



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Туберкулез органов дыхания у детей

МКБ 10: **A15/A16**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP1**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Российское Общество Фтизиатров**

Утверждены

Российским обществом Фтизиатров

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
__ _____ 201_ г.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация	4
2. Диагностика	9
3. Лечение.....	17
4. Реабилитация	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	25
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	27
Список литературы	29
Приложение А1. Состав Рабочей группы	30
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	32
Приложение А3. Связанные документы.....	34
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов.	35
Приложение В. Информация для пациента	40
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и др.	42

Ключевые слова:

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

Список сокращений

АЛТ –	аланинаминотрансфераза
АСТ –	аспартатаминотрансфераза
АТР -	аллерген туберкулезный рекомбинантный
ВГЛУ -	внутригрудные лимфатические узлы
ВК -	врачебная комиссия
ВОЗ -	всемирная организация здравоохранения
ДМИ -	дополнительные методы исследования
ИП -	искусственный пневмоторакс
КТ -	компьютерная томография
КББ -	клапанная бронхоблокация
ЛТИ -	латентная туберкулезная инфекция
ЛУ –	лекарственная устойчивость
ЛЧ –	лекарственная чувствительность
МКБ 10 –	международная классификация болезней 10 пересмотра
МБ –	микобактерии
МБТ –	микобактерии туберкулеза
МБТК -	микобактерий туберкулезных комплекс
МРТ -	магниторезонансная томография
ПП -	пневмоперитонеум
ППД-Л-	очищенный туберкулин Линниковой
ПТК -	первичный туберкулезный комплекс
ПЧЗТ -	повышенная чувствительность замедленного типа
ПЦР -	полимеразная цепная реакция
ПМПС -	первичная медико-санитарная помощь
ТБ -	туберкулез
ТВГЛУ -	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ТЕ -	туберкулиновая единица
УЗИ -	ультразвуковое исследование
ХТ -	химиотерапия

Термины и определения.

Микрополиадения - увеличение количества и групп периферических лимфатических узлов.

Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) характеризуется наличием триады рентгенологических признаков: первичным аффектом (специфической пневмонией) в легочной ткани, увеличением внутригрудных лимфатических узлов и лимфангитом.

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

Туберкулез - инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящиеся к классу Actinobacterii, порядку Actinomycetales, семейству Mycobacteriaceae, образующие группу *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов характеризуется наличием увеличенных внутригрудных лимфатических узлов при величине его короткого диаметра более 7мм для пациентов в возрасте до 7 лет; свыше 10мм для пациентов старше 7 лет, с изменением структуры и плотности, в одной и/или нескольких группах. Лимфатические узлы определяются при многосрезовой компьютерной томографии и/или компьютерной ангиографии на фоне положительных результатов иммунологических тестов.

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания:

Туберкулез – это инфекционное, специфическое, хроническое заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis complex*).

1.2 Этиология и патогенез туберкулеза.

Mycobacterium tuberculosis complex (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*.

Основными биохимическими компонентами МБТ являются белки (туберкулопротеиды) - носители антигенных свойств; которые индуцируют специфическую тканевую воспалительную реакцию и образование гранулемы, проявляя специфичность в реакциях повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ). Углеводы (полисахариды) отвечают за синтез антител. Липиды поверхностной стенки

(корд-фактор) микобактерий определяют вирулентность возбудителя и образование в культуре скоплений бактерий в виде кос. С липидной фракцией связывают устойчивость возбудителей туберкулеза к кислотам (кислотоустойчивость), щелочам и спиртам.

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.

Туберкулез - это антропонозная инфекция, основным механизмом передачи которой является аэрогенный (воздушно-капельный).

Туберкулез у детей наиболее часто развивается при первичном заражении микобактериями туберкулеза. Основным источником МБТ является больной туберкулезом человек, распространяющий возбудителя (бактериовыделитель). Особое значение при заражении МБТ детей имеет прямой длительный контакт с больными туберкулезом родственниками (родители, бабушки, дедушки, тети, дяди и т.д.).

Патогенез

Туберкулез - хроническая бактериальная инфекция, характеризующаяся развитием клеточно-опосредованной гиперчувствительности замедленного типа и формированием гранулем в пораженных тканях. Вещества, входящие в состав внешней оболочки МБТ, индуцируют специфическую тканевую воспалительную реакцию макроорганизма и образование гранулемы.

Патоморфологически формирование туберкулезной гранулемы складывается из четырех стадий:

- 1) накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов;
- 2) созревание этих клеток в макрофаги и образование макрофагальной гранулёмы;
- 3) созревание и трансформация моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и образование эпителиоидной клеточной гранулёмы;
- 4) образование гигантских клеток Лангханса и формирование гигантоклеточной гранулёмы.

В патогенезе туберкулеза различают два периода – инфицирование и заболевание. Инфицирование – это инфекционный процесс, при котором отсутствуют клинические проявления болезни при наличии жизнеспособных микобактерий в организме (латентная туберкулезная инфекция - ЛТИ). Идентификация ЛТИ (инфицирования) происходит с

помощью иммунобиологических реакций в ответ на введение аллергенов туберкулезных (туберкулина или аллергена туберкулезного рекомбинантного).

При наличии факторов риска внешних и внутренних, приводящих к снижению общей резистентности организма, развивается *заболевание туберкулезом*, которое идентифицируется появлением клинико-рентгенологических и микробиологических признаков патологии.

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

Вторичный процесс возникает в результате эндогенной реактивации туберкулеза на фоне ослабления иммунитета, характеризуются формированием локальных форм или в результате повторного проникновения МБТ в организм из внешней среды - экзогенной суперинфекции.

Для детей характерны признаки первичного туберкулезного поражения. В структуре клинических форм заболевания у детей преобладает туберкулез ВГЛУ – около 75-80%, первичный туберкулезный комплекс – около 10% [1;2].

1.3. Эпидемиология

Туберкулез (ТБ) является одной из наиболее широко распространенных в мире инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) треть населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза. Ежегодно заболевают туберкулезом около 9 млн. человек, умирают от туберкулеза 1,5-2 млн. человек.

ТБ является одной из трех основных причин смерти женщин в возрасте от 15 до 44 лет. В 2014 году примерно 1000000 детей заболели туберкулезом, 140 000 детей умерли от туберкулеза.

В Российской Федерации с 2009 года отмечается благоприятная динамика основных показателей по туберкулезу

Всего в России в 2015г. выявлено 84515 больных активным туберкулезом (86953 в 2014) в том числе: 3052 детей в возрасте 0-14 лет (3182 – в 2014г), 1070 детей в возрасте 15-17 лет (1113-2014г), в целом доля детей составила 4,9% от числа всех заболевших туберкулезом [3].

1.4. Кодирование по МКБ -10

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.

1.5. Классификация

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.

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.

Выделяют следующие клинические формы туберкулеза органов дыхания:

- Первичный туберкулезный комплекс;
- Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов;
- Диссеминированный туберкулез легких;
- Очаговый туберкулез легких;
- Инфильтративный туберкулез легких;
- Казеозная пневмония;
- Туберкулема легких;
- Кавернозный туберкулез легких;
- Фиброзно-кавернозный туберкулез легких;
- Цирротический туберкулез легких;
- Туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема);
- Туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей;
- Туберкулез органов дыхания, комбинированный с профессиональными пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез).

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

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

Фаза:

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

Бактериовыделение:

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

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

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

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез:

Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей могут отсутствовать (при малых формах) либо наблюдаются в виде слабовыраженных грудных жалоб и симптомов интоксикации.

- При выяснении жалоб рекомендуется обратить внимание на кашель (более 3 недель) сухой или с небольшим количеством слизистой мокроты без запаха, на фоне периодически возникающей субфебрильной температуры [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *длительный кашель в анамнезе в сочетании с потерей массы тела и периодическим повышением температуры тела до субфебрильных цифр позволяет думать о заболевании туберкулезом.*

- При сборе анамнеза рекомендуется обратить внимание на случаи заболеваемости туберкулезом близких родственников, соседей, друзей, т.е. выявить контакт [5;6].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b).

Комментарии: *дети, особенно раннего возраста, как правило, заболевают туберкулезом, находясь в контакте с больными взрослыми или подростками.*

- Рекомендуется выяснить спектр лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя у источника инфекции [7].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

- При расспросе родителей рекомендуется собрать сведения о вакцинации против туберкулеза, проведение ребенку туберкулиновых проб и других диагностических иммунологических тестов [8].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *дети, не вакцинированные против туберкулеза в родильном доме, относятся к группе риска по заболеванию, туберкулезный процесс у них склонен к генерализации. Туберкулиновые пробы при инфицировании вирулентными микобактериями (от больного) будут нарастать на фоне монотонной чувствительности к туберкулину, связанной с поствакцинным иммунитетом у привитых БЦЖ.*

- Рекомендуется обратить внимание при сборе анамнеза на факт лечения ребенка препаратами, вызывающих иммуносупрессию.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *при лечении системных заболеваний у детей (ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) часто применяют в лечении биологически активные препараты, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли, которые вызывают снижение иммунитета, тем самым способствуют у инфицированных активации туберкулезной инфекции с возможным развитием заболевания.*

2.2.Физикальное обследование

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется начать с наружного осмотра, измерения роста, массы тела, уровня физического развития

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *Самочувствие больного часто не страдает. Возможно наличие клинических симптомов интоксикации: снижение массы тела и тургора подкожной клетчатки; бледность кожных покровов и синева под глазами. При распространенных и осложненных туберкулезных процессах возможна одышка смешанного характера. В отдельных случаях могут быть проявления параспецифических реакций:*

- узловатая эритема (*eritema nodosum*);
- кератоконъюнктивит;
- ревматоид Понсе.

- Рекомендуется провести пальпацию периферических лимфатических узлов [4;8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: микрополиадения является патогномичным признаком у детей с туберкулезной интоксикацией и туберкулезом. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 5-7 группах, становятся увеличенными в размерах, множественными.

2.3.Лабораторная диагностика

на этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется провести общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), исследование электролитов крови, общий анализ мочи [4; 8].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2b).

Комментарии: в анализе крови могут быть умеренные проявления в виде снижение гемоглобина, лейкоцитоза, лимфопении. В анализе мочи может определяться белок, повышенное содержание лейкоцитов и эритроцитов, что диктует необходимость исключения туберкулеза почек.

- Рекомендуется всем пациентам провести исследование мокроты и/или другого биологического материала на МБТ

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств-2b).

Комментарии: при туберкулезе органов дыхания доступным и часто исследуемым диагностическим материалом является мокрота. При отсутствии возможности собрать мокроту у пациента с подозрением на туберкулез легких, могут исследоваться и другие виды диагностических материалов (промывные воды бронхов, аспирационный материал, браш-биоптат, биоптат, экссудат, у детей младшего возраста – мазок из ротоглотки и др.). У детей младшего возраста (до 3-х лет) вследствие невозможности собрать мокроту, исследуют промывные воды желудка. Поскольку эта методика связана со значительными неудобствами для пациента, а частота положительных результатов при микроскопии низкая, то эту процедуру следует применять только при наличии осложненного течения туберкулеза и подозрении на ЛУ МБТ.

- Не рекомендуется взятие промывных вод желудка при остром респираторном нарушении (учащенное дыхание, затрудненное дыхание, гипоксия); в случае склонности к кровотечениям при тромбоцитопении, кровоточивости десен, носовых кровотечениях; при наличии в анамнезе эпилепсии, судорожных состояний; заболевании пищевода и желудка.

Уровень убедительности рекомендаций - D (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендуется до начала химиотерапии провести микроскопическое исследование мокроты (альтернативного материала) методом люминесцентной микроскопии или по Цилю-Нильсену.

Уровень убедительности рекомендаций - A (уровень достоверности доказательств - 1b).

- Рекомендуется до начала химиотерапии провести молекулярно-генетические методы (ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая, биочиповая, картриджная технологии).

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств- 2b)

- Рекомендуется одновременно для выделения культуры микобактерий провести посев диагностического материала на жидкие и/или плотные питательные среды.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2b).

Комментарии: обнаружение микобактерий в диагностическом материале позволяет подтвердить диагноз туберкулеза (верифицировать). Кроме того, молекулярно-генетические методы позволяют быстро определить чувствительность возбудителя к рифампицину (установить МЛУ МБТ), что очень важно для назначения адекватного режима химиотерапии в самом начале. Культуральный метод на твердые питательные среды позволяет выделить культуру возбудителя, необходимую для определения его видовой принадлежности и определения широкого спектра лекарственной устойчивости, дифференцировать МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

- Рекомендуется для выявления возбудителя туберкулеза проводить анализ двух образцов диагностического материала, собранных до начала лечения в первые 2-3 дня.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 2b).

Комментарии: 1-й образец: микроскопия из осадка, посев на 1 пробирку с жидкой питательной средой (для культивирования в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов) и параллельно на 1 пробирку с плотной питательной средой, ПЦР-исследование для обнаружения ДНК МБТ.

2-й образец: люминесцентная/LED микроскопия из осадка, посев на 1 пробирку с жидкой средой и на 1 пробирку с плотной средой, ПЦР-исследование для обнаружения ДНК МБТ - в случае, если первый результат тестирования методом ПЦР был отрицательным.

Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

- Перед началом лечения рекомендуется назначить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ хотя бы к изониазиду и рифампицину. Определение устойчивости как минимум к рифампицину является обязательным.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств- 1b)

- Рекомендуется определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину, амикацину или канамицину, капреомицину, офлоксацину.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 2b).

- Не рекомендуется проводить дублирующие исследования ЛЧ МБТ к одному и тому же препарату на жидких и плотных питательных средах одновременно.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств- 4)

2.4 Инструментальная диагностика

На этапе постановки диагноза

- Рекомендуется обзорная рентгенограмма органов грудной клетки для визуализации изменений, характерных для туберкулезного процесса.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b).

Комментарии: Обзорная рентгенография органов грудной клетки проводится пациентам с подозрением на туберкулез, из групп риска по заболеванию туберкулезом с отрицательной реакцией на аллерген туберкулезный рекомбинантный.

- Рекомендуется **компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки** для подтверждения туберкулеза органов грудной клетки (внутригрудных лимфатических узлов, легких) [7; 9].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a).

Комментарии: *Компьютерная томография органов грудной клетки проводится всем пациентам с положительными результатами на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, с симптомами, подозрительными на туберкулез независимо от результатов иммунологических тестов; лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией.*

Лимфатический узел считается увеличенным при величине его короткого диаметра более 7 мм для пациентов в возрасте до 7 лет; свыше 10 мм для пациентов старше 7 лет. При нативном (без внутривенного контрастирования) КТ исследовании лимфатические узлы видны на фоне жировой клетчатки средостения. Не подлежат планиметрическому изменению лимфатические узлы корней легких, узлы легочных связок и узлы бифуркационной группы в средостении в связи с отсутствием или малой выраженности в этих областях жировой клетчатки. Для оценки указанных групп лимфатических узлов необходимо использовать внутривенное контрастирование при КТ или альтернативные методики (МРТ, эндоУЗИ).

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

- Рекомендуется проведение **эндоскопического исследования бронхиального дерева (трахеобронхоскопия)** [4;].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а).

Комментарии: *трахеобронхоскопия позволяет обследовать состояние трахеи и бронхов, выявить патологические изменения (туберкулез бронхов) и, что самое ценное, провести прицельную биопсию измененной слизистой для морфологического подтверждения диагноза. При отсутствии мокроты позволяет взять смыв с бронхов для микробиологического исследования. Эндоскопический осмотр и биопсия образований (чаще грануляций) слизистой бронхов у пациентов младшего и среднего возраста проводится в условиях седации, что требует предварительной консультации и сопровождения анестезиолога. У детей старшего возраста и подростков, при не тяжелом общем состоянии, трахеобронхоскопию рекомендуют проводить с использованием местной анестезии.*

- Рекомендуется проведение **ультразвукового исследования (УЗИ) органов грудной клетки** для выявления выпота (экссудата) в плевральную и перикардальную полости, что в некоторых случаях может иметь значение в диагностике (исследование экссудата) и тактики лечения [4; 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2б).

2.5. Иная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется проведение иммунодиагностики (специфические диагностические тесты с применением антигенов микобактерий туберкулеза) проводится с целью выявления сенсibilизации организма (инфицирования) к микобактериям туберкулеза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2b).

Комментарии: Для проведения иммунодиагностики применяются:

- аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении (очищенный туберкулин Линниковой — ППД-Л), биологическая активность которого измеряется в туберкулиновых единицах (проба Манту с 2ТЕ);

- аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг). Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Действие препарата основано на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* антигены.

- Рекомендуется всем детям с положительной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ проводить пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным [8; 10].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: АТР предназначен для оценки активности туберкулезной инфекции с целью выявления лиц с высоким риском развития туберкулеза. Альтернативным методом может являться диагностический тест *QuantiFERON®-TB Gold*, предназначенный для оценки клеточного иммунного ответа *in vitro* на стимуляцию специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* антигенами ESAT-6, CFP-10. Тест основан на количественном определении интерферон-гамма (IFN- γ). Положительный результат в обоих случаях свидетельствует в пользу активно метаболизирующей популяции МБТ, что требует более тщательного обследования в плане исключения локальной формы туберкулеза, в частности, выполнение КТ органов грудной клетки.

- Не рекомендуется проведение иммунологических диагностических тестов (вышеуказанных) у детей больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. [11].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

- Рекомендуется в трудных случаях установления диагноза туберкулеза ВГЛУ и/или легких проведение биопсии доступного внутригрудного лимфатического узла или пораженного участка ткани легкого [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a).

Комментарии: Биопсия необходима для получения материала с целью проведения гистологического и иммуногистохимического исследования. Морфологическая верификация диагноза рекомендована в случае дифференциальной диагностики туберкулеза и пролиферативных процессов.

- Рекомендуется проведение аудиометрического исследования при подозрении на тугоухость.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1a).

Комментарии: Аудиметрия показана всем пациентам с нарушением слуха для решения вопроса включения в схему химиотерапии аминогликозидов (амикацин, канамицин) и полипептидов (каприомицин).

- Рекомендуется осмотр врача-офтальмолога при назначении этамбутола.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: этамбутол обладает побочным действием на глаза – снижает поля периферического зрения, поэтому в случаях патологии со стороны глаз не рекомендуется назначение этамбутола.

- Рекомендуется **обследование на этапе контроля эффективности лечения**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Обследование включает:

1.Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ), общий анализ мочи 1 раз в месяц;

2.Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки через 2 месяца лечения и затем каждые 2 месяца при лечении по I, II и III режимам химиотерапии и каждые 3 месяца при лечении по IV и V режимам (по показаниям КТ органов грудной клетки);

3. КТ органов грудной клетки через 6 месяцев лечения при замедленной динамике процесса с последующей консультацией фтизиохирурга;

4. Микроскопическое исследование и посев из двух образцов мокроты или другого диагностического материала на МБТ проводят по исходу 2-го месяца и затем

ежемесячно до получения двух последовательных отрицательных результатов методом посева;

5. *Определение лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам при положительных результатах через 2 месяца и в процессе лечения;*

6. *УЗИ органов грудной клетки проводят при наличии экссудата в плевральной и перикардальной полостях, выявленных на этапе диагностики;*

7. *Аудиометрия через 2 месяца пациентам, получающим аминогликозиды;*

8. *Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в конце основного курса химиотерапии*

- Не рекомендуется проводить дальнейшее бактериоскопическое исследование диагностического материала при отрицательных результатах из 2-х образцов до начала химиотерапии (на этапе диагностики) и через 2 месяца лечения при положительной клинико-рентгенологической динамике процесса.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

Лечение детей больных туберкулезом должно быть комплексным. Химиотерапия – основной метод лечения туберкулеза. Противотуберкулезные препараты (ПТП) назначают в максимальных терапевтических дозах, соответствующих возрасту.

3.1.1. Общие принципы химиотерапии при туберкулезе

1. Химиотерапия проводится в 2 фазы: фаза интенсивной терапии и фаза продолжения лечения.

- Фаза интенсивной терапии направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное сокращение популяции микобактерий туберкулеза и профилактику развития лекарственной устойчивости возбудителя.

- Фаза продолжения терапии направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента.

Препараты, применяемые в лечении туберкулеза:

Противотуберкулезные ПТП 1-го ряда, основные (препараты выбора для лечения лекарственно чувствительного ТБ):

изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин;

Противотуберкулезные препараты 2-го ряда, резервные (препараты выбора для лечения лекарственно устойчивого ТБ) :

канамицин, амикацин, капреомицин (полипептидный а/б), левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, цикloserин, теризидон, аминосалициловая кислота;

Препараты с противотуберкулезной активностью 3-го ряда:

линезолид, амоксициллина клавуланат, кларитромицин, имипенем/циластатин, меропенем;

Новые препараты:

Бедаквилин (из группы диарилхинолинов),

Перхлорон (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат).

В процессе химиотерапии обязателен непосредственный контроль медицинского персонала за приемом противотуберкулезных препаратов.

Назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий препаратов, симптоматическая и патогенетическая терапия.

3.1.2. Режимы химиотерапии

(Режимы химиотерапии и комбинация препаратов представлены в таблице П4 Приложения Г).

- Рекомендуется назначение I и III режимов химиотерапии при сохраненной лекарственной чувствительности МБТ или при отсутствии теста на ЛЧ без риска МЛУ, с предпочтительным назначением рифампицина не только в фазу интенсивной терапии, но и на фазе продолжения.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b).

- Рекомендуется назначение II режима химиотерапии при монорезистентности к изониазиду или полирезистентности (но не МЛУ).

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется назначение IV режима химиотерапии при МЛУ МБТ с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам или при отсутствии теста на ЛЧ на основании риска МЛУ ТБ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1b).

Комментарии: Группы высокого риска МЛУ ТБ (у детей):

- заболевшие из достоверного контакта с больным МЛУ МБТ или хроническим больным с бактериовыделением, или больными туберкулёзом, ранее получавших 2 и более неэффективных курсов химиотерапии;
- больные туберкулёзом, ранее получавшие 2 и более неэффективных курсов химиотерапии туберкулеза;
- больные с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения;
- больные с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой и/или сохранением или появлением бактериовыделения на фоне лечения при невозможности определения ЛЧ МБТ (нет мокроты, нет ускоренных молекулярно-генетическим методов);
- Рекомендуется назначение V режима химиотерапии при установленной МЛУ МБТ с дополнительной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

- Не рекомендуется назначение фторхинолонов по I и III режимам химиотерапии [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Не рекомендуется назначение этамбутола в фазе продолжения лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Не рекомендуется интермиттирующий прием препаратов в фазе продолжения лечения в виду низкой эффективности и риска развития лекарственной устойчивости.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз, предписанных I и III режимами, переходят к фазе продолжения химиотерапии.

Решением ВК фаза интенсивной терапии может быть продлена:

- до приема 90-120 суточных доз (3-4 месяцев) до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулёзом;
- при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики.

Длительность фазы продолжения лечения по I режиму химиотерапии составляет:

4 месяца (не менее 120 суточных доз) - у впервые выявленных больных туберкулёзом;

5 месяцев (не менее 150 суточных доз) - у пациентов из групп «После прерывания курса химиотерапии», «Рецидив туберкулёза» и «Прочие случаи повторного лечения».

При сохранении или появлении бактериовыделения и/или при наличии отрицательной клинико-рентгенологической динамики туберкулёзного процесса необходимо повторить исследование по определению лекарственной чувствительности возбудителя МГМ и/или культуральным методом на жидких средах и по его результатам принять решение о продолжении или изменении режима химиотерапии.

Длительность лечения пациентов с распространённым процессом может быть увеличена до 12 месяцев по решению ВК.

Решение о назначении больному ребёнку IV и V режимов химиотерапии принимается ВК головной медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ.

- Рекомендуется суточные дозы противотуберкулезных препаратов (таблица П5 Приложения Г): изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин назначать в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови.

Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – 3).

- Не рекомендуется назначать в один прием суточные дозы препаратов: протионамид, этионамид (могут делиться на два-три приема в зависимости от индивидуальной переносимости препаратов).
- **Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – 3).**
- Рекомендуется проводить мониторинг нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты и проводить их коррекцию (клинический и лабораторный мониторинг побочных реакций представлен в таблице П6 Приложения Г).

Уровень убедительности рекомендаций – C (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Неблагоприятные побочные реакции могут возникать из-за взаимодействия препаратов между собой. К наиболее распространённым нежелательным эффектам относят гепатотоксические реакции, возникающие чаще всего при применении изониазида, рифампицина и пиразинамида.*

Необходимо помнить, что:

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

- большинство неблагоприятных побочных реакций умеренно выражены и легко управляемы без отмены противотуберкулезной терапии.

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

- Не рекомендуется отменять противотуберкулезные препараты при бессимптомное повышение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ) не более, чем в 3 раза по сравнению с нормой [12].

3.2. Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнить оперативный этап лечения при отсутствии эффекта от консервативного лечения (сохранения каверны в легочной ткани), при наличии выраженных остаточных изменений после спонтанного излечения (конгломераты кальцинированных внутригрудных лимфатических узлов) [2; 4].

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается ВК с участием фтизиатра, детского хирурга и детского анестезиолога (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 случае туберкулемы - не менее 1 месяца).

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

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

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

Общая длительность химиотерапии пациента, страдающего туберкулезом, определяется режимом химиотерапии в соответствии с результатом ТЛЧ.

При составлении режима химиотерапии больных, подвергшихся хирургическому

вмешательству, учитываются результаты определения лекарственной чувствительности возбудителя, полученного из операционного материала.

3.3. Иное лечение

3.3.1. Коллапсотерапия

- Рекомендуется применять у детей старшего возраста и подростков.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Методы коллапсотерапии:

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).

Показания к проведению искусственного пневмоторакса (ИП):

Формирование ИП (консультация хирурга) на стороне поражения показано при наличии сформированных каверн без выраженной инфильтрации у больных при непереносимости основных химиопрепаратов, лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих проведение адекватной химиотерапии.

Показания к проведению пневмоперитонеума (ПП):

- деструктивные процессы в нижних долях легких независимо от клинической формы;
- деструктивные распространенные процессы в верхних долях легких при противопоказаниях или невозможностью проведения ИП;
- кровохарканье

Технология клапанной бронхоблокации (КББ) применяется для лечения тонкостенных каверн и полостей распада без выраженной перифокальной инфильтрации при диссеминированном, кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе и противопоказаниях к хирургическому лечению.

- Не рекомендуется проводить ИП при:

казеозной пневмонии; выраженных плевральных фибриновых наложениях (спаечный процесс) на стороне поражения; экссудативном плеврите; активном туберкулезе бронхов на стороне поражения; дыхательной недостаточности, бронхообструктивном синдроме.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

- Не рекомендуется проводить ПП при:

наличии дыхательной недостаточности; воспалительных изменениях в брюшной полости, грыжи белой линии живота; активного туберкулёза органов малого таза; раннего послеоперационного периода на органах брюшной полости.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

- Не рекомендуется проводить КББ при воспалительных заболеваниях бронхов, рубцовом стенозе бронхов.

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 3).

3.3.2. Патогенетическая и симптоматическая терапия

- Рекомендуется патогенетическая и симптоматическая терапия всем пациентам с активным туберкулезом.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: *Патогенетическая и симптоматическая терапия является одним из компонентов комплексного лечения больных туберкулезом и направлена на повышение его эффективности. Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии. Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом возраста ребенка, фазы процесса, имеющихся функциональных нарушений. Кортикостероидные препараты рекомендуют применять при лечении тяжелых форм туберкулеза, протекающих с выраженными экссудативными реакциями, полисерозитами в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сутки в течение 1-2 месяцев с постепенным снижением суточной дозы. Для лечения больных МЛУ ТБ рекомендуется назначение адъювантов химиотерапии – глутамил-цистеинил-глицин динатрия.*

4. Реабилитация

- Рекомендуется включить в план реабилитационных мероприятий на всем протяжении специального лечения оказание социально-педагогической помощи пациенту, а также социально-психологическую поддержку семьи.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 2а).

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

4.1. Этапы реабилитации

Этапная реабилитация – важный момент медицинской реабилитации, особенно при хронических процессах.

4.1.1. Стационарный этап

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

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

4.1.2. Санаторный этап

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

Преимущества санаторного этапа реабилитации:

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

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

4.1.3. Амбулаторный этап

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

Преимущества амбулаторного этапа реабилитации:

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение это один из самых важных периодов реабилитации пациентов.

- После окончания основного курса лечения рекомендуется динамическое наблюдение врача фтизиатра в течение 1 года пациентов без остаточных посттуберкулезных изменений, в течение – 2-х лет – с малыми остаточными изменениями и в течение 3-х лет – с большими остаточными изменениями, затем 1 раз в 6 месяцев. Комплексное обследование пациентов проводится не реже 1 раза в 6 месяцев.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2а).

Комментарии: *Обследование включает в себя:*

1. Клинический анализ крови и мочи;
2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки;
3. КТ органов грудной клетки (1 раз в год);
4. УЗИ – по показаниям;
5. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (1 раз в год)

В настоящее время диспансерное наблюдение больных туберкулезом осуществляется в соответствии с приложением 7 приказа Минздрава России №109 от 21.03.2003 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации".

Профилактика

- Рекомендуется проводить химиопрофилактику (превентивное лечение противотуберкулезными препаратами) детям из групп повышенного риска заболевания туберкулезом.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1а).

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

Различают социальную, санитарную и специфическую профилактику туберкулеза.

К мерам социальной профилактики относят:

оздоровление условий труда и быта;

формирование здорового образа жизни;

нормативная регуляция миграции;

борьба с алкоголизмом и наркоманией

социальная поддержка малоимущих, бездомных, прибывших из мест лишения свободы;

соблюдение санитарно-гигиенических норм во ФСИН.

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 больных с заразными формами туберкулеза и ограничение допуска лиц, больных туберкулезом, к работе в некоторых профессиях. Вторая составляющая санитарной профилактики – социальные, противоэпидемические и лечебные мероприятия в очагах туберкулезной инфекции. Лица, контактирующие с больными туберкулезом, должны быть изолированы из очага туберкулезной инфекции.

Третьей составляющей санитарной профилактики является санитарно-просветительная работа среди населения. В первую очередь, самому больному следует привить необходимые гигиенические навыки, от которых во многом будет зависеть здоровье окружающих его людей. Санитарное просвещение контактных с бациллярными больными, особенно среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, должно быть направлено на разъяснение необходимости регулярного обследования в диспансере, важности длительного и систематического проведения мероприятий в очаге туберкулеза.

Под специфической профилактикой понимают вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ (БЦЖ-М) и химиопрофилактику. Проведение вакцинации и ревакцинации осуществляется согласно Национальному календарю прививок (Приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»).

*Химиопрофилактику (превентивную химиотерапию) **рекомендуется** проводить детям с латентной туберкулезной инфекцией с положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (подробно критерии формирования групп риска по заболеванию туберкулезом у детей и принципы назначения превентивного лечения изложены в клинических рекомендациях по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции).*

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

На течение туберкулезного процесса у детей может оказывать отрицательное влияние:

1. ВИЧ - инфекция.

Клинико-рентгенологические особенности проявлений туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей в большей степени присущи больным с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. По мере выраженности снижения CD4-лимфоцитов уменьшается доля больных с ограниченными процессами и нарастает доля больных с распространенными процессами. При количестве в периферической крови CD4 менее 200 клеток/мкл или менее 15% в 50% случаев регистрируется диссеминированный или генерализованный туберкулез. Диссеминированный (генерализованный) туберкулез у детей больных ВИЧ-инфекцией в 20 раз чаще диагностируется при тяжелом иммунодефиците, чем при отсутствии иммунодефицита [11].

2. Позднее выявление заболевания и как следствие – поздно начатое лечение.

У детей раннего возраста и подростков туберкулезный процесс склонен к прогрессированию с развитием диссеминированного туберкулеза и деструктивных форм туберкулеза.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества представлены в таблице №4.

Таблица 4

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Этап постановки диагноза			
1	Выполнен осмотр, пальпация периферических лимфатических узлов	3	C
2	Выполнена иммунодиагностика	2b	C
3	Выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки	1b	A
4	Выполнено УЗИ органов грудной клетки	2b	C
5	Выполнено КТ органов грудной клетки	1a	A
6	Выполнено эндоскопическое исследование бронхов	2b	A
7	Выполнено исследование мокроты (промывных вод бронхов) на МБТ всеми методами	1a	B
8	Выполнено молекулярно-генетическое исследование диагностического материала и определение лекарственной устойчивости как минимум к рифампицину при выделении ДНК	2b	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
9	Выполнено исследование МБТ культуральным методом с определением лекарственной чувствительности	2b	B
10	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ), общий анализ мочи	2b	C
Этап противотуберкулезного лечения			
1	Выполнено назначение химиотерапии после установления диагноза: туберкулез органов дыхания	1a	B
2	Режим химиотерапии назначен с учетом лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам	1a	B
3	Режим химиотерапии назначен с учетом риска развития туберкулеза с МЛУ МБТ	3	D
4	В схему химиотерапии по 1/3 режимам включен рифампицин (в дозе 10 мг/кг) или рифабутин (в дозе 5 мг/кг)	1b	A
5	Препараты больной принимает под контролем медицинского персонала	2 b	C
6	Выполнено назначение консультаций специалистов: офтальмолога, отоларинголога	3	D
Этап контроля эффективности лечения			
1	Выполнен осмотр, пальпация периферических лимфатических узлов	3	C
2	Выполнено исследование мокроты на МБТ через 2 месяца лечения (определение ТЛЧ при обнаружении МБТ)	1b	A
3	Выполнено рентгенологическое исследование (обзорная рентгенограмма) каждые 2 месяца основного курса ХТ	2 b	C
4	Принято больным более 80% суточных доз противотуберкулезных препаратов	4	D
5	Выполнена КТ органов грудной клетки 1 раз в 3 месяца на протяжении всего лечения	2 b	C
6	Выполнен общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (белок, альбумин, общий билирубин, АЛТ, АСТ), общий анализ мочи 1 раз в месяц	2 b	C
7	Проводится мониторинг и коррекция побочных проявлений противотуберкулезных препаратов	1 b	A
8	Выполнена консультация офтальмолога,	4	D

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	отоларинголога через 2 месяца и по окончании интенсивной фазы химиотерапии		
9	Выполнена консультация фтизиохирурга после 6 месяцев химиотерапии больных с деструктивными формами туберкулеза	4	D
Этап проведения сопроводительной терапии			
1	Назначена гепатопротекторная терапия при повышении ферментов печени (АЛТ, АСТ)	4	C
2	Назначено лечение сопутствующей патологии (сахарный диабет и другие)	1 b	A
3	Назначено лечение ВИЧ-инфекции при Ко-инфекции (ВИЧ+туберкулез)	1 b	A

Список литературы

1. Аксенова В.А. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - № 3 – С. 40-46.
2. Овсянкина Е.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных туберкулезом легких детей из очагов туберкулезной инфекции / Е.С. Овсянкина, М.Г. Кобулашвили // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров: тез. докл., Москва, 2007 г. – М., 2007. – С. 260.
3. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2014-15гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. Москва, 2016. – 92с.
4. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; с. 374-383.
5. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4. - С. 84.
6. Старшинова А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2013. 46с.
7. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения, 2007г.

8. Барышникова Л.А. Особенности туберкулезной инфекции у детей и подростков в современных условиях (эпидемиология, клинические проявления, профилактика). Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2011; 281с.

9. Вилк В.В. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза у детей / В.В. [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4. - С. 84.

10. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Алгоритм выявления и дифференциальной диагностики туберкулеза с использованием аллелгена туберкулезного рекомбинантного (белок CFP10-ESAT6) в стандартном разведении (Диаскинтест) в группах риска по заболеванию // Пульмонология.- 2011.-№2.- С.68-74.

11. Клевно Н.И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией (распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Москва., 2015, 49с.

12. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения. 2014г. 51с.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Аксенова Валентина Александровна профессор, д.м.н.

Барышникова Лада Анатольевна, д.м.н.

Васильева Ирина Анатольевна, профессор, д.м.н.

Довгалюк Ирина Федоровна профессор, д.м.н.

Долженко Елена Николаевна

Кзаков Алексей Владимирович, к.м.н.

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н.

Корнева Наталья Вячеславовна, к.м.н.

Мотанова Людмила Николаевна, профессор, д.м.н.

Овчинникова Юлия Эдуардовна, к.м.н.

Поддубная Людмила Владимировна профессор, д.м.н.

Попов Сергей Александрович, к.м.н.

Самойлова Анастасия Геннадьевна, к.м.н.

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н.

Тюрин Игорь Евгеньевич, профессор, д.м.н.

Черноусова Лариса Николаевна, профессор, д.б.н.

Чугаев Юрий Петрович, профессор, д.м.н.

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Медицинские специалисты по специальности «фтизиатрия».
2. Студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы, аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Оценка значимости проводилась в соответствии с рейтинговой оценкой уровней достоверности доказательств (табл. П1).

Таблица П1

Уровни достоверности доказательности

Уровень достоверности	Тип данных
1a	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1b	Качественно проведенные мета-анализы, РКИ с низким риском систематических ошибок
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описание случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Оценка уровня убедительности рекомендаций проводилась в соответствии с рейтинговой оценкой (табл. П2).

Таблица П2

Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Основание рекомендации
А	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ
В	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
С	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего

	качества, непосредственно применимых к данной рекомендации
D	Доказательства уровня 3 или 4

Приложение А3. Связанные документы

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

- 1) Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951)
- 2) Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003)
- 3) Инструкция по организации диспансерного наблюдения и учёту контингентов противотуберкулёзных учреждений (Приказ Минздрава России от №109 от 21.03.2003)
- 4) Правила организации деятельности санатория для лечения туберкулеза всех форм (Приказ Минздрава России №932-н от 15.11.2012)
- 5) Профилактика туберкулеза (Постановление Главного санитарного врача от 22.10.2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13)
- 6) Номенклатура специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование (Приказ Минздрава России от 07.10.2015 №700н)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациентов.

1. Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания (дети)

Включает несколько этапов диагностического поиска.

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

Лица с положительными результатами на иммунологические тесты отбираются при массовом обследовании детского и подросткового населения (скрининг). Проводится в условиях ПМСП.

С этой целью в России проводится ежегодный скрининг на туберкулез детского населения при помощи внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 ТЕ) – массовая туберкулинодиагностика.

С 8 летнего возраста рекомендована проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) и по показаниям – детям до 7 лет (при инфицировании МБТ).

Лица с положительным результатом на пробу Диаскинтест, с симптомами, похожими на туберкулез (кашель более 3 недель, субфебрильная температура более 2 недель), направляются на консультацию фтизиатра.

1.2. Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы.

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

С этой целью проводятся следующие методы исследования:

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

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

- *Тщательный сбор анамнеза:*

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

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

- *Объективный осмотр:*

Выявление «системной воспалительной реакции» - проявляющейся общими симптомами интоксикации, антропометрия с оценкой физического развития, аускультация (наличие хрипов и т.д.), состояние периферических лимфатических узлов,

Лабораторная диагностика

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

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

Лучевая диагностика

Детям с подозрением на туберкулез показана обзорная рентгенограмма органов грудной клетки.

Всем детям с положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) показана КТ органов грудной клетки.

Дополнительные методы исследования (ДМИ) проводят по показаниям:

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

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

Инвазивные методы обследования:

Трахеобронхоскопия проводится:

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

Общая схема обследования при подозрении на туберкулез органов дыхания у детей и ведение пациента представлена на рисунке П 1.

Схема диагностики туберкулеза органов дыхания у детей представлена на рисунке П 2.

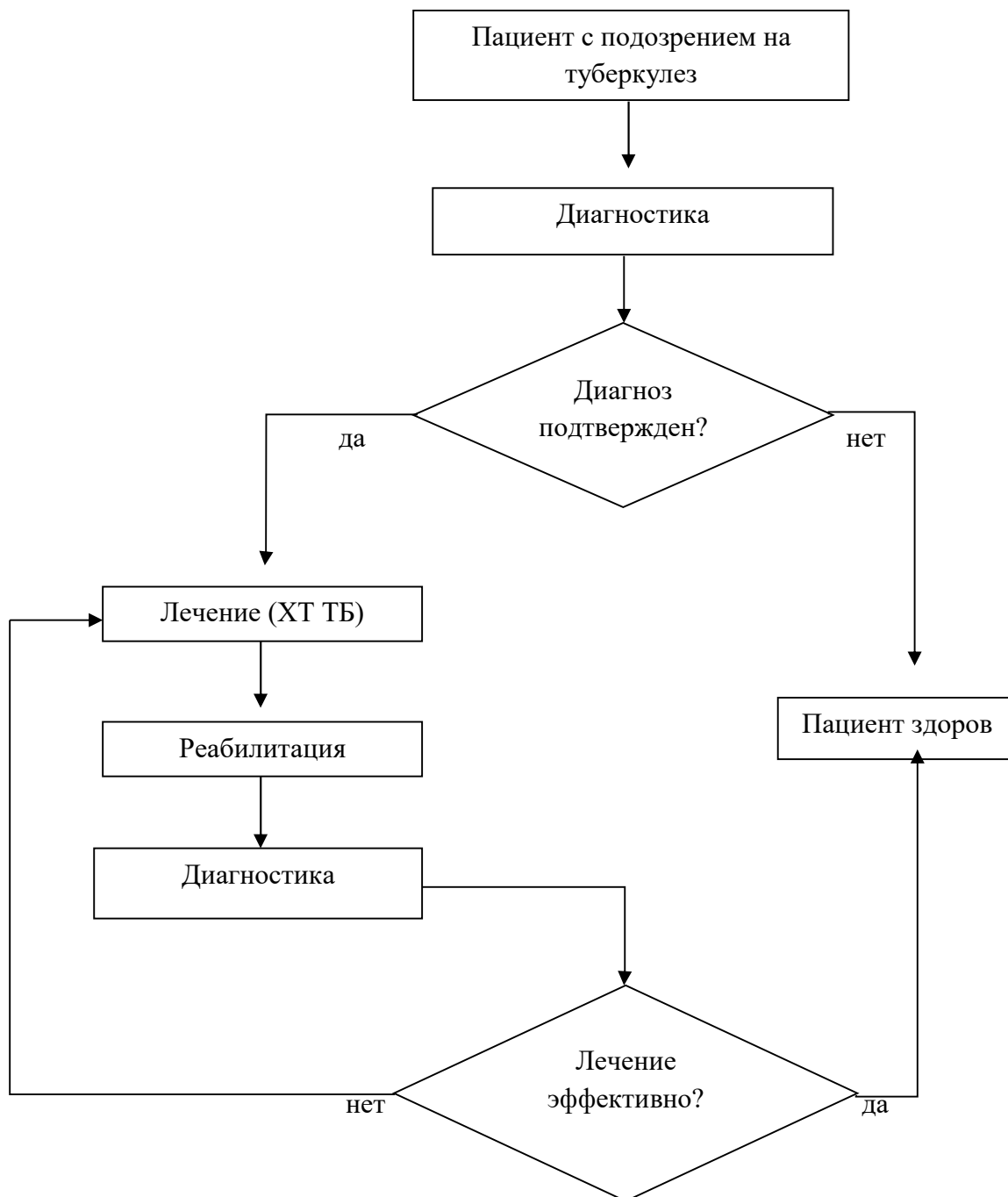


Рис. П1. Общая схема обследования при подозрении на туберкулез органов дыхания у детей и ведение пациента.

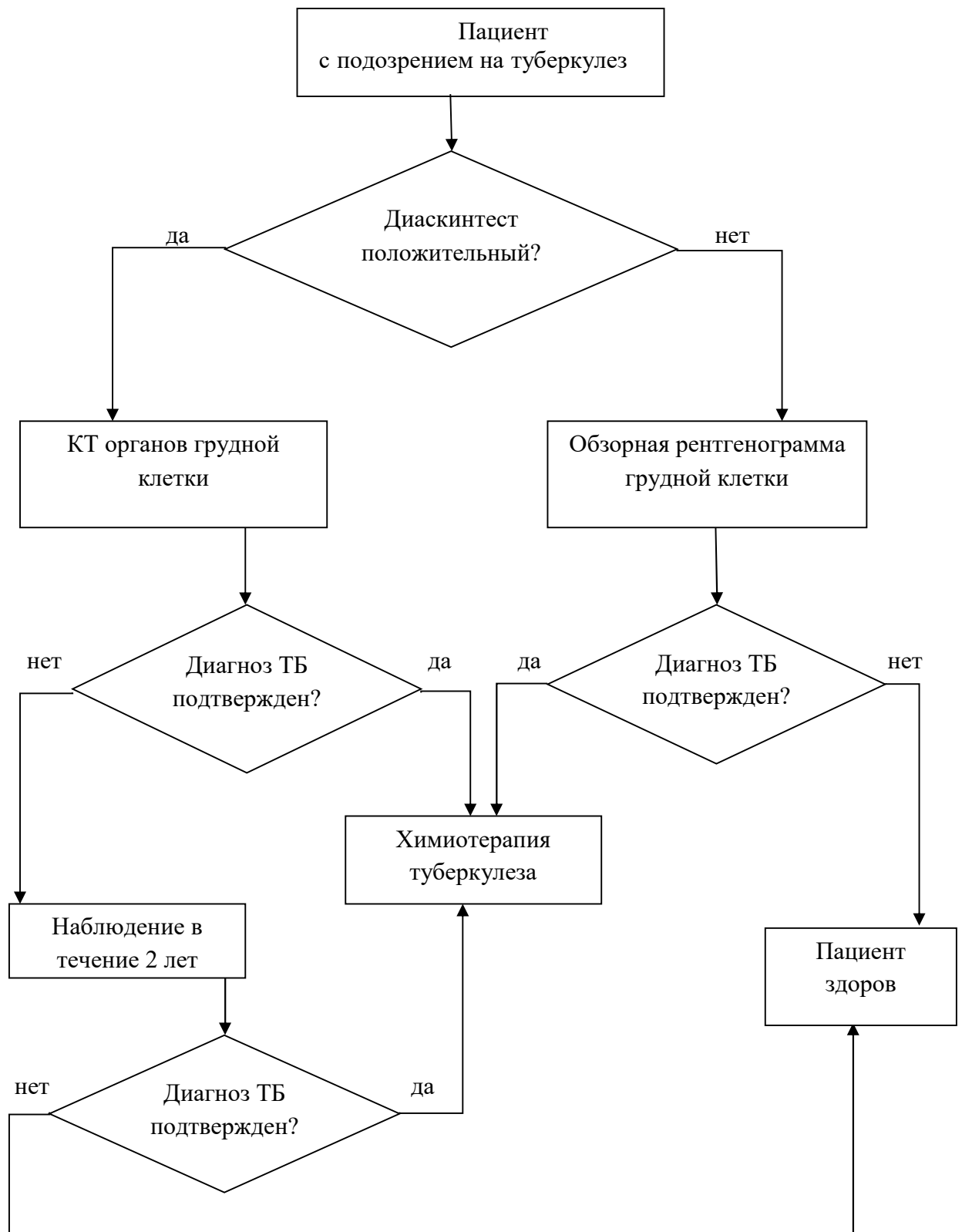


Рис. П2. Схема диагностики туберкулеза органов дыхания у детей

1.2. Алгоритм выбора режима химиотерапии (дети).

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

Выбор режима химиотерапии у больных туберкулезом с отрицательными результатами микробиологического и молекулярно-генетического исследования диагностического материала или при положительном результате молекулярно-генетического исследования, но недостаточном количестве материала для определения лекарственной чувствительности возбудителя основывается на данных анамнеза о риске множественной лекарственной устойчивости (рис.П.3).

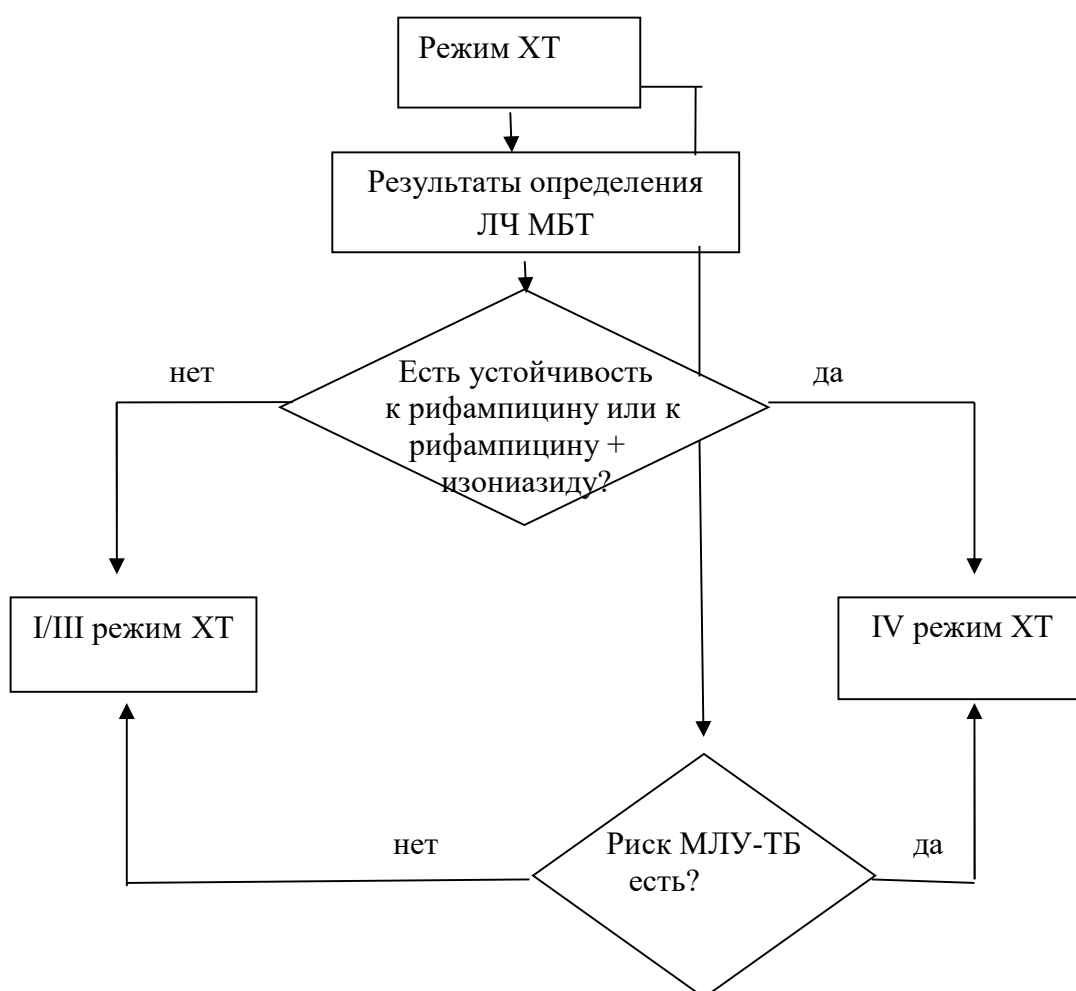


Рис.П2. Схема выбора режима химиотерапии (ХТ) у детей

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: кости, мозг, почки). Возбудитель туберкулеза находится в организме трети населения земного шара, это означает, что 2 миллиарда людей планеты инфицированы туберкулезом.

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. Больной заразной формой туберкулеза, не получающий необходимого лечения, заражает примерно 10 - 15 человек в год. Для детей особо опасными являются больные туберкулезом родственники (мамы, папы, бабушки, дедушки и т.д.) Реже заразиться туберкулезом можно при употреблении в пищу молочных продуктов от больных туберкулезом животных.

Когда развивается туберкулез?

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

Как проявляется туберкулез?

Туберкулез у детей может начинаться и протекать бессимптомно. У части больных 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 (Диаскинтест). Затем по результатам проб проводят рентгенологическое обследование. Туберкулиновые 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 – 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 Г. Шкалы оценки, вопросники и т.д., приведённые в
тексте клинических рекомендаций»**

Комбинация препаратов при назначении пациенту показанного режима приведена в таблице П4.

Таблица П4

Режимы химиотерапии и комбинации препаратов

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	2-3 HRZ E[S]	4*HR / 4*H R E 5**HRE
II	3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E] [Pto/Eto]	6 R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R Z E	4*H R 5**H R E
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq] [Tpp]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx]
V	8Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Tpp] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]

Примечания

*При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.

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

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пипразинамид, E – этамбутол, Kt – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Fq – фторхинолон Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Tpp – тиоуреидоиминометилтиридиния перхлорат, Lzd- линезолид, Amx – амоксициллин + клавулановая кислота, Imp - имипенем + циластатин, Mp – меропенем.

Таблица П5

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для детей и подростков

Препарат	Суточные дозы	
	При ежедневном приеме мг/кг массы тела	Примечание
Изониазид	10 – 15	У детей раннего возраста до 20 мг/кг массы тела
Рифампицин	10	не более 600 мг в сутки
Рифабутин	5	не более 450 мг в сутки
Пипразинамид	25-30	не более 2000 мг в сутки
Этамбутол	20-25	не более 1600 мг в сутки
Канамицин	15 -30	не более 1000 мг в сутки
Амикацин	15 -22,5	не более 1000 мг в сутки
Капреомицин	15 - 30	не более 1000 мг в сутки

Протионамид	10-20	не более 750 мг в сутки
Циклосерин	15-20	не более 750 мг в сутки
Теризидон	15-20	не более 750 мг в сутки
ПАСК	150 -200	не более 10-12 г в сутки
Левифлоксацин	7,5- 10	не более 500 мг в сутки
Моксифлоксацин	7,5- 10	не более 400 мг в сутки
Линезолид	10	назначается с 5 лет не более 600 мг в сутки

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

Таблица П5

Побочные действия противотуберкулезных препаратов, мониторинг и устранение нежелательных реакций.

Мониторинг и предупреждение неблагоприятных побочных реакций в процессе химиотерапии				
Лекарственный препарат	Наиболее частая неблагоприятная побочная реакция	Клинический мониторинг	Лабораторный и инструментальный мониторинг	Методы предотвращения неблагоприятной побочной реакции
S, Km, Am, Cm	Ототоксичность, Нефротоксичность, Нарушения состава электролитов	Жалобы на снижение слуха на фоне лечения; олигурия, жажда, отеки; сонливость, слабость, усталость, мышечные спазмы; психологическая и поведенческая неуравновешенность.	Аудиограмма, Общий анализ мочи ежемесячно, биохимический анализ мочи по показаниям.	Более частый контроль при рвоте и диарее; отмена препарата при появлении симптомов побочного действия.
Lfx, Mfx	Артралгия; Нарушение ритма сердца; Дисбактериоз; Повышение АЛТ, АСТ.	Жалобы на боли в суставах на фоне лечения; Аритмия; Нарушения стула, тошнота, рвота.	ЭКГ(интервал QT) ежемесячно Билирубин, АЛТ, АСТ не реже 1 раза в месяц.	Назначение пробиотиков и Гепатопротекторов, нестероидных противовоспалительных препаратов. При неустраняемых побочных реакциях отмена препарата.
Z	Артралгия;	Жалобы на боли в	Билирубин,	Назначение

	Гепатит лекарственный; Гиперурикемия	суставах на фоне лечения; тошнота, рвота; темная моча, светлый стул; боли в правом подреберье.	АЛТ, АСТ не реже 1 раза в месяц; анализ мочи не реже 1 раза в месяц.	пробиотиков и Гепатопротекторов, нестероидных противовоспалительных препаратов
Е	Неврит зрительного нерва	Жалобы на резкое значительное снижение зрения, появление пятна	Консультация окулиста	Отмена препарата
Cs	Периферическая нейропатия, Психоз, Судороги, Депрессия.	Жалобы на чувство жжения, покалывания, онемение, слабость и боль в ногах; галлюцинации; подавленное настроение, потеря интереса, упадок сил, снижение психомоторных реакций, нарушение сна и аппетита, неспособность сосредоточиться	Уменьшить дозу препарата.	Пиридоксин в максимальной суточной дозе Глицин и глютаминовая кислота; при неустрашимых побочных реакциях (судороги, психоз) отмена препарата.
Pto	Тошнота, рвота; Гепатит лекарственный; Гастрит.	Жалобы на тошноту, рвоту, потерю аппетита; темную мочу, светлый стул, боли в правом подреберье; сухость кожи, ломкость и выпадение волос; боли в эпигастральной области.	билирубин, АЛТ, АСТ не реже 1 раза в месяц.	Противорвотные препараты (метоклопрамида гидрохлорид); Прием суточной дозы в 2-3 приема; Гепатопротекторы
PAS	Тошнота и рвота, Диарея, Гастрит.	Жалобы на тошноту и рвоту на фоне приема препаратов; водянистый стул более 3-4 раз в день или запоры; отсутствие аппетита; отрыжку;	билирубин, АЛТ, АСТ не реже 1 раза в месяц.	Прием препарата через 1 час после приема других препаратов; Гепатопротекторы в терапевтических дозировках.

		метеоризм; ощущение переполненности в эпигастральной области после еды.		
--	--	--	--	--