

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по туберкулезу у детей в России

Аксенова В.А.

2014



**Современная концепция
организации противотуберкулезной помощи детскому
населению России**

- **выявление пациентов с наибольшим риском заболевания туберкулезом**
- **проведение контролируемого лечения детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции**
- **Своевременная и качественная диагностика локальных форм туберкулеза**
- **Полноценное лечение туберкулеза без остаточных изменений или с формированием минимальных остаточных изменений**

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей

Определения

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза

Ранний период первичной туберкулезной инфекции – состояние организма в течение года после контакта и заражения МБТ. Характеризуется положительными иммунологическими тестами при отсутствии доказанных клинических и рентгенологических признаков локального поражения органов и систем

Инфицированность МБТ – состояние, характеризующееся положительными реакциями на туберкулин, не связанными с вакцинацией против туберкулеза, отрицательными реакциями на другие иммунологические тесты при отсутствии доказанных клинических и рентгенологических признаков локального поражения

Патогенез латентной туберкулезной инфекции.

Понимание патогенеза представляется важным вследствие различных возможностей диагностики в зависимости от периода. Первичное инфицирование человека МБТ наиболее часто происходит в детском возрасте. Дальнейшее течение туберкулезной инфекции можно разделить на три периода.

Течение туберкулезной инфекции в организме человека:

Период	Длительность	Клинические проявления
1. Преаллергический	6-8 недель (с момента заражения человека МБТ до развития специфической гиперчувствительности замедленного типа)	Отсутствуют
2. Аллергический	Различна – от нескольких месяцев до продолжительности всей жизни человека	Положительные реакции на аллергены туберкулезные
3. Развитие заболевания туберкулезом – локальный туберкулез различных органов	Зависит от формы туберкулеза, тяжести течения, наличия осложнений, переносимости лечения	Клинические проявления поражения органов и систем

Алгоритм диагностики латентной туберкулезной инфекции

1. Отбор лиц с вероятностью наличия латентной туберкулезной инфекции.

- проводится в условиях общей лечебной педиатрической сети

2. Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы.

- проводится обязательный диагностический минимум для исключения туберкулезного процесса (ОАК, ОАМ, обзорную рентгенографию лёгких, линейную томографию грудной клетки (по показаниям при отсутствии возможности проведения КТ) и назначается превентивное лечение.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

- **ИДТИ ПО ПУТИ СУЖЕНИЯ, А НЕ РАСШИРЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ (ДИАСКИНТЕСТ®)**
- **АКТИВНО ПРИВЛЕКАТЬ СОЦИАЛЬНЫЕ СЛУЖБЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О РАЗОБЩЕНИИ НАИБОЛЕЕ ОПАСНЫХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**

определение значения термина (дефиниции)

- «**ХИМИОПРОФИЛАКТИКА**» - применение ПТП у лиц с отрицательной реакцией на туберкулин, нуждающихся в профилактическом лечении (очаг туберкулезной инфекции, поздние стадии ВИЧ-инфекции и другие иммунодефицитные состояния и заболевания)

определение значения термина (дефиниции)

- «**ПРЕВЕНТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ** (ПРЕВЕНТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ)»
 - применение ПТП у инфицированных МБТ (латентная туберкулезная инфекция) лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом,
- а также перенесших в прошлом туберкулез при наличии у них дополнительных факторов риска.

Показаниями для назначения химиопрофилактики и превентивного лечения являются:

- **положительные и сомнительные реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный;**
- **наличие контакта с больными туберкулезом;**
- **медицинские (лечение иммуносупрессивными препаратами, ВИЧ-инфекция, др.).**

Организация превентивного лечения

- Прием ПТП осуществляется под контролем медицинских работников в условиях:
- **туберкулезного санатория;**
- специализированного детского сада;
- стационара круглосуточного пребывания (детское отделение);
- стационара дневного пребывания;
- амбулаторного лечения (при изоляции больного туберкулезом) с привлечением лечебно-профилактического учреждения ОЛС (поликлиника по принципу близости от места проживания, ФАП).
- Формирование приверженности родителей к проведению профилактического лечения

Режимы

- Прием препаратов ежедневный
- Интермиттирующий метод приема ПТП только при плохой их переносимости

Препарат	Суточные дозы	
Изониазид	8-10 мг/кг массы тела	600 мг в сутки
Рифампицин	8-10 мг/кг массы	600 мг в сутки
Пиразинамид	25 мг/кг массы	1500 мг в сутки
Этамбутол	15-20 мг/кг массы	1200-1600 мг в сутки

Режимы

Нулевой А (**0А**) режим превентивной химиотерапии – назначается 2 противотуберкулезных препарата на 3 месяца (**90 доз**)

Нулевой Б (**0Б**) режим превентивной химиотерапии – назначается 2 противотуберкулезных препарата на 6 месяцев (**180 доз**)

Режимы превентивной химиотерапии по результатам пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® с учетом факторов риска развития туберкулеза для VI ГДУ.

ГДУ	Факторы риска	режим	Реакция на препарат ДИАСКИНТЕСТ®	ПТП	Длительность лечения (в мес.)
• VI	•Отсутствуют	•0А	•Положительная (умеренно выраженная)	HZ/E/R*	3 мес.
	•Два и более	•0Б	•Положительная (умеренно выраженная)	HZ/E/ R*	6 мес.
			•Сомнительная	HZ/E/ R*	3-6 мес.
	•независимо от факторов риска	•0Б	•Положительная (выраженная и гиперергическая)	HZ/E/ R*	6 мес.
			•Отрицательная	•Не назначаются	

Режимы превентивной химиотерапии по результатам пробы Манту и пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® в IV ГДУ.

ГДУ	Пр. Манту	режим	Реакция на препарат ДИАСКИНТЕСТ®	ПТП	Длительность лечения (в мес.)
IV	положительная	•0А	•Отрицательная	HZ/E/R*	3 мес.
			•Сомнительная (гиперемия менее 5 мм)	HZ/E /R*	3 мес.
	Положительная или сомнительная	•0Б	•Положительная	HZ/E/ R*	6 мес.
			•Сомнительная	HZ/E/ R*	6 мес.
	Отрицательная		•Отрицательная	•Не назначаются	Изоляция, общеукрепляющая терапия
	* при первичном выявлении очага, если ДСТ сохраняется отрицательным - в последующем не проводится				

Режимы превентивной химиотерапии по результатам пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® с учетом факторов риска для III А ГДУ

•ГДУ	•Факторы риска	•режим	•Реакция на препарат ДИАСКИНТЕСТ®	•ПТП	•Длительность лечения (в мес.)
III А	•Отсутствуют	•0А	Сомнительная	 HZ/E/R*	•3 мес.
	•Два и более	•0Б	•Сомнительная	HZ/E/ R*	•6 мес.
	•независимо от факторов риска	•0Б	•Положительная (умеренно выраженная)	•HZ/E/ R*	•6 мес. -
	•Отсутствуют			•Отрицательная	•Не назначаются

* Рифампицин назначается по решению врача в условиях туберкулезного стационара или санатория

**ПРОВЕДЕНИЕ
ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ
И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ
В ОСОБЫХ УСЛОВИЯХ**

ЛЕЧЕНИЕ БЛОКАТОРАМИ ФНО- α

<ul style="list-style-type: none">• Реакция на Диаскинтест	<ul style="list-style-type: none">• Режим превентивной химиотерапии
<ul style="list-style-type: none">• Не имеет значения перед назначением блокатора ФНО-α	<ul style="list-style-type: none">• изониазид + пиразинамид/ этамбутол 6 месяцев <p>6 HZ/HE</p>
<ul style="list-style-type: none">• Инверсия отрицательной реакции или её нарастание через 6 месяцев лечения	<ul style="list-style-type: none">• Курс изониазид + пиразинамид/ этамбутол продолжается до 9 месяцев <p>9 HZ/HE</p>

Очаги инфекции с МЛУ МБТ

- Основные препараты, рекомендуемые для профилактического лечения: изониазид (H), пиразинамид (Z), этамбутол (E).
- при условии назначения изониазида доза препарата увеличивается до 15-20 мг/кг массы тела в сутки (не более 0,6);

- **Препараты резервного ряда для превентивного лечения не рекомендуется назначать.**

ВИЧ-инфекция

- **При отсутствии иммунодефицита – превентивная химиотерапия латентной туберкулезной инфекции проводится по общим правилам**
- **рифампицин(R)** назначается при отсутствии антиретровирусной терапии, гепатита В,С

При наличии иммунодефицита химиопрофилактика должна быть индивидуальной в зависимости от выраженности иммунодефицита и наличия дополнительных факторов риска

Критерии оценки состояния иммунной системы у детей, больных ВИЧ-инфекцией (ВОЗ):

Иммунные категории	Возрастные значения CD4 - лимфоцитов			
	<12 месяцев	≥ 1 года < 3 лет	≥3 лет < 5 лет	≥ 5 лет
	(% CD4)			(абс.количество в мкл или %CD4)
1.Отсутствие иммунодефицита	> 35	> 30	> 25	> 500
2. Умеренный иммунодефицит	30 - 35	25 - 30	20 - 25	350- 499
3.Выраженный иммунодефицит	25 - 29	20 - 24	15 - 19	200- 349
4.Тяжелый иммунодефицит	< 25	< 20	< 15	< 200 или < 15%

ВИЧ-инфекция

при умеренном иммунодефиците при отрицательных пробах Манту и Диаскинтеста, химиопрофилактика назначается 2 ПТП в течение **3- 6 месяцев** (по решению врача фтизиатра совместно с инфекционистом в зависимости от факторов риска);

при выраженном и тяжелом иммунодефиците , независимо от результатов туберкулиновых проб и Диаскинтеста (как правило, пробы отрицательные) при наличии дополнительных факторов риска (ранее инфицирование МБТ, контакт с больным туберкулезом, другие) химиопрофилактика назначается 2 ПТП **до подъема уровня СД4 выше критериев выраженного иммунодефицита, но не менее 6 месяцев;**

**Мониторинг превентивного лечения в VI группе
диспансерного учета при отрицательном результате ДСТ (при
взятии на диспансерный учет):**

ДСТ	Химио- профила- ктика	ДСТ в динамике	наблюдение за пациентами в соответствии с результатами ДСТ в динамике
Отрицательный	Не проводится	Сохраняется отрицательным	Контроль ДСТ через 3-6 и 12 месяцев. Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев.
		Становится сомнительным или положительным	Проводится полное рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограммы через проекции корней легких 3 среза или (предпочтительно) КТ органов грудной клетки: 1. При выявлении локального туберкулезного процесса перевод в I или VIБ группы диспансерного учета. 2. При отсутствии локальных изменений: а) группа диспансерного учета остается прежней; б) общий срок наблюдения в группе может быть продлен до 15-24 мес. с контрольным обследованием ДСТ не реже 1 раза в 6 мес. и при снятии с учета; в) режим превентивной химиотерапии назначается с учетом результата ДСТ (см. ниже).

Мониторинг превентивного лечения в VI группе диспансерного учета при сомнительном результате ДСТ (при взятии на диспансерный учет или появлении после отрицательного):

ДСТ	Химиопрофилактика	ДСТ в динамике	Дальнейшее наблюдение за пациентами в соответствии с результатами пробы с Диаскинтестом, проводимого в динамике
Сомнительный	Режим 0А при наличии дополнительных факторов риска	Становится отрицательным	Контроль Диаскинтестом через 3,6,12 месяцев Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев без контрольного рентгенологического обследования.
		Остается сомнительным	Группа диспансерного учета прежняя. Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев после контрольного рентгенологического обследования (предпочтительна КТ).
		Становится положительным	<p>Проводится полное рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограммы через проекции корней легких 3 среза или КТ органов грудной клетки):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. При выявлении локального туберкулезного процесса перевод в I или VIБ группы диспансерного учета. 2. При отсутствии локальных изменений: <ol style="list-style-type: none"> а) группа диспансерного учета остается прежней; б) общий срок наблюдения в группе может быть продлен до 15-24 мес. с контрольным обследованием не реже 1 раза в 6 мес. и при снятии с учета; в) показано продление курса превентивной химиотерапии по 0Б режиму.

мониторинг превентивного лечения в VI группе диспансерного учета при положительном результате ДСТ (при взятии на диспансерный учет или появлении после отрицательного):

ДСТ	Химиопротекторная терапия	ДСТ в динамике	Дальнейшее наблюдение за пациентом в соответствии с результатами ДСТ в динамике
Положительный	Режим ОБ	Становится сомнительным или отрицательным	Контроль ДСТ через 6, 12 месяцев Снятие с диспансерного учета через 12 месяцев после контрольного рентгенологического обследования
		Остается без изменений	<ol style="list-style-type: none"> 1. Контроль ДСТ каждые 6 месяцев 2. При сохранении выраженной реакции ДСТ или ее нарастании через 6 месяцев повторить КТ органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов 3. При подозрении на локальный туберкулез (легочный, внелегочный) дальнейшее обследование проводится в условиях туберкулезного стационара. 4. При выявлении локального туберкулезного процесса перевод в I группу диспансерного учета. 5. При исключении локального туберкулеза наблюдение по VI группе может быть продлено до 15-24 мес. 5. Контрольное рентгенологическое обследование не реже 1 раза в 6 мес. и при снятии с учета (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, томограммы через проекции корней легких 3 среза или (предпочтительно) КТ органов грудной клетки). 6. По решению ВК возможно назначение повторного курса превентивного лечения.

**2. Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
туберкулеза органов дыхания у детей**

Шифр по МКБ-10:

**A 15. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИ**

**A 16. ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, НЕ ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИ ИЛИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИ**

A.15.7; A16,7 ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ КОМПЛЕКС

**A15.4; A16,3 ТУБЕРКУЛЕЗ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ
УЗЛОВ**

A 19. МИЛИАРНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	Методология	5
2.	Определения	7
3.	Патогенез туберкулеза у детей	8
4.	Алгоритм диагностики туберкулеза у детей	8
5.	Клинические проявления туберкулеза у детей	12
6.	Лечение туберкулеза у детей	14
6.1.	Общие принципы химиотерапии туберкулеза	14
6.2.	Режимы химиотерапии	16
6.3.	Противотуберкулезные и антибактериальные препараты	24
6.4.	Химиотерапия в до- и послеоперационном периодах	25
6.5.	Коллапсотерапия (подростковый возраст)	26
6.6.	Патогенетическая терапия	27

Дообследование в условиях специализированной противотуберкулезной службы

С	При положительной реакцией на препарат ДИАСКИНТЕСТ® настоятельно рекомендуется КТ органов грудной клетки
---	--

С	Перед началом лечения назначить молекулярно-генетические методы диагностики лекарственной чувствительности МБТ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину
---	--

Если диагноз не ясен, проводятся дополнительные методы исследования :

- УЗИ органов грудной полости, УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ периферических лимфатических узлов (по показаниям).

- При выявлении каких-либо изменений при данном обследовании, при высокой и гиперергической чувствительности к туберкулину и диаскинтесту ребенка необходимо проконсультировать у специалистов по внелегочному туберкулезу

- Фибробронхоскопия с комплексом биопсий: браш-биопсией, транстрахеальной и трансbronхиальной пункцией, исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

- Трансторакальная аспирационная биопсия легкого, Пункционная биопсия плевры.

- Диагностические операции: медиастиноскопия с биопсией лимфоузлов, открытая биопсия легкого и лимфоузлов,

Особенности химиотерапии у детей

- Принципы химиотерапии детей, больных туберкулезом, соответствуют общим принципам химиотерапии
- но необходимо учитывать медико-физиологические, эпидемиологические, клинические и рентгенологические особенности проявления заболевания в различных возрастных группах.



Принципы лечения



- Комплексное лечение
- **Химиотерапия – основной метод лечения туберкулеза**
- Патогенетическое лечение (иммуноterapia, антиоксидантная, витаминотерапия, белковые препараты и др.)
- Гигиено-диетический режим
- Санаторно-реабилитационное лечение
- Коллапсотерапия
- Хирургическое лечение

Особенности химиотерапии у детей

- У детей раннего возраста (до 3 лет) в силу незрелости иммунной системы туберкулез протекает со склонностью к генерализации с развитием осложненных и диссеминированных процессов
- У детей 15-17 лет (подростки) в силу гормональной и эндокринной перестройки организма туберкулез склонен к быстрому прогрессированию с формированием обширных инфильтратов с деструкцией легочной ткани.

Особенности химиотерапии у детей

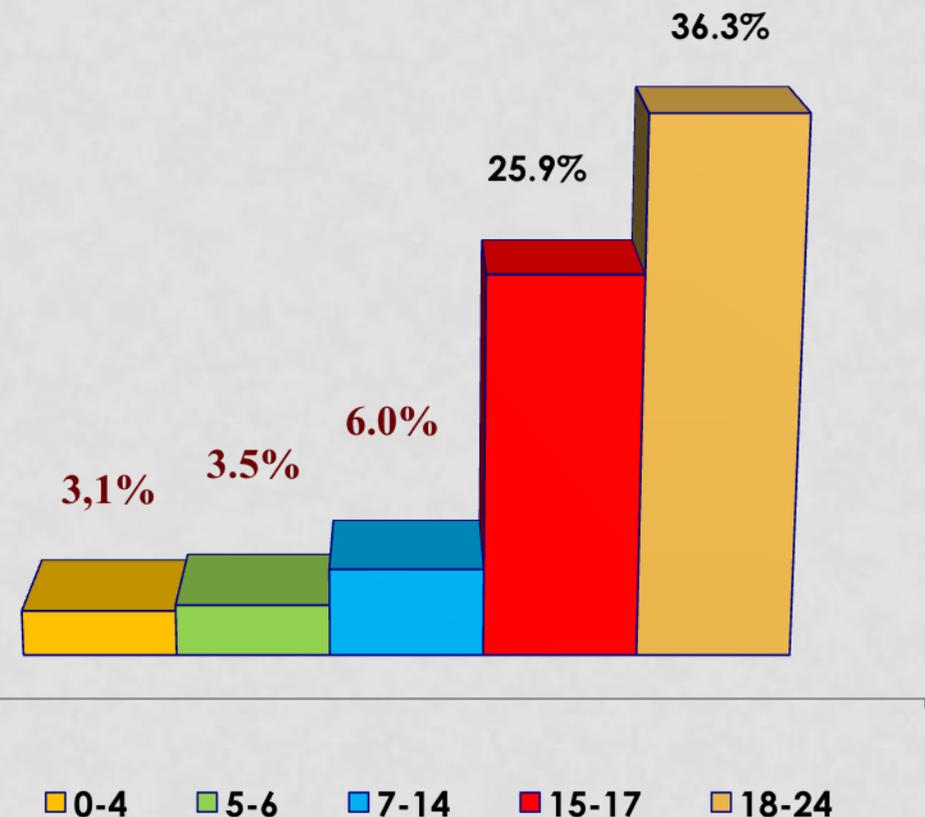
Существенные ограничения в применении препаратов для лечения туберкулеза !

- Этамбутол – только с 5 лет
- Фторхинолоны – только с 18 лет
- Каприомицин – только с 12 лет
- Циклосерин – только с 12 лет
- Линезолид – только с 5 лет

Особенности химиотерапии у детей

- У детей в туберкулезный процесс вовлекается преимущественно лимфатическая система с поражением ВГЛУ в 65-70%
- Практически отсутствует бактериовыделение и определить спектр ЛУ МБТ в большинстве случаев невозможно

Доля больных с бактериовыделением в разных возрастных группах (2011г)



Режимы химиотерапии

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Продолжения
I	2-3 H R Z E/ Km /Am	4*H R / 4*H R E 5**H R E
II	3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E] [Pto/Eto]	6-9 R Z Fq [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R Z E	4*H R E 5**H R E
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [Km/Am] [E] [Mfx]	12-18 Lfx Z Cs/Trd PAS Pto/Eto [E] [Mfx]
V	8Cm Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]	12-18 Mfx Z Cs/Trd PAS Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Clr Mp]

Первый (I) режим химиотерапии

• Пациенты с лекарственной чувствительностью возбудителя должны получать не менее, чем 6-месячный режим химиотерапии :

- **интенсивная фаза – не менее 2 месяцев изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол;**
- **фаза продолжения лечения – не менее 4 месяцев как минимум изониазид и рифампицин**
- **Применение этамбутола в фазе продолжения лечения не рекомендуется**
- **Рекомендуется ежедневный прием противотуберкулезных препаратов в течение всего курса лечения. Назначение интермитирующего режима химиотерапии в фазе продолжения лечения не рекомендуется.**

Второй (II) режим химиотерапии

Второй (II) режим химиотерапии назначается только при известной лекарственной чувствительности к рифампицину, подтвержденной результатами культурального или 2-кратными результатами молекулярно-генетического методов (МГМ).

Третий (III) режим химиотерапии

назначают впервые выявленным детям и подросткам без бактериовыделения и высокого риска МЛУ ТБ с малыми, ограниченными и неосложненными формами туберкулеза любой локализации.

Четвертый (IV) режим химиотерапии (режим химиотерапии МЛУ туберкулеза)

- по решению ВК назначают больным с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину
- Кроме того, по решению ВК IV режим может быть назначен больным туберкулёзом, в том числе без бактериовыделения, с высоким риском развития МЛУ МБТ

Пятый (V) режим химиотерапии (режим химиотерапии ШЛУ туберкулеза)

- назначают всем больным туберкулезом с установленной ЛУ микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминогликозидов (канамицину или амикацину или или полипептиду (капреомицину) одновременно

(по решению ЦВК головной медицинской противотуберкулезной организации субъекта РФ) !

«ЛЕЧИТЬ БОЛЬНОГО, А НЕ БОЛЕЗНЬ»

***«В ближайшее время будет
неизбежным
персонифицированный
подход к лечению больных с
учетом достижений современной
генетики»***

*академик РАМН М.И. Перельман
Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – 12. – С.3-4.*

Спасибо за внимание!

