

Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
диссеминированного (милиарного) туберкулёза легких у детей.

Клинические рекомендации разработаны Рабочей группой по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России

Под редакцией профессора В.А.Аксеновой

Май, 2013

Оглавление

1. Определение, патогенез, клинические проявления диссеминированного туберкулеза.....	3
1.1. Понятие диссеминированного туберкулеза, классификация по МКБ-10.....	3
1.2. Патогенез диссеминированного туберкулеза.....	3
1.3. Клинические варианты диссеминированного туберкулеза3
2. Диагностика острого (милиарного) туберкулеза у детей.....	4
2.1. Сбор анамнеза	5
2.2. Иммунодиагностика.....	5
2.3. Лабораторная диагностика.....	6
2.4. Рентгенологическая диагностика.....	7
2.5. Дополнительные методы исследования	7
2.6. Алгоритм постановки диагноза милиарного туберкулеза у детей.....	9
3. Дифференциальная диагностика.....	9
4. Симптоматика милиарного туберкулеза	11
5. Лечение милиарного туберкулеза.....	12
5.1 Этиотропное лечение.....	12
5.1.1. Препараты для проведения химиотерапии.....	12
5.1.2. Режимы химиотерапии.....	12
5.1.3 Дозы противотуберкулезных препаратов.....	13
5.1.4. Другие виды терапии.....	14
5.1.5. Мониторинг лечения.....	15
5.1.6. Реабилитация.....	16
6. Профилактика милиарного туберкулеза.....	17

1. Определение, патогенез, клинические варианты проявления диссеминированного туберкулеза

1.1 Понятие диссеминированного туберкулеза

Диссеминированный туберкулёз лёгких - клиническая форма, характеризующаяся образованием множественных туберкулёзных очагов, образующихся в результате рассеивания МБТ в лёгких.

Диссеминация при туберкулёзе может происходить на всех этапах развития болезни, поэтому в каждом клиническом случае процесс может носить черты как первичного, так и вторичного туберкулёза.

Диссеминированный туберкулёз (классификация, МКБ-10)

A19.0 – милиарный туберкулёз легких

A19.0 – диссеминированный туберкулёз легких

A19(0) часть – острый милиарный туберкулёз одной локализации.

A19(1) часть – острый милиарный туберкулёз множественных локализаций.

1.2. Патогенез

По патогенезу различают гематогенно-диссеминированный туберкулёз и диссеминированный туберкулёз, развивающийся вследствие лимфо-бронхогенного распространения микобактерий.

Диссеминированный туберкулёз возникает в результате распространения микобактерий туберкулеза (МБТ) в лёгкие гематогенным, лимфогенным, лимфогематогенным и редко лимфобронхогенным путями. Генерализация туберкулёзного процесса возможна при осложнённом течении первичного туберкулёза, когда облигатная бактериемия, характерная для этой формы, проявляется множественной очаговой диссеминацией в лёгких. При активном первичном туберкулёзе источником распространения МБТ (ранняя генерализация) являются казеозно-изменённые внутригрудные лимфатические узлы, топографически и функционально тесно связанные с кровеносной системой. Диссеминированный туберкулёз может развиваться и спустя много лет после спонтанного или лекарственного излечения первичного туберкулёза (поздняя генерализация). Рассеивание МБТ происходит из поражённых лимфатических узлов, очага Гона, из внелёгочных туберкулёзных очагов. Микобактерии из лимфатического узла проникают в кровь при распространении туберкулёзного воспаления непосредственно на стенку лёгочного сосуда или через грудной лимфатический проток, подключичную вену, правые отделы сердца, лёгочные вены и далее в лёгкие. Из внелёгочного очага МБТ попадают в сосуды лёгкого после предшествующей бактериемии. При гематогенной диссеминации туберкулёзные очаги выявляются в обоих лёгких симметрично на всём протяжении или в верхних отделах. Из лимфатического узла средостения МБТ могут распространяться в лёгкие по лимфатическим сосудам ретроградно. В этом случае возникает преимущественно односторонний лимфогенный диссеминированный туберкулёз.

1.3. Клинические варианты диссеминированного туберкулеза

В зависимости от распространенности поражения выделяют три основных варианта диссеминированного туберкулеза:

- генерализованный;
- с преимущественным поражением легких;
- с преимущественным поражением других органов.

Генерализованный диссеминированный туберкулёз встречается относительно редко. Гораздо чаще, примерно у 90 % больных, развивается диссеминированный туберкулёз с преимущественным поражением легких.

Клинически диссеминированный туберкулёз лёгких может быть острым, генерализованным гематогенно-диссеминированным (множественных локализаций), подострым и хроническим. У детей чаще возникает острый диссеминированный (гематогенный) туберкулёз.

Острый гематогенно-диссеминированный туберкулёз лёгких выделен в отдельную клиническую форму - **милиарный туберкулёз**.

Милиарный туберкулёз характеризуется диссеминацией гематогенного генеза с образованием в лёгких многочисленных, двухсторонних мелких с просыное зерно (просо – *milae*) очагов. Появлению в лёгких бугорков предшествует гиперергическая реакция капилляров в виде дезорганизации коллагена и фибриноидного некроза стенки, что приводит к повышению проницаемости стенки капилляров. Создаются условия для проникновения микобактерий из крови в лёгкие и развития васкулитов, лимфангитов. Вокруг капилляров в альвеолярных перегородках и внутри альвеол появляются просовидные желтовато-серые бугорки. В типичных случаях диаметр бугорков 1-2 мм. При микроскопическом исследовании в центре бугорка обнаруживается казеоз, окружённый эпителиоидными и единичными гигантскими клетками, а по периферии – клетками лимфоидного ряда. Острое течение процесса с массивной гематогенной диссеминацией часто приводит к генерализации инфекции с поражением не только лёгких, но и печени, селезёнки, кишечника, мозговых оболочек, других органов и тканей. В этих случаях милиарный туберкулёз с патологоанатомической точки зрения должен трактоваться, как “генерализованный туберкулёз” по МКБ-10-острый милиарный туберкулёз множественных локализаций.

Факторы, способствующие формированию милиарного туберкулёза:

Развитие милиарного туберкулёза при первичном процессе закономерно, поскольку бактериемия типична для раннего периода туберкулёзной инфекции. Однако, попадания МБТ в кровь и лимфу ещё недостаточно для возникновения острого гематогенно-диссеминированного (милиарного) туберкулёза – необходимо снижение естественной сопротивляемости организма и противотуберкулёзного иммунитета, а также повышение реактивности лёгочной ткани, сосудов лёгкого к туберкулёзной инфекции. Милиарный туберкулёз развивается у детей раннего возраста, не вакцинированных БЦЖ; у лиц с врождённым или приобретённым иммунодефицитом (больных ВИЧ-инфекцией); у больных, длительно принимавших иммунодепрессанты, в период естественной гормональной перестройки организма, при голодании, экзогенной суперинфекции МБТ, инфекционных заболеваний, при применении физиотерапевтических процедур (кварц, грязь и др.), инсоляций.

2. Диагностика острого (милиарного) туберкулёза лёгких у детей

Начальная диагностика трудна и строится часто на врачебной логике. Трудности обусловлены отсутствием (как правило) бактериовыделения и очаговых изменений в легочной ткани в первые 7-14 дней заболевания и при этом острым началом с наличием выраженных симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, гипертермии.

В основу дифференциальной диагностики в этот период ставят лихорадочное состояние, связанное с возможными вирусными инфекциями, бактериальными пневмониями и т.д. Тем не менее, с учетом сходства клинических проявлений многих вирусных, бактериальных и туберкулёзной инфекций, для окончательного суждения о диагнозе необходимо провести ряд исследований.

Обследование в этот период должно включать обязательный диагностический минимум:

- сбор анамнеза, включая эпидемический фактор,
- осмотр пациента с оценкой клинической картины заболевания и эффективности проводимого неспецифического лечения,
- иммунодиагностику – включающую в себя постановку иммунологических проб и тестов на выявление гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в сенсibilизированном МБТ организме: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и тесты, выявляющие наличие в организме пациента популяции активно метаболизирующих МБТ - т.е. проб на высвобождение ИФН- γ

(QuantiFERON®) и/или пробы с рекомбинантным туберкулезным антигеном (Диаскинтестом®)

- лабораторную диагностику (анализы крови, мочи, исследование мазков мокроты и другого диагностического материала на МБТ(промывные воды бронхов, желудка, плевральный экссудат и т.д.),
- Рентгенография органов грудной клетки (при возможности КТ органов грудной клетки)

2.1. Сбор анамнеза

Необходимо, прежде всего, установить относится ли пациент к группе риска по туберкулёзу. Наличие этого фактора уже определяет необходимость постановки туберкулёза в дифференциально-диагностический ряд при наличии клинической и/или рентгенологической картины, сходной с таковой при туберкулёзе, и целенаправленно проводить дальнейшее обследование.

Группы с высоким риском развития туберкулеза:

- пациенты из установленного контакта с больным туберкулезом или при наличии факторов, определяющих его высокую вероятность (территории неблагополучные по туберкулёзу, социально-неблагополучные условия жизни, случай смерти в семье или среди родственников от лёгочного заболевания, контакт (даже кратковременный) с лицами, освобождёнными из пенитенциарных учреждений);
- пациенты с медико-биологическими факторами риска:
 - отсутствие вакцинации против туберкулеза,
 - первичные и вторичные иммунодефицитные состояния,
 - длительное применение иммуносупрессоров, кортикостероидных гормонов,
 - лечение ингибиторами фактора некроза опухоли - альфа (ФНО- α),
 - поздние стадии ВИЧ-инфекции.

Кроме того, необходимо выяснить наличие сопутствующих заболеваний, динамику туберкулиновых проб, состоял ранее или состоит ребенок на учете у фтизиатра.

2.2. Иммунодиагностика

Милиарный туберкулез у детей, особенно раннего возраста, обычно возникает в периоде первичного инфицирования – «виража» туберкулиновой пробы (появление положительной реакции после отрицательной, увеличение реакции на фоне поствакциной аллергии). Реакция на туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л часто выраженная или гиперергическая. При подозрении на туберкулезную этиологию заболевания необходимо провести кожную пробу Диаскинтест(ДСТ) или Квантифероновый тест (in vitro). При положительной реакции на пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® или положительный QuantiFERON®-ТВ тест следует думать о туберкулезной этиологии заболевания.

При тяжелом течении милиарного туберкулеза иммунологические тесты, такие как проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, Диаскинтест, Квантифероновый тест могут быть отрицательными (отрицательная анергия). Положительные реакции появляются в последующем на фоне лечения при улучшении состояния пациента.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• <i>Положительный результат проб на высвобождение ИФН-γ и/или пробы с Диаскинтестом® со значительной степенью вероятности указывает на заболевание туберкулезной этиологии</i>• <i>Отрицательная реакция на пробу Манту с 2ТЕ и Диаскинтест не может быть критерием исключения туберкулезной этиологии заболевания</i> |
|--|

2.3. Лабораторная диагностика

Изменения в гемограмме: лейкоцитоз - количество лейкоцитов увеличивается до $15 \times 10^9/\text{л}$. У детей старше 7 лет наблюдается увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов (сдвиг лейкоцитарной формулы влево): число палочкоядерных нейтрофилов доходит до 20%, иногда с появлением «юных» форм (промиелоцитов и метамиелоцитов). Возможно выявление патологической зернистости нейтрофилов (до 90% из обнаруживаемого числа нейтрофилов); после стихания активности туберкулезного процесса этот признак сохраняется дольше других сдвигов; отмечаются гипо- и анэозинофилия, лимфопения (10% и ниже), моноцитоз.

Интерпретация этого показателя (лейкоцитоза) должна быть связана с возрастом ребенка (табл.1).

Табл. 1. Нормальное содержание лейкоцитов

Воз-раст	Лейкоциты		Нейтрофилы			Лимфоциты			Моноциты		Эозиноф.	
	М	Интервал	М	Интервал	%	М	Интервал	%	М	%	М	%
0	13,1	9,0–30	11,0	6,0–26	61	5,5	2,0–11,0	31	1,1	6	0,4	2
12 ч	22,8	13,0–38	15,5	6,0–28	68	5,5	2,0–11,0	24	1,2	5	0,5	2
24 ч	18,9	9,4–34,0	11,5	5,0–21	61	5,8	2,0–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 нед	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10	45	5,0	2,0–17,0	41	1,1	9	0,5	4
2 нед	11,4	5,0–20,0	4,5	1,0–9,5	40	5,5	2,0–17,0	48	1,0	9	0,4	3
1 мес	10,8	5,0–19,5	3,8	1,0–9,0	35	6,0	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3
6 мес	11,9	6,0–17,5	3,8	1,0–8,5	32	7,3	4,0–13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 год	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7,0	4,0–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 г.	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3,0–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 г.	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2,0–8,0	50	0,5	5	0,3	3
6 л.	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8,0	51	3,5	1,5–7,0	42	0,4	5	0,2	Э
8 л.	8,3	4,5–13,5	4,4	1,5–8,0	53	3,3	1,5–6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 л.	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8,0	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 л.	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8,0	57	2,8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 г.	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1,0–4,8	34	0,3	4	0,2	3

* Лейкоциты: абс. значения $\times 10^9$, интервал - 95-центильный диапазон, процент – доля от общего числа белых клеток. Нейтрофилы включают палочкоядерные клетки во всех возрастах и малое число мета- и миелоцитов.

Мнение о том, что при числе лейкоцитов выше $10 \times 10^9/\text{л}$ можно с уверенностью ставить диагноз бактериальной инфекции, ошибочно. При многих вирусных инфекциях (особенно вызванных ДНК-вирусами, например, аденовирусами) число лейкоцитов крови нередко превышает $10 \times 10^9/\text{л}$ и даже $15 \times 10^9/\text{л}$. Поэтому лишь следует считать характерными для бактериальных инфекций цифры выше $15 \times 10^9/\text{л}$, а также абсолютное (а не относительное) число нейтрофилов выше $10 \times 10^9/\text{л}$ и палочкоядерных нейтрофилов выше $1,5 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: уменьшается альбумин-глобулиновый коэффициент; определяются белки острой фазы: С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин. Возрастает активность креатинкиназы и показатель НСТ-теста. Вследствие уменьшения альвеолярной вентиляции развивается респираторный ацидоз (снижается рН и возрастает pCO_2).

Общий анализ мочи: иногда определяется белок, микрогематурия, положительная диазореакция.

Микробиологическое исследование диагностического материала

Этиологическая диагностика острого диссеминированного туберкулёза затрудняется тем, что у больных милиарным туберкулёзом лёгких МБТ обнаруживаются редко в связи с отсутствием тенденции к образованию полостей распада. Тем не менее, при диагностике необходимо исследовать мокроту, смыв с бронхов, промывные воды желудка на

кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом микроскопии мазка с окраской по Цилю-Нильсену (как минимум дважды).

Вероятность туберкулеза высока при обнаружении КУМ методом микроскопии мазка

2.4. Рентгенологическая диагностика.

Рентгенологический метод является основным в диагностике диссеминированного туберкулёза лёгких и определении вариантов диссеминации. Однако при острой гематогенной диссеминации рентгенологически в *первые дни болезни* очаговые изменения на рентгенограмме органов грудной клетки еще не выявляются. Отмечается *понижение прозрачности легочных полей, слабовыраженный легочный рисунок*. Возможно расширение тени средостения и корней легких за счет патологически увеличенных внутригрудных лимфатических узлов, являющихся источником ранней гематогенной диссеминации. В этом случае необходимо провести *компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки*. Визуализация на КТ увеличенных внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) или остаточных изменений перенесенного не леченного первичного туберкулеза в виде кальцинатов - дополнительное доказательство туберкулезной этиологии заболевания (поздняя генерализация процесса).

- *У лихорадящего ребенка с респираторным синдромом, изменениями на рентгенограмме в виде расширения корней легких, увеличенными ВГЛУ или кальцинатами на КТ органов грудной клетки, необходимо начинать противотуберкулезную химиотерапию еще до появления очаговых теней.*
- *Через 10-14 дней от начала заболевания необходимо повторить обзорную рентгенограмму органов грудной клетки.*

Через 10-14 дней от начала заболевания рентгенологически в обоих лёгких появляется тотальная очаговая диссеминация; очаговые тени округлые, малой интенсивности, с нечеткими контурами, симметрично расположенные мелкие (1-2 мм) однотипные, часто расположенные в виде цепочки (по ходу сосудов). Иногда создается впечатление, что в средних и нижних отделах очагов больше, но это - следствие большей толщины лёгкого в этих отделах и тесного прилегания именно средних и нижних участков к кассете при рентгенографии. Воспалительное уплотнение междольковой и внутридольковой лёгочной межуточной ткани приводит к тому, что лёгочный рисунок приобретает мелкосетчатый и петлистый характер. При позднем выявлении очаги могут сливаться, нарастает картина двусторонней инфильтрации. Такие рентгенологические изменения описывают как синдром «снежной бури».

2.5. Дополнительные методы исследования (как правило, в специализированном туберкулёзном стационаре или по назначению фтизиатра):

- расширенная микробиологическая диагностика мокроты, и другого диагностического материала с обязательным его посевом на питательные среды, определение ДНК МБТ методом ПЦР, с последующим определением лекарственной устойчивости возбудителя методом абсолютных концентраций, молекулярно-генетическими методами;
- углубленная лучевая диагностика, в том числе компьютерная томография органов грудной клетки, в том числе МСКТ. По клиническим показаниям проводится рентгенологическое обследование и других органов;
- По показаниям бронхоскопия с различным видом биопсий (бронхоальвеолярный лаваж, аспирационная, щеточная, трансрахеальная, трансбронхиальная и другие виды

биопсий) с обязательным цитологическим и гистологическим изучением полученного материала;

- УЗ-диагностика, пункция под контролем УЗИ при развитии осложнений в виде поражения плевры.

В случае, когда клинических данных недостаточно для постановки диагноза диссеминированного туберкулёза, возникает необходимость его морфологического подтверждения.

2.6. Алгоритм постановки диагноза милиарного туберкулеза у детей



Примечание: в сложных для диагностики и дифференциальной диагностики случаях, невозможности верификации диагноза, назначается тест-терапия.

3. Дифференциальная диагностика.

В большинстве случаев картина диссеминированного туберкулеза типична, однако в педиатрической практике бывают случаи, когда диссеминированный туберкулез трудно отличить от ряда заболеваний воспалительного неспецифического характера (пневмония, бронхиолит, муковисцидоз и др. схема №1, таблица №1).

Дифференциально-диагностический ряд диссеминированного туберкулёза и диссеминаций нетуберкулёзной этиологии



Таблица №1

Дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза с наиболее часто встречающимися заболеваниями

Диагноз	Клинические проявления	Чувствительность к туберкулину	Физикальные данные	Рентгенологическая картина	Характерные особенности
Туберкулез	Острое начало, длительная фебрильная температура, выраженная интоксикация	гиперергическая или отрицательная ДСТ(+)	Отсутствуют аускультативные изменения	Двустороннее мелкоочаговое поражение симметричное по всем лёгочным полям	Мокрота МБТ(+), контакт с больным туберкулезом
Пневмония	Острое начало, фебрильная температура, кашель	Нормергическая, ДСТ(-)	Выраженные аускультативные изменения	Чаще в одном легком, очаги крупные, сливного характера, усилен легочный рисунок	В анамнезе ОРВИ или острый бронхит
Бронхиолит	То же	Нормергическая, ДСТ(-)	Выраженные аускультативные изменения	Выражен рисунок, ячеисто-петлистый	Чаще у детей до 2 лет при первом эпизоде вирусной инфекции

Муковисцидоз	Повышение температуры до фебрильной, кашель с вязкой мокротой	Нормергическая, ДСТ(-)	Выраженные аускультативные изменения	В прикорневой области участки инфильтрации	симптоматика с рождения, нарастает
--------------	---	------------------------	--------------------------------------	--	------------------------------------

4. Симптоматика милиарного туберкулеза

- Острое начало заболевания;
- наличие интоксикационного синдрома, при этом неспецифическая антибактериальная терапия неэффективна:
 - нарастание интоксикации и функциональных расстройств сопровождается потерей массы тела, адинамией, усилением потливости, тахикардией до 130—140 ударов в минуту, тоны сердца приглушены, возможен акцент II тона над легочной артерией;
 - бледность кожного покрова сочетается с цианозом носогубного треугольника, акроцианозом;
 - температура тела быстро повышается до 38-39 °С - лихорадка гектического типа, дает колебания в 1,5-2 °С, не снижаясь до нормы.
 - селезенка увеличена, печень немного выступает из-под края реберной дуги, иногда отмечается умеренное вздутие живота, периферические отеки отсутствуют. В отдельных случаях на передней поверхности груди и верхней части живота выступает нежная розеолезная сыпь, обусловленная развитием токсико-аллергического тромбоваскулита.

- Наличие респираторного синдрома:

- дыхание поверхностное, отмечается выраженная одышка, достигающая в покое 50—60 дыханий в минуту;
- сухой, надсадный кашель, иногда с выделением скудной слизистой мокроты;
- перкуторно над легкими определяется тимпанит, аускультативно над всеми полями прослушивается жесткое или ослабленное дыхание, единичные, рассеянные сухие, реже мелкие влажные хрипы.

Без этиотропного лечения милиарный туберкулез быстро прогрессирует и часто приобретает осложненное течение. Нередко присоединяется туберкулезный менингит или лобулярная казеозная пневмония с образованием крупных казеозных очагов.

В редких случаях заболевание может протекать как *острый туберкулезный сепсис*, отличающееся злокачественным течением и возможным летальным исходом в течение первых 2-3 недель заболевания.

Оценка тяжести состояния

Тяжесть состояния определяется остротой заболевания и распространенностью процесса, включая поражение различных органов и систем. Выраженность интоксикации характеризует не форму диссеминированного туберкулеза, а только его тяжесть и степень активности процесса

Для оценки тяжести состояния обычно используется клиническая оценка.

Для диагностики бактериальной инфекции, особенно тяжелой, оценка внешнего вида и поведения ребенка значительно важнее, чем показания термометра. Признаки, которые позволяющие оценить тяжесть интоксикации, включают:

- Резкое нарушение общего состояния, снижение активности ребенка.
- Раздражительность (крик при прикосновении).
- Вялость, сонливость (сон более длительный).
- Ребенок отказывается от еды и питья.

При оценке тяжести следует также учитывать:

- Степень тахикардии, приглушения сердечных тонов,
- Гипо- или гипервентиляцию,
- Степень дыхательной недостаточности (одышка, цианоз),
- Выраженность изменений в гемограмме (лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

5. Лечение милиарного туберкулёза

5.1. Этиотропное лечение

Лечение должно быть комплексным, химиотерапия – основной метод лечения туберкулеза, проводится в условиях туберкулезного стационара, противотуберкулезные препараты (ПТП) назначаются в максимальных дозах, соответствующих возрасту.

5.1.1. Препараты для проведения химиотерапии

- Основного ряда:
 - Изониазид - H (внутривенно и через рот)
 - Рифампицин -R (рифабутин у детей с ВИЧ-инфекцией)
 - Пиразинамид -Z
 - Этамбутол -E
- Резервного ряда:
 - Амикацин (Am) / Канамицин(Km) /Каприомицин(Cm)
 - Протионамид (Pto)
 - Фторхинолоны (Fq)
 - Паск (PAS)
 - Циклосерин и его аналоги (Cs/Trd).

5.1.2. Режимы химиотерапии

Режим химиотерапии формируется с учетом многих факторов:

- лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП у больного (при их обнаружении);
- лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции (устанавливается примерно в 50% случаев);
- подозрениями на ЛУ МБТ при отсутствии данных о спектре ЛУ МБТ у больного и источника – наиболее типичная ситуация;
- тяжестью, распространенностью процесса и наличием осложнений;
- фоновой патологией

Первый (I) режим химиотерапии назначается больным милиарным туберкулезом легких без поражения других органов и систем, без высокого риска развития туберкулеза с МЛУ (ШЛУ) МБТ и заболевших из достоверного контакта с больным с установленной ЛУ МБТ; В фазу интенсивной терапии назначаем 4 ПТП: H R Z / Km /Am. Рифабутин назначается при использовании в схеме антиретровирусного лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией ингибиторов протеаз. Фаза интенсивной терапии может быть продлена до 6 месяцев с учетом клинико-рентгенологической динамики процесса.

В фазе продолжения химиотерапии назначаем 3 ПТП, желательно с включением рифампицина - H R Z/E. Курс химиотерапии не менее 9-12 месяцев.

Коррекция химиотерапии проводится по результатам ЛЧ в зависимости от спектра ЛУ:

- при лекарственной устойчивости (ЛУ) к изониазиду(H)– препарат заменяется на 2 резервных: Km /Am Pto/ Fq;
- при ЛУ к изониазиду и рифампицину или только к рифампицину (МЛУ) или при ЛУ к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и одному из аминокликозидов/полипептиду (канамицину или амикацину или капреомицину) одновременно (ШЛУ) – начинается новый курс по IV режиму химиотерапии;

Четвертый (IV) режим химиотерапии (МЛУ, ШЛУ)

назначают больным с установленной ЛУ к изониазиду и рифампицину одновременно или только к рифампицину (МЛУ), больным туберкулёзом с высоким риском развития туберкулеза с МЛУ МБТ, в том числе без бактериовыделения (заболевшие из достоверного

контакта с больным МЛУ ТБ или хроническим больным с бактериовыделением, или из «очага смерти»);

В интенсивной фазе IV режим должен включать как минимум пять наиболее эффективных препаратов с первоочередным назначением аминогликозида или полипептида, фторхинолона, пиразинамида.

Аминогликозид или капреомицин назначается не менее, чем на 3 месяца.

Циклосерин и аминосалициловую кислоту по возможности включают в режим химиотерапии в независимости от данных ЛУ. Длительность фазы интенсивной терапии не менее 6 месяцев: **Z Fq Km/Am/ Cm Pto/Eto Pas/ Cs/Trd [E]**- этамбутол может быть включен в схему химиотерапии с учетом чувствительности и возраста.

При тяжелом течении туберкулеза в схему лечения могут быть добавлены антибактериальные препараты широкого спектра действия с антимикобактериальной активностью (линезолид, амоксициллина клавуланат, карбопенемы, кларитромицин, азитромицин **Lzd Amx/Clv. Imp/Clh, Clr**).

В фазе продолжения по IV режиму назначают 4 препарата с включением фторхинолона (по возможности) и пиразинамида.

В фазе продолжения лечение продолжают с отменой аминогликозида или капреомицина: фторхинолон, пиразинамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота или протионамид/этионамид или этамбутол при сохранении к нему чувствительности.

Общая длительность химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ – 18-24 месяца. Во всех случаях вопрос о переходе к фазе продолжения и длительности лечения решает ВК.

Индивидуальный режим химиотерапии

У детей при тяжелом течении милиарного туберкулеза с множественной локализацией (генерализованный процесс), наличием сопутствующей патологии, плохой переносимости препаратов и т.д. индивидуализация лечения неизбежна.

Третий (III) режим химиотерапии при милиарном туберкулезе не назначается

5.1.3. Дозы противотуберкулезных препаратов

Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для детей и подростков

Препарат	Суточные дозы	
	При ежедневном приеме	Примечание
Изониазид	10 – 15 мг/кг массы тела	У детей раннего возраста до 20 мг/кг массы тела
Рифампицин	10 мг/кг массы тела	не более 600 мг в сутки
Рифабутин	5 мг/кг массы тела	не более 450 мг в сутки
Пиразинамид	25-30 мг/кг массы тела	не более 2000 мг в сутки
Этамбутол	20-25 мг/кг массы тела	не более 1600 мг в сутки
Канамицин	15 -30 мг/кг массы тела	не более 1000 мг в сутки
Амикацин	15 -22,5 мг/кг массы тела	не более 1000 мг в сутки
Капреомицин	15 - 30 мг/кг массы тела	не более 1000 мг в сутки
Протионамид	10-20 мг г массы тела	не более 750 мг в сутки
Циклосерин	15-20 мг/кг массы тела	не более 750 мг в сутки
Теризидон	15-20 мг/кг массы тела	не более 750 мг в сутки
ПАСК	150 -200 мг/кг массы тела	не более 10-12 г в сутки
Левифлоксацин	7,5- 10 мг/кг массы тела	не более 500 мг в сутки
Моксифлоксацин	7,5- 10 мг/кг массы тела	не более 400 мг в сутки
Линезолид	10 мг/кг массы тела	назначается с 5 лет не более 600 мг в сутки

Амоксициллина клавуланат	дети ≤40 кг: 20—40 мг/кг массы тела дети > 40 кг: 750—1500 мг в сутки.	в пересчете на амоксициллин
Кларитромицин	15 мг/кг массы тела	не более 1000 мг в сутки
Имепенем/циластатин	15 мг/кг массы тела	не более 2000 мг в сутки

Примечание: Возрастные противопоказания для применения противотуберкулёзных препаратов:

Этамбутол – с 5 лет

Фторхинолоны – с 12 лет

Каприомицин – с 12 лет

Циклосерин и его аналоги – с 12 лет

Линезолид – с 5 лет

По жизненным показаниям, указанные противотуберкулёзные препараты могут назначаться независимо от возраста пациента

5.1.4. Другие виды терапии

Режим больного острым диссеминированным туберкулезом: постельный с расширением после уменьшения симптомов интоксикации и нормализации температуры.

Наряду с химиотерапией при лечении диссеминированного туберкулеза необходима симптоматическая и патогенетическая терапия:

- иммунотерапия,
- антиоксидантная ,
- витаминотерапия,
- белковые препараты и др.,
- назначение кортикостероидных препаратов

С целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии, применяются следующие группы препаратов:

- Гепатопротекторные
- Витамины группы В
- Препараты калия
- Антигистаминные
- Пробиотические
- Другие (по показаниям)

Назначение глюкокортикостероидов (ГКС) требует определенной осторожности.

У больных диссеминированным туберкулезом, особенно при острых формах, снижены антителообразование и бласттрансформация лимфоцитов. Исследование реакций иммунитета проводят в основном с целью определения показаний к назначению иммуномодуляторов. В результате туберкулёзной интоксикации у больных возникает недостаточность коры надпочечников, которая проявляется нарушением секреции глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестерона, тестостерона и других гормонов, регулирующих формирование иммунокомпетентных лимфоцитов и других видов иммунного ответа. Назначение кортикостероидных препаратов таким больным способствует коррекции подобных нарушений.

Показания для назначения кортикостероидных препаратов:

- тяжелый интоксикационный синдром, обусловленный генерализацией процесса;
- стойкая гипертермия на фоне проводимого лечения;
- осложненное течение милиарного туберкулеза;
- наличие выраженных экссудативных реакций (плеврит, перикардит и т.д.)

<i>ГКС (преднизолон, метипреднизолон) назначают в дозе 0,5-1мг на кг массы тела в сутки, курсом 6-8 недель с постепенным снижением дозы</i>

5.1.5. Мониторинг лечения

- клинический: ежедневный осмотр до улучшения состояния с оценкой тяжести состояния (измерение температуры тела, пульса, частоты дыхания, артериального давления и т.д.)

- рентгенологический: рентгенография органов грудной клетки в фазе интенсивной терапии 1 раз в 2 месяца, по показаниям чаще; КТ органов грудной клетки 1 раз в 6 месяцев;

- лабораторный: клинические анализы крови, мочи; определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови 1 раз в месяц, по показаниям чаще; определение содержания глюкозы/сахар в крови; определение клиренса креатинина по показаниям;

Кроме того:

- ЭКГ по показаниям, при назначении фторхинолонов 1 раз в месяц;

- УЗИ внутренних органов в начале заболевания и в динамике по показаниям;

- осмотр окулиста при лечении этамбутолом;

- осмотр ЛОР-врача при лечении аминогликозидами или полипептидом;

Обязательными компонентами контрольного обследования являются:

- клинические анализы крови и мочи, проводимые в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;

- определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови, проводимое в интенсивной фазе лечения не реже 1 раза в месяц, а в фазе продолжения – 1 раз в 3 месяца;

- определение клиренса креатинина ежемесячно у больных с почечной недостаточностью или сахарным диабетом;

- определение уровня калия сыворотки крови ежемесячно при назначении препаратов резерва и антибиотиков широкого спектра действия;

- уровень тиреотропного гормона каждые 6 месяцев при назначении протиионамида и/или аминосалициловой кислоты;

- при химиотерапии по I, II и III стандартным режимам микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала в интенсивной фазе лечения проводят не реже 1 раза в месяц, а на фазе продолжения – каждые 3 месяца и по завершению лечения - не менее чем из 2-х образцов;

- при химиотерапии по IV режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 2-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;

- при химиотерапии по V режиму исследование диагностического материала микроскопическое исследование (из двух образцов) и посев на жидкие/плотные среды (из одного образца) диагностического материала проводят ежемесячно до получения отрицательных результатов посевов в течение 4-х последовательных месяцев, далее – каждые 2 месяца, и по завершению лечения - не менее, чем из 2-х образцов;

- определение лекарственной чувствительности МБТ в интенсивной фазе проводят ежемесячно после 2-го месяца лечения. В фазе продолжения определение лекарственной чувствительности МБТ проводят при обнаружении микобактерий туберкулеза любым методом с использованием ускоренных ТЛЧ. При химиотерапии по II, IV и V режимам повторные ТЛЧ проводят только к тем противотуберкулезным препаратам, к которым прежде МБТ была чувствительна.

- рентгенологические исследования пораженного органа (органов), проводимые в интенсивной фазе лечения 1 раз в 2 месяца, в фазе продолжения – каждые 2 месяца при лечении по I, II, III режимам и каждые 3 месяца - при лечении по IV и V

режимам.

- осмотр ЛОР-врача ежемесячно при назначении аминогликозидов и полипептида;

Для контроля динамики сопутствующих заболеваний и коррекции побочных эффектов химиотерапии при необходимости привлекают консультантов-специалистов (невролога, психолога, эндокринолога и др.).

Примечание:

При сочетании острого диссеминированного туберкулеза с туберкулезом мозговых оболочек при назначении химиотерапии необходимо учитывать степень проникновения препаратов в спинномозговую жидкость(таблица1)

Таблица1

Степень проникновения препаратов в спинномозговую жидкость

Препараты	Характер проникновения в СМЖ
Изониазид	В норме - 1/3 концентрации препарата в плазме крови, при менингите - 2/3 концентрации в плазме (до 90%)
Рифампицин	В норме 5,2%, при менингите 26%
Канамицин	В норме практически не проникает, при бактериальном менингите от 9 до 68% содержания в плазме
Циклосерин	В норме слабо проникает, при туберкулёзном менингите - 50- 80%
Пиразинамид	При менингите концентрация до 100%. Рекомендован ВОЗ при туберкулёзном менингите
Этамбутол	В норме не проникает, при туберкулёзном менингите - 20-54%
Этионамид	Проникает при менингите до 40-100%
ПАСК	Проникает только при воспалении спинномозговых оболочек
Амикацин	В норме до 20%, при менингите - до 50-90%
Ципрофлоксацин	В норме не превышает 20%, при гнойном менингите - до 92%, при вирусном менингите - 26,6%
Офлоксацин	В норме не превышает 45% содержания в крови, при лимфоцитарном - 44% (по данным некоторых исследователей - до 75%)

5.1.6.Реабилитация.

Ранние реабилитационные мероприятия нужно начинать уже в стационаре (лечебная дыхательная гимнастика). По завершении фазы интенсивной терапии и/или достижении стабильно удовлетворительного состояния и хорошей клинико-рентгенологической динамики процесса больной может быть направлен в санаторий федерального или местного значения.

- Основная цель санаториев реабилитационной направленности - долечивание пациентов, получивших стационарную специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по поводу туберкулеза, с целью закрепления результатов лечения,

достижения стойкого стихания процесса, а также медицинская реабилитация за счёт восстановления нарушенных в процессе заболевания туберкулёзом функций организма и отдельных его систем.

Использование естественных природных лечебных факторов, элементов активного двигательного режима, водных и закаливающих процедур кумысолечения, лечебного питания повышает эффективность лечения и ускоряет процесс реабилитации больного туберкулезом.

- В детских санаториях детям кроме медицинской реабилитации проводят психолого-психотерапевтическую реабилитацию, что является очень важным, поскольку дети длительное время находятся вне семьи. Учитывая длительность пребывания в туберкулезном санатории, основным методом трудотерапии и социальной реабилитации детей школьного возраста является обучение в средней школе, которое в туберкулезном санатории проводится одновременно с лечением.

6. Профилактика милиарного туберкулеза

- Вакцинопрофилактика - милиарный туберкулез чаще всего встречается у детей раннего возраста, поэтому профилактика этой формы предусматривает, прежде всего, вакцинацию новорожденных туберкулезной вакциной БЦЖ, БЦЖ-М;

- Своевременное выявление лиц с высоким риском развития туберкулеза среди детей с латентной туберкулезной инфекции и назначением адекватной превентивной химиотерапии с целью предупреждения развития заболевания;

- Выявление очагов инфекции и изоляция ребенка от источника с проведением профилактических мероприятий;

- Ранее выявление локальных малых форм туберкулеза и своевременно начатое противотуберкулезное лечение для предупреждения гематогенной генерализации процесса.