение пациентов ТБ органов дыхания проводится в условиях специализированных учреждений. Госпитализация детей осуществляется отдельно в соответствии инфекционным статусом (с результатами микроскопии мазков мокроты и устойчивости), в соответствии с требованиями инфекционного контроля.
- Прием лекарственных средств осуществляется ежедневно 7 дней в неделю.
- Каждая доза ПТП принимается под непосредственным контролем медицинского работника.
- В процессе лечения пациенты ежемесячно взвешиваются, и осуществляется коррекция дозировок ПТП.
- Однократный прием всей суточной дозы ПТП допускается при хорошей переносимости пациентом. При плохой переносимости суточные дозы могут назначаться в 2 приема.



## **Общие принципы лечения ЛУ ТБ органов дыхания у детей [1,3,17,21,22]:**

Подбор схемы и режима лечения детей РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ должно проводиться по тем же принципам, что и у взрослых. Детям, пациентам с РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ назначается индивидуальный длительный режим лечения с включением новых и перепрофилированных лекарственных средств с учетом профилей устойчивости и риска токсичности, и рекомендуется придерживаться следующих рекомендаций:

- Индивидуальный длительный режим составляется для каждого пациента с учетом индивидуального профиля чувствительности/устойчивости самого ребенка, при отсутствии доказательства чувствительности МБТ к ПТП - наиболее вероятного источника инфекции.
- Инъекционные лекарственные средства не используются детям, особенно, младшего возраста или с малыми формами заболевания, в связи их нежелательными явлениями (потеря слуха).
- Лечение должно включать 5 эффективных лекарственных средств. При составлении режима предпочтение отдать лекарственным средствам из группы А и В по классификации ВОЗ, а также деламаниду у детей старше трех.
- Лечение РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ менингита должно проводиться лекарственными средствами, способными проникнуть через гематоэнцефалический барьер.
- ПАСК является альтернативой инъекционным лекарственным средствам для применения у детей.
- Бедаквилин применяется для лечения детей в возрасте 6 лет и старше, а деламанид - для детей 3 лет и старше. Деламанид противопоказан пациентам при низком уровне сывороточного альбумина ( $< 2,8$  г/дл).
- Курс лечения деламанидом, бедаквилином составляет 6 месяцев, удлинение срока лечения определяется решением ЦВКК, и рассматриваются различные сроки индивидуально для каждого ребенка.
- Детям с устойчивостью к фторхинолонам, с ограниченными вариантами лечения необходимо рассмотреть различные сроки применения комбинации бедаквилина и деламанида, при этом тщательно проводить аМБП.
- Детям, которые получают деламанид или бедаквилин применение других медикаментов удлиняющих QTc интервал (моксифлоксацин, клофазимин, макролид) должно быть ограничено.
- Линезолид лекарственное средство группы А, с доказанной эффективностью, его применение связано с повышенной токсичностью, хотя его применение в течение всего курса лечения способствует повышению эффективности, возможно, из-за нежелательных использование в течение нескольких первых месяцев.
- Амоксициллин/клавулановая кислота должны приниматься с каждой дозой имипенема/циластатина или меропенема в целях повышения эффективности и не учитывается как отдельный лекарственное средство.
- Пиразиnamид можно использовать только в случае подтверждения чувствительности к данному лекарственному средству.
- Составление режима лечения для детей, инфицированных ВИЧ, в целом не

отличается. Эфавиренз не назначается детям во время всего курса лечения бедаквилином, которым показано такое лечение, так как эфавиренз снижает концентрацию бедаквилина.

- Детям младше 3-х лет составление схемы лечения является сложной задачей, и без подтверждения устойчивости к фторхинолонам рекомендуется режим лечения Lzd-Lfx-Cfz-Cs и пятым лекарственным средством выбрать ПАСК или этионамид (в случае отсутствия мутации inhA).
- Детям младше 3 лет с устойчивостью к фторхинолонам необходимо назначать Lzd- Cfz-Cs-ПАСК- Eto и/или Z (при чувствительности).
- Индивидуальный длительный режим лечения РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ ЦНС должен составлять не менее 18 месяцев.
- По мере возможности нужно использовать лекарственные формы, предназначенные для детей.

## **5.2. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента [6]:**

### **Маршрутизация пациента**

<b>№</b>	<b>Симптомы, состояние</b>	<b>отделение</b>
1	Тяжелое, прогрессирующее течение, побочные явления на ПТП (угрожающие для здоровья ребенка)	Реанимации и интенсивной терапии
2	Удовлетворительное/средней тяжести	отделение лечения детей с МЛУ/ШЛУ ТБ

Всем пациентам, которые получают лечение ПТП, оформляется карта наблюдения туберкулезного пациента - форма ТБ01, в которой указывается отметки о приеме ПТП, результаты бактериологических, рентгенологических исследований, лист клинического мониторинга согласно приложению 1.

### 5.3. Немедикаментозное лечение [5]:

- Режим: I, II;
- Диета – стол №11. Питание пациентов с, получающих лечение в связи с ЛУ ТБ в индивидуальных режимах, осуществляется 5 раз в сутки с калорийностью не менее 6 тыс. ккал.

### 5.4. Медикаментозное лечение [1-3,5,6,8,17,21,22]:

**Суточные дозы (мг) противотуберкулезных лекарственных средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей**

Название лекарственного средства	Суточная детская доза в мг/кг (максимальная доза в мг)
Левифлоксацин	15-20 мг/кг в день в два приема
Моксифлоксацин	10-15 мг/кг один раз в день (максимальная доза 400 мг)
Бедаквилин	6 мг/кг в день в течение 14 дней, после 3-4 мг/кг три раза в неделю (для детей весом <16 кг доза рассчитана с помощью экстраполяции на основе дозы для взрослых)
Линезолид	10-12 мг/кг в день детям с весом 15 кг; 15 мг/кг один раз в день детям с весом <16 кг (максимальная доза 600 мг); назначается вместе с пиридоксином
Клофазимин	2-5 мг/кг в день (максимальная доза 200 мг)
Циклосерин	15-20 мг/кг в день
Деламанид	3-4 мг/кг в день (максимальная доза 200мг) 25 мг 2 раза в день для 3-5 лет; 50 мг 2 раза в день для 6-11 лет; 100 мг 2 раза в день для 12-17 лет, в течение 24 недель
Пиразинамид	30-40 мг/кг в день (максимальная доза 2000 мг)
Меропенем	20-40 мг/кг внутривенно каждые 8 часов (максимальная доза 6000 мг)
Амикацин	15-20 мг/кг один раз в день (максимум 1000 мг)
Стрептомицин	20-40 мг/кг (максимальная 1000 мг)
Протионамид	15-20 мг/кг в день в два приема (максимум 1000 мг)
ПАСК	200-300 мг/кг в день (максимальная доза 8000 мг-12000 мг)
Изониазид (высокая доза при лечении в КРЛ)	15-20 мг/кг (высокая доза назначается совместно с пиридоксином по 12,5 мг 1 раз в день детям младше 5 лет и 25 мг 1 раз в день детям старше 4 лет)
Пиразинамид	30-40 мг/кг в день (максимальная доза 2000 мг)
Этамбутол	15-25 мг/кг (максимальная доза 1200 мг)
Амоксициллин-клавуланат (только при назначении имипенема)	Расчет суточной дозы проводится для амоксициллина 40 мг/кг два раза в день, клавулановую кислоту по 125 мг за 30-40 минут до инъекции имипенема

**Суточные дозы (мг) противотуберкулезных лекарственных средств для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей младше 15 лет.**

Название лекарственного средства	Суточная доза в зависимости от веса	Вес пациентов младше 14 лет (кг)							Максимальная суточная доза	Комментарий
		5-6 кг	7-9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-30 кг	31-34 кг	34 кг		
Левифлоксацин	15-20 мг/кг	1	1,5	2 или 3	3 или 4	(> 14 лет)	(> 14 лет)	(> 14 лет)	1500 мг	
		0,5	0,5	1 или 1,5	1,5 или 2	2	3	(>14 лет)	1500 мг	
Моксифлоксацин	10-15 мг/кг	0,8	1,5	2	3	4	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	
		2 мл	3 мл	5 мл	0,5 или 0,75	1	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	Применять дозу 10 мг/кг детям < 6 месяцев
Бедаквилин	6 мг/кг/в день в течение 14 дней затем 3 мг / кг / в день 3 раза в неделю	-	-	-	2 таблетки 1 раз в день (далее – р/д) в течение 2 недель; затем 1 таблетка 1 р/д в понедельник, среду и пятницу (далее – пн, ср, пт) в течение 22 недель	4 таблетки 1 р/д в течение 2 недель; затем 2 таблетки 1 р/д в пн, ср, пт в течение 22 недель				Только для пациентов >5 лет (более низкая доза относится к весу 15-29 кг, более высокая – > 29 кг)
		-	-	-	10 таблеток в течение 2-х недель, затем по 5 таблеток 3 раза в неделю в течение 22 недель	20 таблеток в течение 2-х недель, затем по 10 таблеток 3 раза в неделю в течение 22 недель				
Линезолид	15 мг/кг 1 р/д для веса <16 кг; 10–12 мг/кг 1 р/д для веса >15 кг	4мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл	600 мг	
		0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,75		
Клофазимин	2–5 мг/кг	1ч/з	1 ч/з	1 ч/з день	1	2	2	(>14 лет)	100 мг	Применять через

		(далее – ч/з) день	день							день, если доза в мг/кг/ день слишком высока
		пн, ср, пт	пн, ср, пт	1ч/з день	1ч/з день	1	(> 14 лет)	(>14 лет)	100 мг	
Циклосерин	15-20 мг/кг	1	1	2	3	4	(> 14 лет)	(> 14 лет)	1000 мг	
		4-5 мл	5-6 мл	7-10 мл	2	2	2	(> 14 лет)	1000 мг	
Этамбутол	15-25 мг/кг	1	2	3	4	-	-	(>14 лет)	-	
		3 мл	4 мл	6 мл	1	1 или 1,5	2	(> 14 лет)		
Деламанид	3-4 мг/кг /в день	-	-	-	-	1 таблетка 2р/д	1 таблетка 2р/д	2 таблетки 2р/д	200 мг	Только для пациентов >2 лет (3-5лет–25 мг 2 р/д; 6-11лет–50мг 2 р/д; 12-17лет–100мг 2 р/д)
Пиразинамид	30-40 мг/кг	1	2	3	4 или 5	-	-	(> 14 лет)	-	
		0,5	0,75	1	1,5 или 2	2,5	3	(> 14 лет)		
		0,5	0,5	0,75 или 1	1,5	2	2,5	(> 14 лет)		
Меропенем	20-40 мг/кг в/в каждые 8 часов	2 мл	4 мл	6 мл	8-9 мл	11 мл	(> 14 лет)	(> 14 лет)	-	Применяется с клавулановой кислотой
Имипенем-циластатин	Порошок для инъекций 500мг+ 500 мг (10 мл)	-	-	-	-	-	-	-	-	Не используется детям до 15 лет
Амикацин	15–20 мг/кг	0,4 мл	0,6 мл	0,8 мл	1,2-1,5 мл	2 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	1000 мг	
Стрептомицин	20–40 мг/кг	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					(>14 лет)	(>14 лет)	1000 мг	

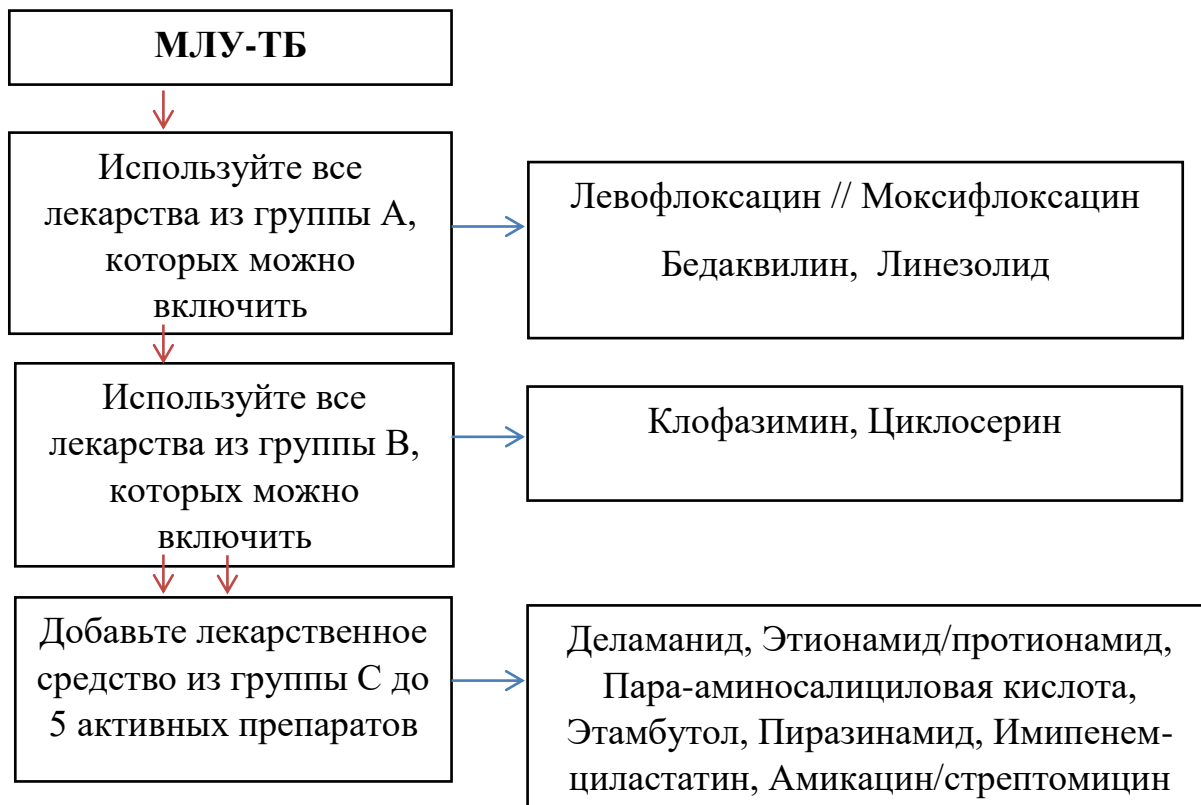
Этионамид или протионамид	15-20 мг/кг	1	1	2	3	4	4	(> 14 лет)	1000 мг	
		0,5	0,5	1	2	2	2	(> 14 лет)	1000 мг	
ПАСК	200-300 мг/кг в 2 приема	0,5-0,75 г 2 р/д	0,75-1 г 2 р/д	1-2 г 2 р/д	2-3г 2 р/д	3-3,5 г 2 р/д	(> 14 лет)	(> 14 лет)	-	При переносимости можно принимать полную дозу 1 р/д
		0,5-0,75 г 2 р/д	0,75- 1 г 2 р/д	1-2 г 2 р/д	2-3 г 2 р/д	3-3,5г 2 р/д	(>14 лет)	(>14 лет)	-	
		1,5 г 2 р/д	2-3 г 2 р/д	3-4г 2 р/д	4-6г 2 р/д	6-8г 2 р/д	8-12г 2 р/д	8-12г 2 р/д	-	
Изониазид	15–20 мг/кг (высокая доза)	8-10 мл	15 мл	20 мл	-	-	-	-		Таблетка Н 300 мг можно назначать пациентам весом > 20 кг Детям с Н в высокой дозе назначают пиридоксин (<5 лет – 12,5 мг 1 р/д и > 4 лет – 25 мг 1 р/д)
		1	1,5	2	3	4	4	(>14 лет)		
Клавуланова я кислота	-	2мл 2 р/д	3 мл 2 р/д	5 мл 2 р/д	8 мл 2 р/д	10 мл 2 р/д	(>14 лет)	(>14 лет)		Применяется только с карбапенемами

В тех случаях ТБ органов дыхания, когда невозможно подтвердить ЛУ, ЦВКК принимает решение о назначении лечения в индивидуальном режиме при клинической ЛУ.

Критерии подозрения на ЛУ органов дыхания:

- наличие близких контактов с пациентами с М/ШЛУ ТБ, включая членов семьи, учащихся (школа, учебное заведение);
- наличие близких контактов пациентов с неэффективным лечением, нарушителем режима лечения, пациентам которые умерли от ТБ;
- отсутствие эффекта от проводимого лечения ПТП первого ряда;
- в анамнезе предшествующие эпизоды лечения от ТБ ПТП первого или второго ряда.

## Принципы построения схемы лечения МЛУ-ТБ у детей.



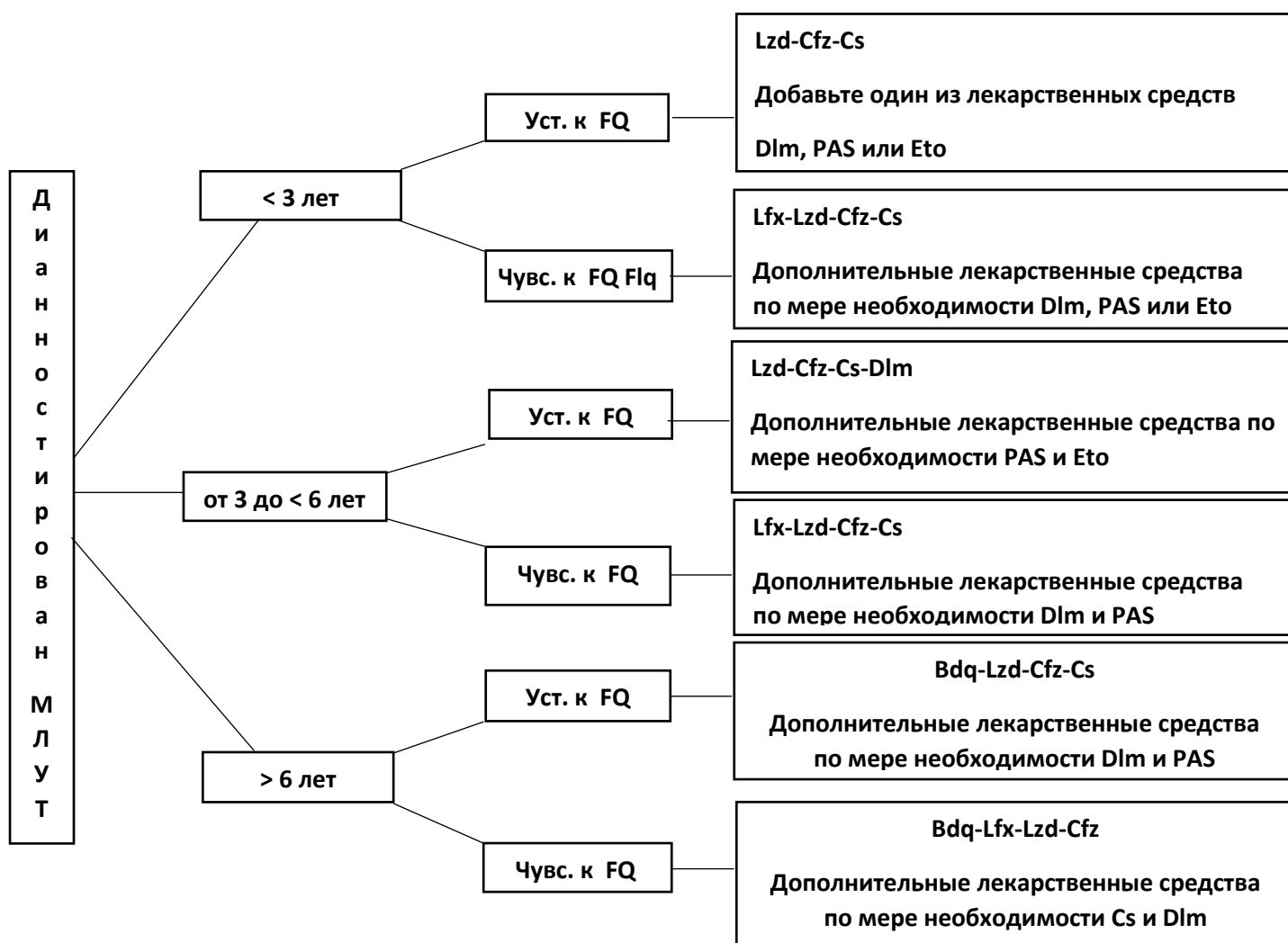
## Шаги построения схемы длительного режима лечения

1	Обязательное включение в режим лечения следующих трех лекарственных средств (за исключением случаев, когда они не могут быть использованы) из группы А: фторхинолоны (левофлоксацин (Lfx) и моксифлоксацин (Mfx), бедаквилин (Bdq) и линезолид(Lzd). При подтвержденной устойчивости к левофлоксацину, у пациента или у источника инфекции, назначается моксифлоксацин при сохраненной чувствительности. Моксифлоксацин можно назначить при устойчивости на концентрацию 0,25;
2	Группа В: клофазимин (Cfz) и циклосерин (Cs) являются лекарственными средствами второго выбора для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, при отсутствии противопоказаний и устойчивости у пациента или у источника инфекции
3	<p>Лекарственные средства группы С необходимы для формирования полной схемы индивидуального режима лечения, когда вышеуказанные лекарственные средства не могут быть использованы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– выбор лекарственных средств группы С зависит от количества включенных лекарственных средств группы А и В и возраста ребенка. Является достаточным, если отобраны в схему лечения 5 активных лекарственных средств из группы А и В;</li> <li>– в дальнейшем продолжение лечения по выбранной схеме зависит от переносимости лекарственного средства и от результатов теста на лекарственную чувствительность;</li> <li>- в случае непереносимости или подтвержденной устойчивости к</li> </ul>

лекарственным средствам, входящих в схему лечения, изменение схемы с заменой на эффективные лекарственные средства из группы С решается на ЦВКК.

Ниже представлены построения схемы лечения в зависимости от возраста и устойчивости к фторхинолонам.

### Рекомендуемые режимы для детей разных возрастных категорий с различным профилем устойчивости к фторхинолонам.



### Критерии оценки тяжести гематологических нарушений связанных применением линезолида

Нарушение	Степень 1 (слабовыраженная)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Степень 4 (угрожающая жизни)
Гемоглобин	< нижней границы нормы до 10 г/дл	8.09.9.г/дл	< 8,0 г/дл	Необходимо принять срочные меры (гемотрансфузия)
Тромбоциты	< нижней границы нормы до 75000 клеток/мкл	50000-74000 клеток/мкл	25000-49000 клеток/мкл	< 25 000 клеток/мкл
Лейкоциты	лимфоциты < нижней границы нормы до 800/мм <sup>3</sup>	500 -799/мм <sup>3</sup>	200 -499/мм <sup>3</sup>	< 200 /мм <sup>3</sup>
	нейтрофилы < нижней	1000	- 500 -999/мм <sup>3</sup>	< 200 /мм <sup>3</sup>



	границы нормы до	1499/мм <sup>3</sup>		
	1500/мм <sup>3</sup>			

**Примечание:**

- Линезолид обладает миелотоксичностью (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) и отменяется при анемии с клиническими проявлениями и анемии 3-4 степени до выяснения причины.
- Линезолид также следует отменять при проявлениях периферической нейропатии, изменениях остроты зрения и подозрении неврита зрительного нерва. Если не выявляются другие причины снижения зрения, то лечение линезолидом не возобновляется.

**Тактика по профилактике и устранению побочных реакций [1,3]:**

- применение симптоматических и патогенетических средств, купирующих побочные реакции;
- увеличить кратность приема, изменить время приема и способ введения лекарственных средств или временно снизить дозу лекарственных средств;
- при неэффективности первых двух принципов, временно (на 2-3 дня) отменить лекарственное средство, либо заменить его аналогом;
- при нежелательных явлениях, таких как судорожный приступ, коллапс, анафилаксия, острый психоз токсический гепатит сразу отменяются все ПТП;
- назначается симптоматическая терапия, направленная на устранение токсических нежелательных явлений;
- после стойкого устранения побочной реакции, лечение ПТП возобновляется по принципу, с менее токсичного к более токсичному лекарственному средству. При аллергических реакциях лечение возобновляется со сниженной дозировкой лекарственного средства, которая постепенно увеличивается до необходимой суточной дозы;
- при неэффективности лечения токсического гепатита и аллергических реакций проводится плазмаферез, лечение кортикостероидами после консультации профильных специалистов;
- при невозможности устранения побочных реакций, противотуберкулезное лекарственное средство, вызвавший токсическую реакцию, отменяется временно или постоянно;
- при удлинении QTc интервала >500 мс:
  - необходимо отменить ПТП, вызывающие удлинение, а затем возобновить их прием в зависимости от клинического состояния ребенка и нормализации интервала QTc;
  - определить уровень K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>+++</sup> и коррекция электролитов, в случае необходимости.
- при подозрении на неврит зрительного нерва отменяется линезолид и назначается глюкокортикостероиды.

**Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1-3,12,13,19]:**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
<b>Группа А</b>			
Фторхинолоны	Левифлоксацин	внутри	В

	Моксифлоксацин	внутри	В
Диарилхинолины	Бедаквлин	внутри	В
Оксазолидиноны	Линезолид	внутри	В
<b>Группа В</b>			
Противолепрозный лекарственный препарат	Клофазимин	внутри	В
ПТП	Циклосерин	внутри	В
<b>Группа С</b>			
ПТП	Этамбутол	внутри	В
ПТП	Деламанид	внутри	В
ПТП	Пиразинамид	внутри	В
Карбопенемы	Имипенем / циластатин	в/в	С
	Меропенем	в/в	С
В-лактамы антибиотик	Амоксициллин/ клавулановая кислота (только при назначении имипенема)	внутри	С
Аминогликозиды	Амикацин		В
	Стрептомицин		В
Тиоамиды	Этионамид*	внутри	В
	Протионамид	внутри	В
ПТП	Парааминосалициловая кислота	внутри	В

\*Этионамид нельзя назначать лицам с подтвержденной мутацией *inhA* или подозрением на нее.

**Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):** нет.

**Мониторинг лечения туберкулеза органов дыхания с РУ/МЛУ/ШЛУ (длительный режим лечения) [1,3]:**

Исследования	Частота проведения
<b>Микробиологические исследования</b>	
Микроскопия Посев на жидкие среды	Два последовательно взятых образца мокроты: при укороченном режиме: ежемесячно на протяжении всего 9-12 месяцев лечения. При длительном режиме: ежемесячно до получения конверсии мокроты, по меньшей мере, в первые 6 месяцев, затем ежеквартально до завершения общего курса лечения. Только для мониторинга укороченного режима: ежемесячно на протяжении всего 9-12 месяцев лечения.
Посев на плотные среды	Два последовательно взятых образца мокроты: при укороченном режиме: ежемесячно на протяжении всего 9-12 месяцев лечения, если возможности для проведения посева на жидких средах ограничены. При длительном режиме: ежемесячно до получения конверсии мокроты, по меньшей мере, в первые 6 месяцев, затем ежеквартально до завершения общего курса лечения.
Тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ)	При положительном результате посева во время лечения, но не раньше, чем в конце 4-го месяца лечения на жидких и плотных питательных средах

LPA MTBDRsl	По запросу в течение лечения, при подозрении на развитие устойчивости к инъекционным противотуберкулезным лекарственным средствам и фторхинолонам
<b>Радиологическое исследование</b>	
Рентгенограмма грудной клетки органов	В начале лечения, через 3, 6, 12 месяцев от начала лечения и в конце всего курса лечения, при неподтвержденном РУ/МЛУ/ШЛУ ТБ через 2 месяца в первые 6 месяцев. При наличии клинических показаний возможно более частое исследование
<b>Клиническое исследование</b>	
Измерение массы тела	Ежемесячно
Физикальное обследование	1 раз в неделю, при необходимости – чаще
Аудиометрия	В начале, а затем ежемесячно, во время лечения инъекционным противотуберкулезным лекарственным средством
Электрокардиография (далее – ЭКГ)	В начале лечения, на 2, 4, 8, 12, 16 и 24 неделе лечения при применении бедаквилина или деламаида. Если в схеме лечения присутствуют и другие противотуберкулезные лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QTc (например, моксифлоксацин, клофазимин), то ЭКГ надо повторять ежемесячно
Определение полей и остроты зрения и цветоощущения	В начале лечения этамбутолом или линезолидом. Повторите исследование при подозрениях на нарушение остроты зрения или цветоощущения
Обучение, консультация психолога (психиатра-нарколога и/или психотерапевта) или социального работника	В начале лечения и при возникновении необходимости в течение лечения
<b>Лабораторные исследования</b>	
Общий анализ крови и мочи	Ежемесячно
Гемоглобин и подсчет тромбоцитов	При лечении линезолидом, сначала следить еженедельно, затем на втором и последующих месяцах – ежемесячно или по мере необходимости, исходя из симптомов. Для пациентов, инфицированных ВИЧ, получающих зидовудин, сначала проверять ежемесячно, а затем по мере необходимости, исходя из симптоматики
Уровень калия, магния и кальция в сыворотке крови	Уровень калия определяется в начале лечения и далее ежемесячно при применении бедаквилина и деламаида. Повторять при возникновении каких-либо отклонений на ЭКГ (удлинение интервала QTc). Уровень магния и кальция определяется в сыворотке крови каждый раз при выявлении гипокалиемии.
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Каждые 3 месяца, если принимается этионамид/протионамид и парааминосалициловая кислота (далее – ПАСК). Каждые 6 месяцев, если принимается этионамид/протионамид или ПАСК, но не оба противотуберкулезных лекарственные средства одновременно.

#### 5.4 Хирургическое вмешательство [2,5-11,15,18]:

### **Показания для экстренных операций:**

- профузное легочное кровотечение;
- напряженный пневмоторакс;
- эмпиема плевры (с бронхиальным свищем/без него, пострезекционные).

### **Показания для неотложных операций:**

- неуклонное прогрессирование ТБ, несмотря на адекватную противотуберкулезную терапию;
- повторное кровохарканье, которое не может быть остановлено другими методами лечения.

### **Показания для плановых операций:**

- все клинические формы туберкулеза и осложнения после операции по поводу туберкулеза.

### **Противопоказания к операции:**

- тотальное деструктивное поражение обоих легких;
- нарушение функции легких: FEV-1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду) менее 1,5 литра и 2 литра;
- легочно – сердечная недостаточность III-IV степени;
- индекс массы тела до 40-50% от нормального веса;
- тяжелые формы сопутствующих заболеваний (декомпенсированный сахарный диабет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, печеночная/почечная недостаточность, врожденные и приобретенные пороки сердца с декомпенсацией, алкоголизм и др);
- активный ТБ бронхов;
- острые и хронические заболевания печени и почек с функциональной недостаточностью.

### **Основные клинические формы туберкулеза, подлежащие оперативному лечению (показания).**

#### **Туберкулома легкого:**

- выявленные впервые или являющиеся исходами инфильтративного туберкулеза;
- туберкулома крупных размеров (более 2 см в диаметре) независимо от наличия распада и бацилловыделения;
- туберкуломы малых размеров (менее 2 см в диаметре) с наличием распада и бацилловыделением).

#### **Кавернозный туберкулез:**

- изолированные, тонкостенные каверны в одном или двух сегментах одного легкого, с бактериовыделением или без него, при отсутствии рентгенологической динамики обратного развития.

#### **Первичный туберкулезный комплекс:**

- формирование туберкуломы или каверны на месте легочного компонента, ателектаза сегмента или доли, туморозного бронхоаденита.

#### **Туберкулез внутригрудных лимфоузлов:**

- нарушение бронхиальной проходимости;
- наличие крупных паратрахеальных, трахеобронхиальных лимфоузлов.

### **Фиброзно-кавернозный туберкулез:**

- одиночная каверна или несколько каверн (поликаверноз) с толстой фиброзной стенкой (капсулой), занимающие пределы одной – двух долей с возможными плотными очагами вокруг, с бацилловыделением или без него;
- одиночная крупная каверна с толстой фиброзной стенкой (капсулой) или поликаверноз одного легкого, с очагами бронхогенного обсеменения в пределах этого легкого, независимо от бацилловыделения.

### **Цирротический туберкулез:**

- при наличии деструкции;
- с рецидивирующим кровохарканьем, бактериовыделением.

### **Виды оперативных вмешательств.**

#### **Туберкулома легких:**

- резекция сегмента легкого
- лобэктомия легкого

#### **Кавернозный туберкулез легких.**

резекция сегмента легкого

- лобэктомия легкого

#### **Первичный туберкулезный комплекс:**

- резекция сегмента легкого

#### **Кавернозный туберкулез легких:**

- резекция сегмента легкого
- лобэктомия легкого

#### **Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов:**

- лимфодульэктомия.

#### **Фиброзно-кавернозный туберкулез:**

- резекция сегмента легкого
- лобэктомия легкого
- полная пневмонэктомия

#### **Цирротический туберкулез легких:**

- резекция сегмента легкого
- лобэктомия легкого
- полная пневмонэктомия

#### **Легочное кровотечение:**

- резекция сегмента легкого
- лобэктомия легкого
- полная пневмонэктомия
- турникетная перевязка долевого бронха, сосуда с паренхимой легкого;
- трансстернальная окклюзия главного бронха с перевязкой легочной артерии.

#### **Экссудативный плеврит:**

- плевральные пункции
- дренирование плевральной полости

#### **Панцирный плеврит:**

- плеврэктомия
- декортикация легкого

### **Спонтанный пневмоторакс:**

- дренирование плевральной полости

### **Казеома плевры:**

- другие виды иссечения плевры

### **Эмпиема плевры (с бронхиальным/без бронхиального свища).**

#### **Виды оперативных вмешательств:**

- дренирование плевральной полости
- торакастомия - при наличии большого диаметра;
- бронхиального свища, в случаях, когда дренирование трубкой не адекватна;
- декорткация
- плеврэктомия с резекцией легкого;
- плевропневмонэктомия;
- плеврэктомия в сочетании с резекцией сегмента легкого

### **5.5. Дальнейшее ведение [1-3]:**

Дальнейшее ведение при достижении определенных результатов по результатам комплексного лечения (конверсия мокроты методом микроскопии и посева, стойкая стабилизация процесса по результатам лучевой диагностики, нормализации общеклинических и биохимических лабораторных показателей), пациент выписывается для продолжения лечения в амбулаторных (если имеются условия в семье для содержания пациента, обеспечения нормального питания и режима) или санаторных условиях.

- лечение проводится с соблюдением принципов ННЛ;
- оказывается социальная помощь на ежемесячной основе;
- в процессе лечения осуществляется аМБП на постоянной основе, при выявлении нежелательных явлений проводятся дополнительные исследования (по показаниям) и по результатам определяется методы и место проведения лечения по устранению НЯ. При серьезных нежелательных явлениях пациент направляется на лечение в стационар.

### **6. Индикаторы эффективности лечения [1-3]:**

- прекращение бактериовыделения;
- отрицательные результаты анализа мокроты на МБТ методом микроскопии и посева;
- закрытие полостей распада в легких;
- нормализация клинического состояния пациента, улучшение качества жизни;
- нормализация показателей лабораторных функциональных, инструментальных методов исследования.

## **7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА.**

### **7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Серикбаева Кагаз Султангалиевна – кандидат медицинских наук, фтизиатр, руководитель отделения лечения чувствительного и лекарственно-устойчивого<sup>46</sup>

туберкулеза у детей ЛЧ ТБ и ЛУ ТБ у детей, РГКП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК.

2) Кастыкпаева Лариса Владимировна – врач приемно-консультационного отделения, фтизиатр, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК.

3) Бектурсинов Бакытжан Умиргалиевич – магистр медицины, фтизиатр, руководитель отделения хирургического лечения легочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК.

4) Сагимбекова Ажар Бауржановна – клинический фармаколог, РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии» МЗ РК.

**7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**7.3 Рецензенты:** Ракишева Анар Садуакасовна – доктор медицинских наук, фтизиатр, профессор кафедры фтизиопульмонологии НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».

**7.4 Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или раньше при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**7.5 Список использованной литературы:**

1) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № 214 "Об утверждении Инструкции по организации оказания медицинской помощи при туберкулезе".

2) WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment/ Guideline 2020.

3) WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.

4) Ракишева А.С., Г.Цогт. Фтизиатрия.: Учебник, - Алматы, 2014г.- 420 с.

5) Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: руководство для врачей/Под редакцией: А.Э.Эргешова, Е.С. Овсянкиной, М.Ф. Губкиной, - М., 2019.-524с.6 ил

6) Практические рекомендации для Национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулезных лекарственных средств с фиксированными дозами. Женева, ВОЗ. 2005 – С.28-38.

7) Вилк В.В. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №4. – 84 с.

8) Сеницына А.В., Гаврилов П.В., Сеницын А.В., Михайлова С.В., и др. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей. Педиатр. 2017;8(3):23-28.

9) Г.Б. Ракишев, К.Д. Еримбетов: "Хирургическое лечение туберкулеза легких", монография, Алматы, 2018г.192 с.

10) Л.Д. Линденбратен, И.П.Королюк, «Лучевая диагностика» Бином-2013г. 672 с.

- 11) Инфекционный контроль в борьбе с туберкулезом (методические рекомендации), Изд. Алматы – 2015.108 с.
- 12) Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, 2 издание. Партнеры во имя здоровья Бостон. США.–2013. – 302 с.
- 13) Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. UPDATE.WHO 2017;
- 14) Мишин В.Ю., Завражнов С.П., Григорьев Ю.Г., Митрионин А.В., Фтизиатрия.: Учебник. – Москва.–2016..
- 15) Ракишева А.С., Цогт Г. Фтизиатрия: Учебник.– Алматы. – 2014г. –420 с.
- 16) Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков: учеб.пособие. - М., 2007.-69с.
- 17) Наубетьярова А.Н. Избранные лекции по фтизиатрии. Учебное пособие для фтизиатров.–Алматы.–2011.–180с.
- 18) The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug and extensively drug-resistant TB. Консенсус европейского бюро ВОЗ. WHO. 2014г.
- 19) Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. 2020.
- 20) Tuberculosis: NICE guideline [NG33] Published: 13 January 2016 Last updated: 12 September 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>.
- 21) BMJ Best Practice Pulmonary tuberculosis Last reviewed: 21 Mar 2022, Last updated: 29 Jun 2021 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/165>.
- 22) Садыков С.Ж., Аденов М.М., Исмаилов Ш.Ш. и др. Инфекционный контроль в борьбе с туберкулезом // Метод.рекомендации. - Алматы.- 2015.-102 с.





	и почек																
27	УЗИ щитовидной железы																
28	ФГДС																

**Примечание:** частота и показания для проведения исследований по вышеперечисленным пунктам:

1. Ежемесячно
2. Ежемесячно до 6 мес. лечения, после 6 мес. – минимум 1 раз в квартал
- 3,4 Ежемесячно до 6 мес. лечения, после 6 мес. – минимум 1 раз в квартал
5. При лечении Lzd и при ВИЧ позитивном статусе в 1 месяц еженедельно, далее см. п.2
6. Ежемесячно до 6 мес. лечения, после 6 мес. – минимум 1 раз в квартал
- 7,8. При вирусном гепатите в первый месяц еженедельно, далее ежемесячно
9. До начала лечения, далее по показаниям
10. При лечении инъекционными лекарственными средствами – ежемесячно
11. При повышенном показателе креатинина рассчитать клиренс креатинина
12. При лечении Dlm – 1 раз в 2 месяца до 6 месяцев лечения, после 6 месяцев - по показаниям
13. При лечении инъекционными ПВП и при назначении Bdq, Dlm – ежемесячно
- 14,15 При назначении Bdq, Dlm – ежемесячно
16. При лечении инъекционными лекарственными средствами – ежемесячно
- 17,18 При лечении Lzd и E – ежемесячно
19. При лечении Bdq, Dlm ,Cfz, Mfx или с низким уровнем альбумина (<3,4 g/dl) – в первый месяц еженедельно, далее ежемесячно
20. При лечении Pto и PAS – до начала лечения, в первые три месяца 1 раз, при лечении одним из них (Pto или Pas ) – 1 раз в 6 месяцев
- 21,22. По показаниям.
- 23,24. При поступлении, далее по показаниям
25. При поступлении, далее каждые 6 месяцев
26. При поступлении, далее по показаниям
- 27,28. По показаниям