

# Обновленное руководство ВОЗ по лечению туберкулеза у детей и подростков

Sabine Verkuijl от имени Kerri Viney, Annemieke Brands и Tiziana Masini, Глобальная программа ВОЗ по ТБ

Европейский медицинский консилиум,  
Заседание 2: лечение ЛЧ-ТБ, ЛУ-ТБ и лекарственно-  
чувствительного туберкулезного менингита  
(24 июня)



# Обзор заседаний 1 и 2

## Заседание 1, состоявшееся 1 июня 2022 г.:

- Бремя ТБ у детей и подростков
- Сводное руководство ВОЗ и практический справочник по лечению туберкулеза у детей и подростков 2022 г.
- Скрининг на ТБ и расследование контактов
- Профилактика ТБ у детей и подростков
- Новые подходы к диагностике

## Заседание 2, 24 июня 2022 г.:

- Новое руководство ВОЗ по лечению ТБ у детей и подростков
  - лекарственно-чувствительный ТБЛ и внелегочный ТБ
  - лекарственно-устойчивый ТБЛ и внелегочный ТБ
  - приверженность лечению и ведение случаев прерывания лечения



# Сокращение длительности лечения детей с нетяжелыми формами ТБ

- У детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 16 лет с нетяжелой формой ТБ (без подозрений на или доказательства наличия МЛУ/РУ-ТБ) следует использовать 4-месячный режим лечения (2HRZ(E)/2HR).

**(НОВАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ: убедительная рекомендация, умеренная достоверность доказательств)**

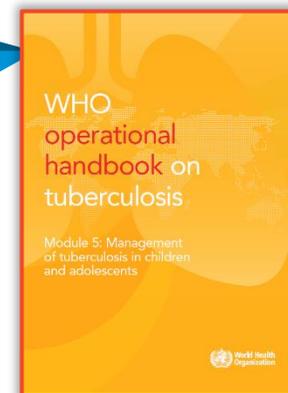
## Замечания:

- *К нетяжелым формам туберкулеза относятся: ТБ периферических лимфатических узлов; ТБ внутригрудных лимфатических узлов без обструкции дыхательных путей; неосложненный туберкулезный плевральный выпот или олигобациллярная форма без полостей распада, ограниченная одной долей легкого без милиарного рисунка*
- Дети и подростки, *не соответствующие критериям нетяжелого случая ТБ*, должны получать стандартный 6-месячный режим лечения (2HRZE/4HR) или рекомендованные режимы лечения тяжелых форм внелегочного ТБ.
- Использование *этамбутола* в первые 2 месяца лечения рекомендуется в условиях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции или лекарственной устойчивости к изониазиду

SHINE:  
Более  
короткое лечение  
малых форм ТБ  
у детей



# Практическое руководство в справочнике: оценка степени тяжести



**Нетяжелая форма ТБ:** ТБ периферических ЛУ, ТБ внутригрудных ЛУ без обструкции дыхательных путей, неосложненный туберкулезный плевральный выпот; *олигобациллярная форма без полостей распада, ограниченная одной долей легкого без милиарного рисунка*

При наличии доступа к рентгенографии и бактериологическому тестированию

На основании данных рентгенографии органов грудной клетки  
Отрицательный, "след" или (очень) низкий результат Xpert MTB/RIF или Ultra  
Легкие симптомы, не требующие госпитализации

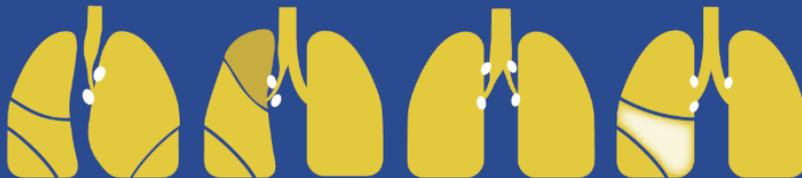
Без доступа к рентгенографии

Отрицательный, "след" или (очень) низкий результат Xpert MTB/RIF или Ultra  
Легкие симптомы, не требующие госпитализации

Без доступа к рентгенографии и бактериологическому тестированию

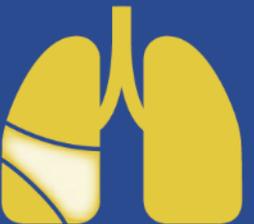
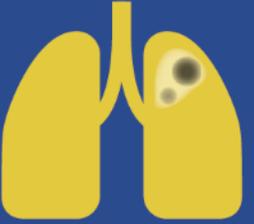
Изолированный ТБ периферических ЛУ (без вовлечения в процесс внелегочных локализаций)  
Легкие симптомы, не требующие госпитализации

# Оценка тяжести: рентгенография органов грудной клетки

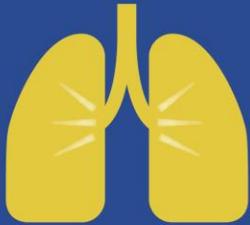
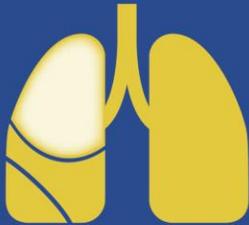
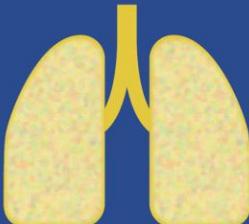
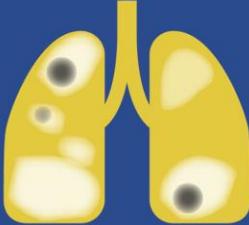
Non-Severe		Severe	
Uncomplicated lymph node disease		Complicated lymph node disease	
			
Primary (Ghon) focus		Primary (Ghon) focus with cavitation	
			
Simple pleural effusion		Complicated pleural effusion	
			

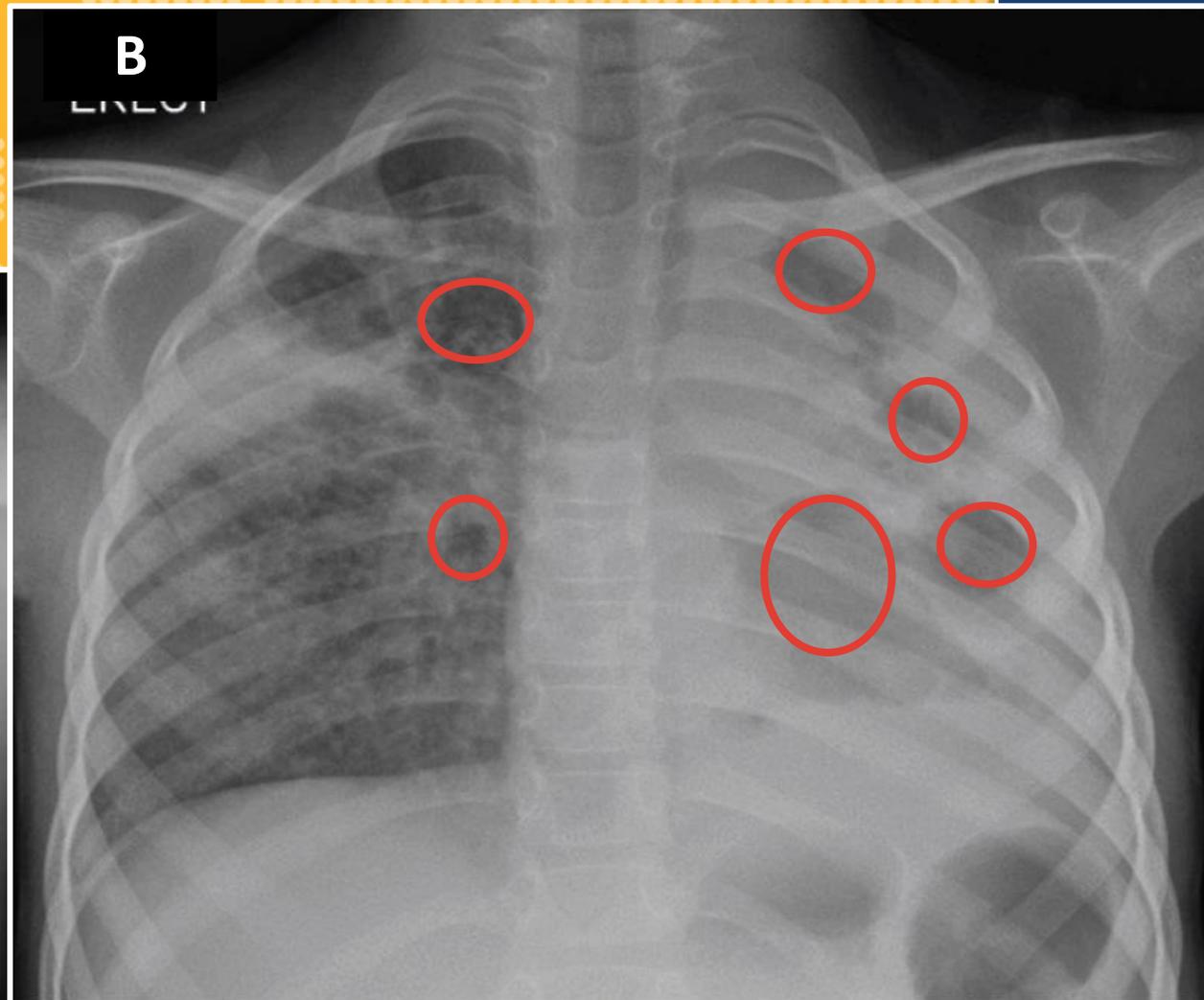
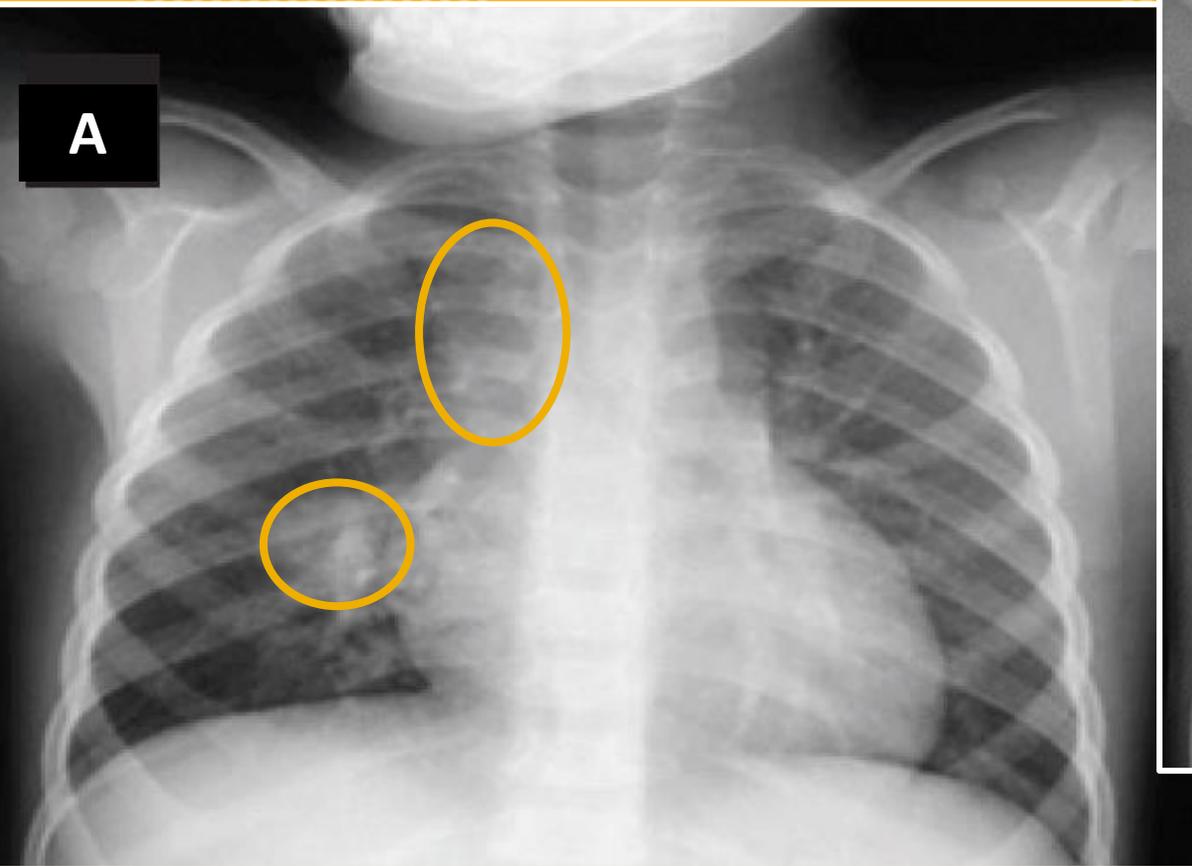
Диагностический рентгенографический атлас ТБ у детей: руководство по интерпретации рентгенограмм органов грудной клетки для диагностики детского туберкулеза, второе издание.  
<https://theunion.org/technical-publications/diagnostic-cxr-atlas-for-tuberculosis-in-children>

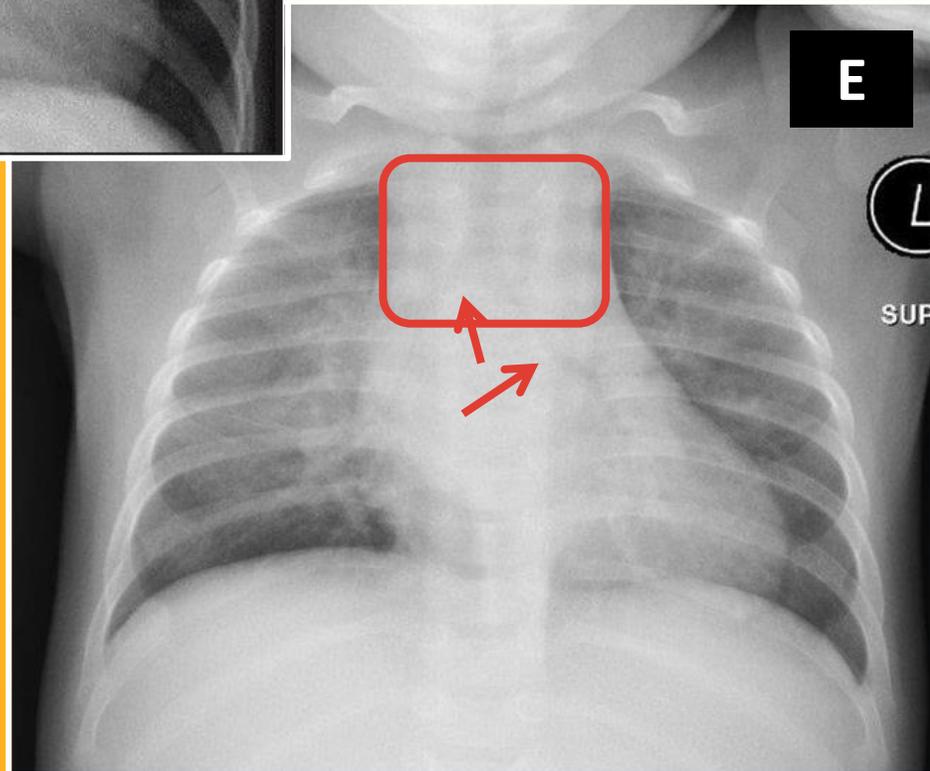
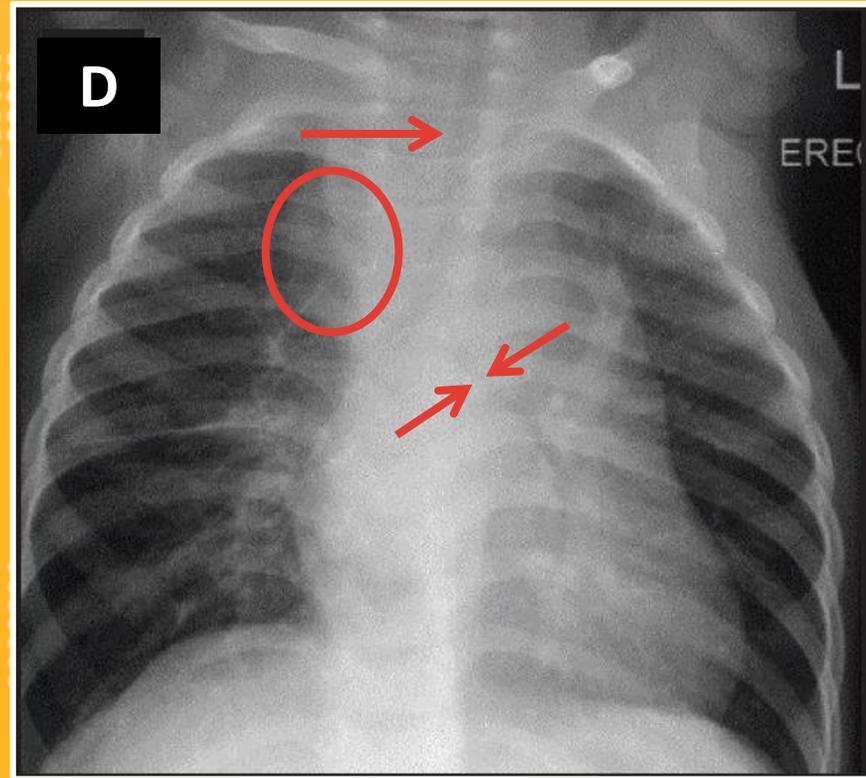
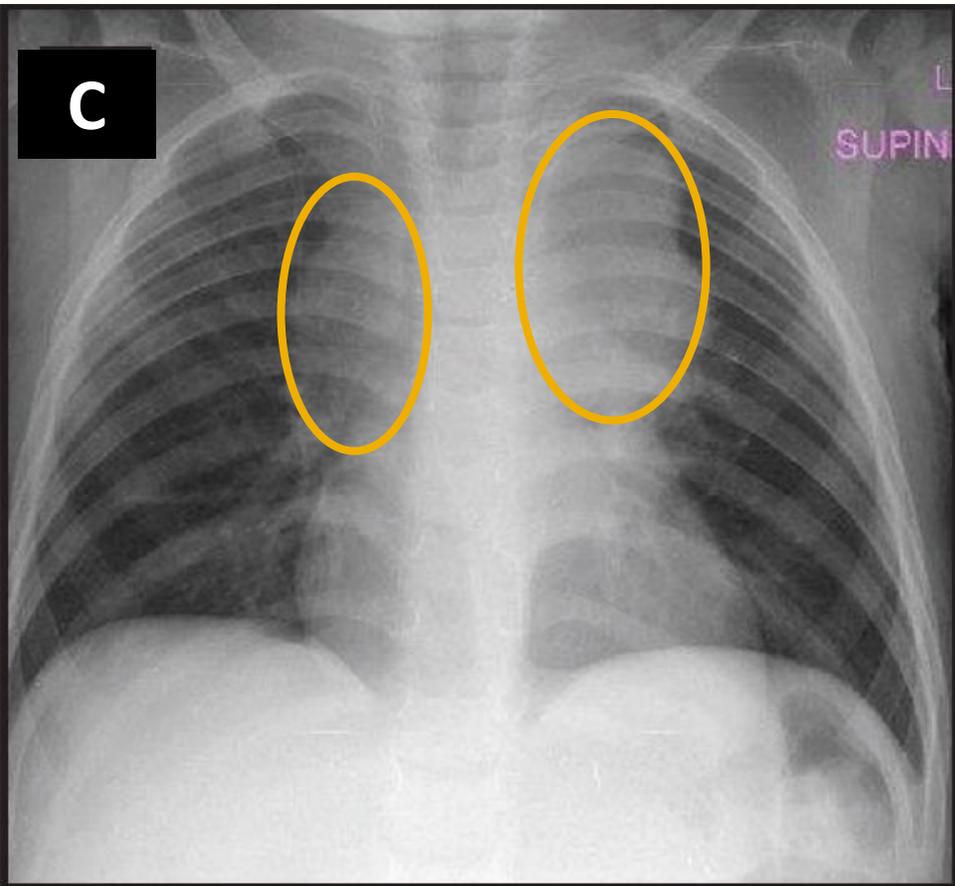
# Оценка тяжести: рентгенография органов грудной клетки (2)

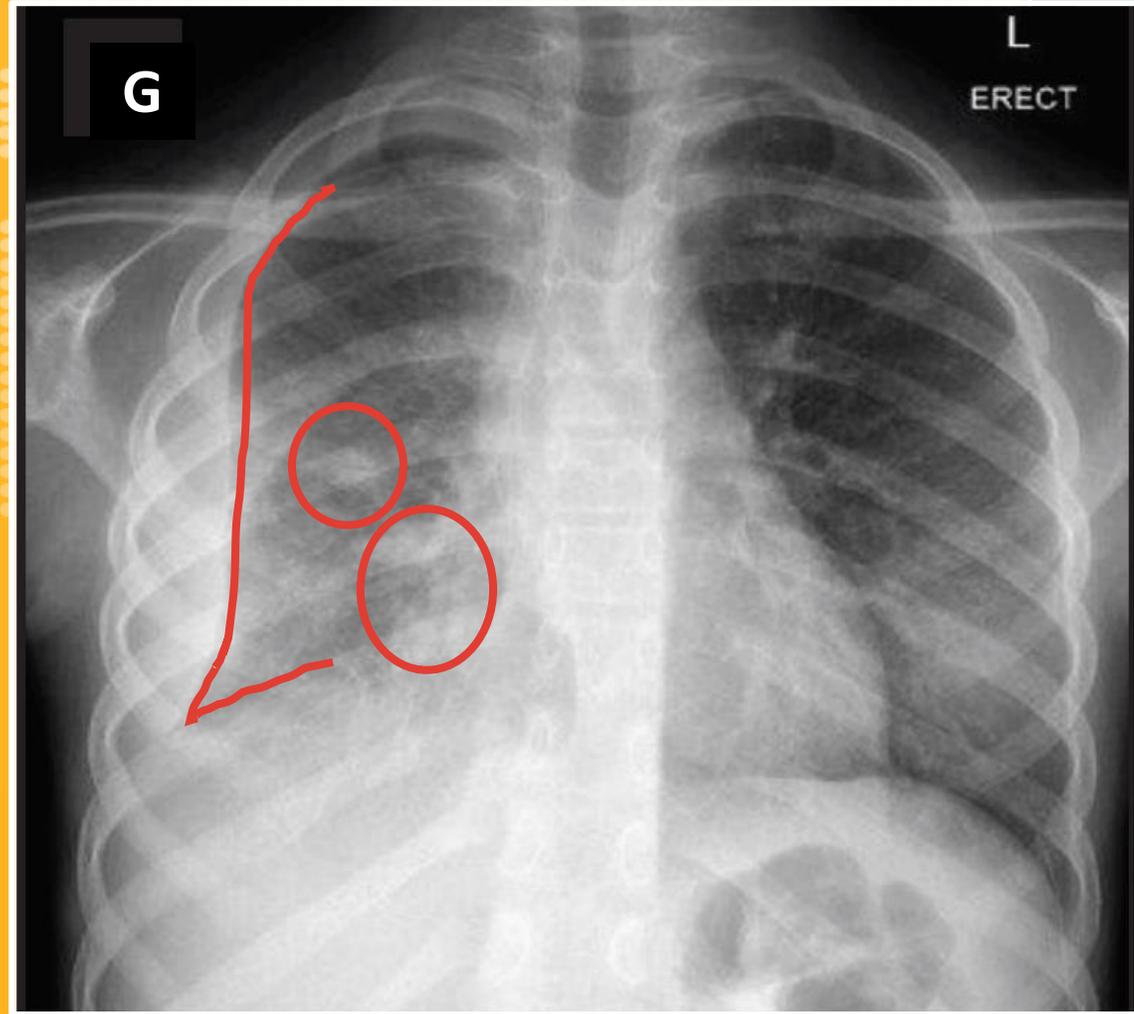
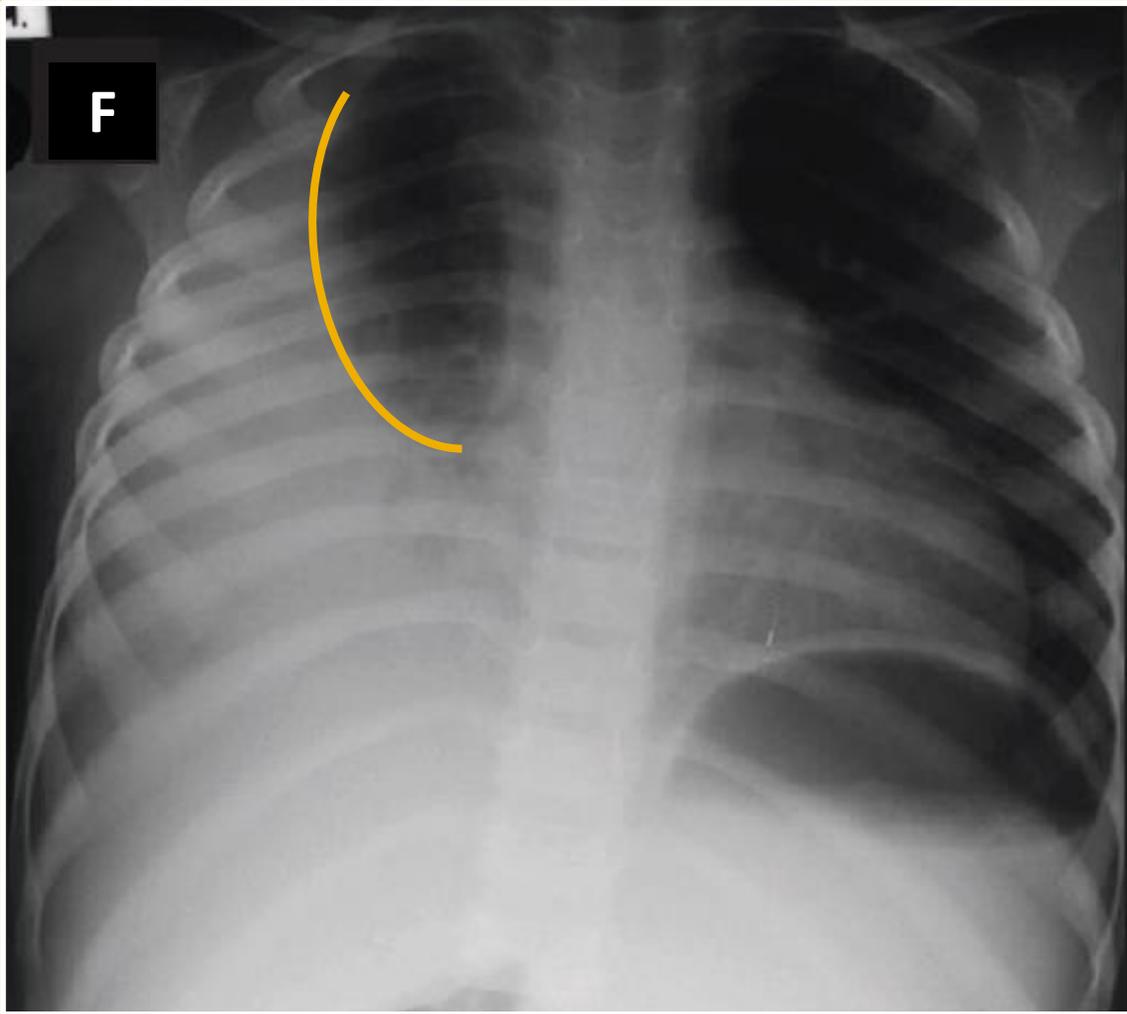
Нетяжелая форма		Тяжелая форма	
Альвеолярное затемнение с вовлечением менее одной доли		Альвеолярное затемнение с вовлечением целой доли или нескольких долей	
			
Прочее		Прочее	
	- Интерстициальная пневмония		- Все кавернозные формы заболевания

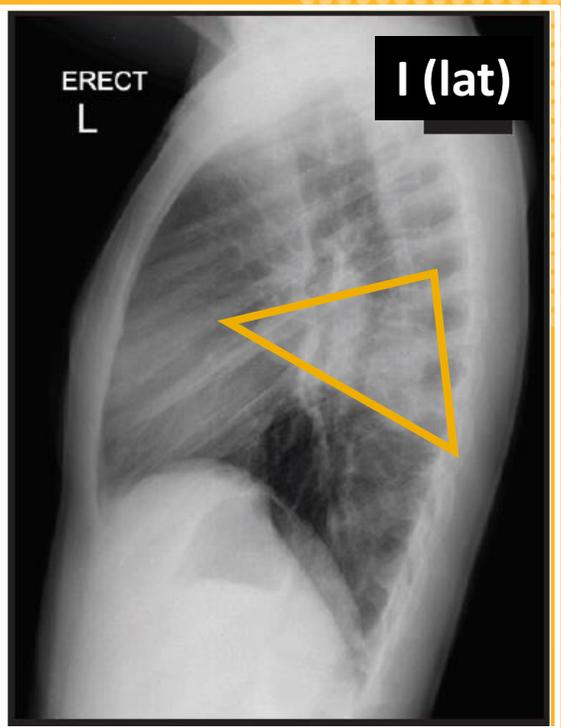
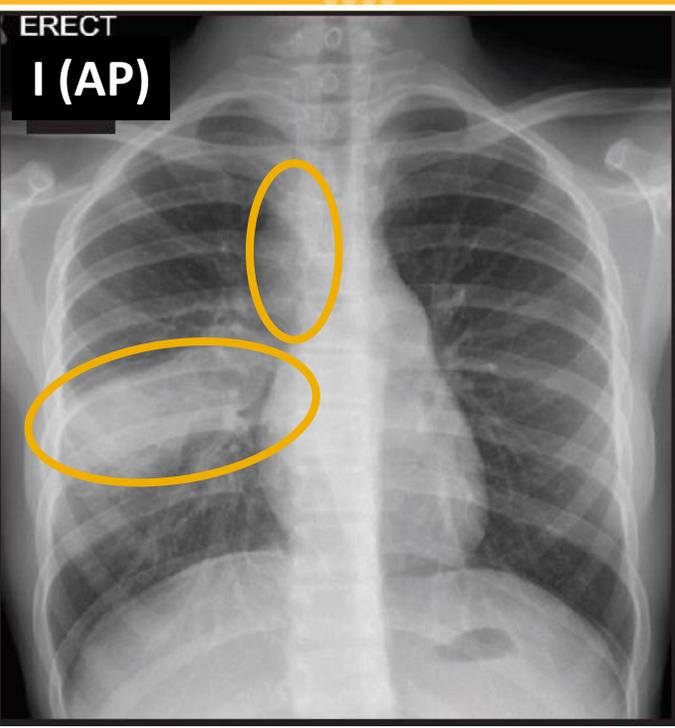
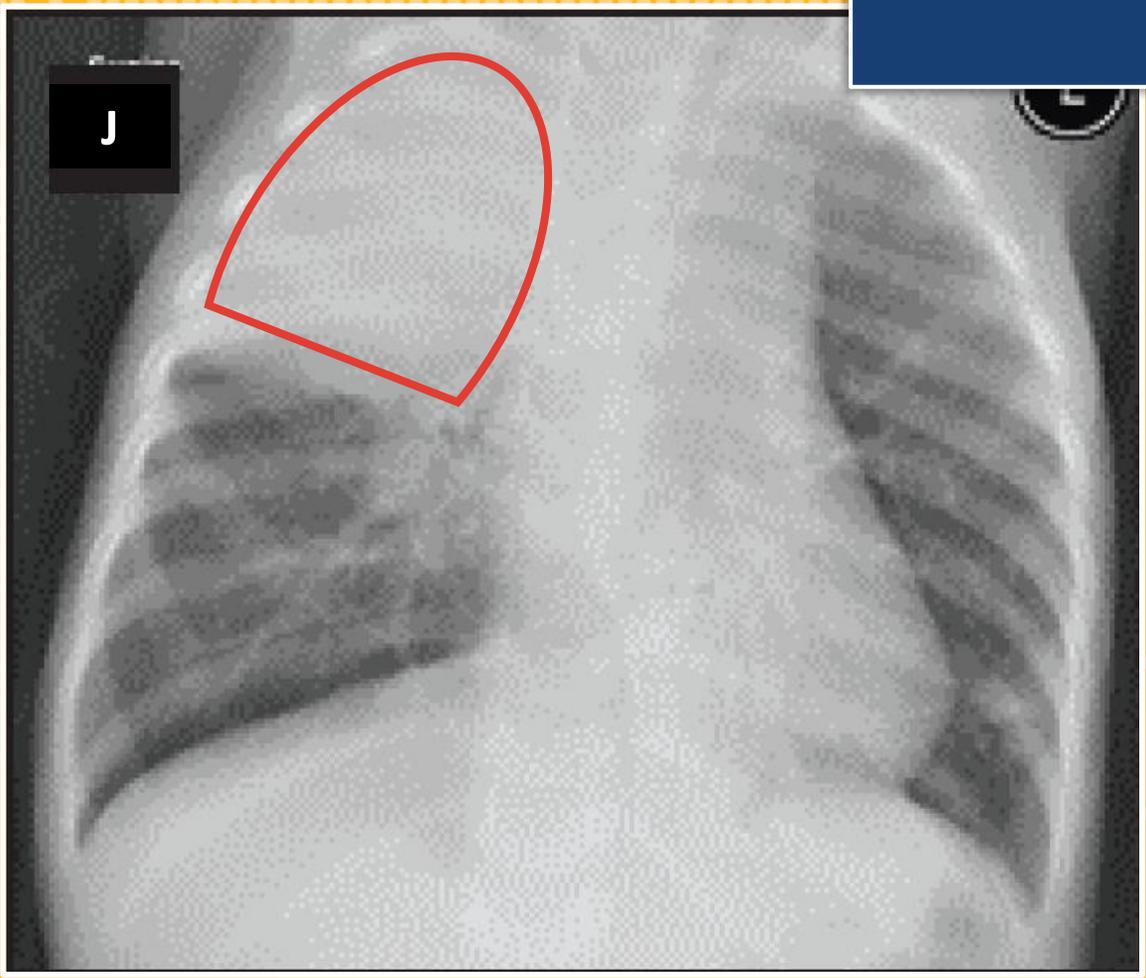
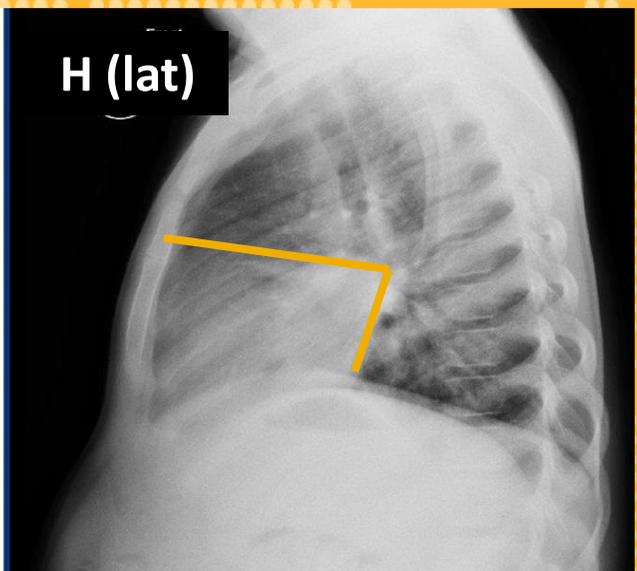
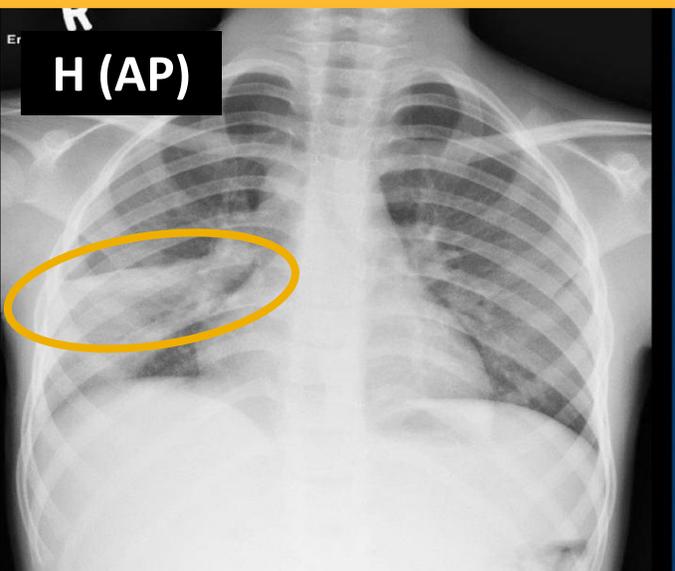
# Оценка тяжести: рентгенография органов грудной клетки (3)

Нетяжелая форма	Тяжелая форма
	
- Прикорневые инфильтраты	- ] Экспансивная (expansile) пневмония
	
	- Милиарный ТБ
	
	- ТБ бронхопневмония

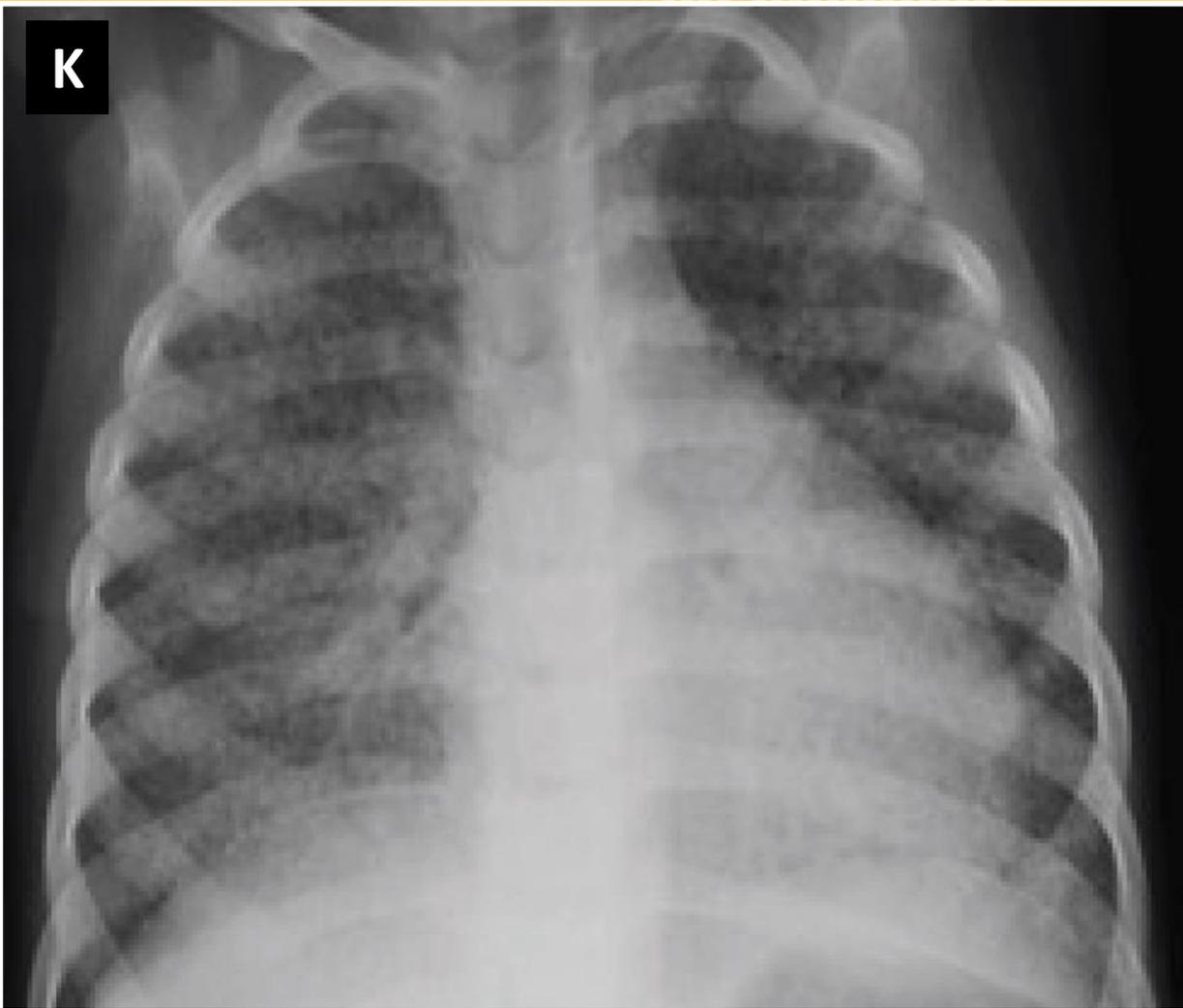






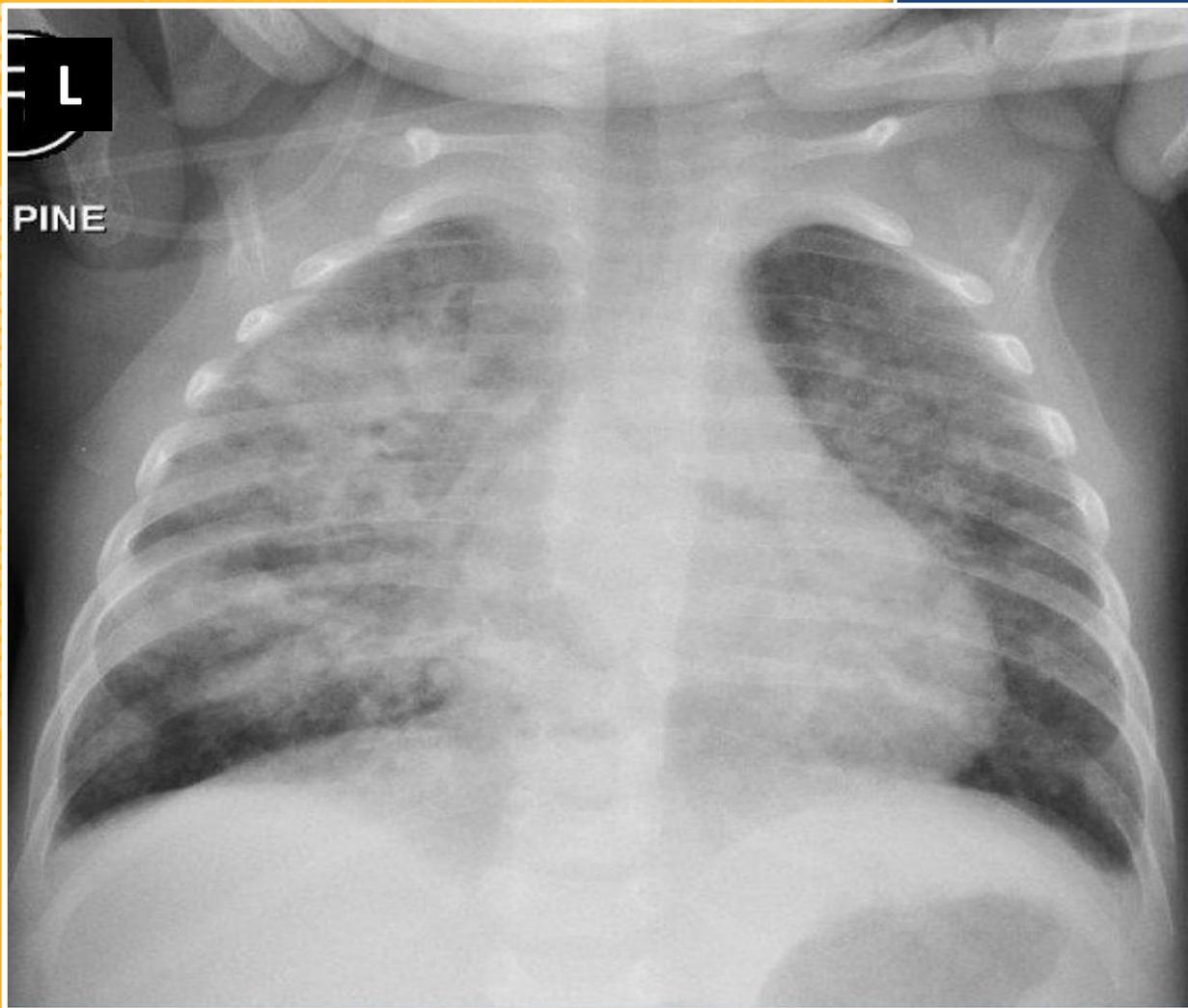


K



L

PINE



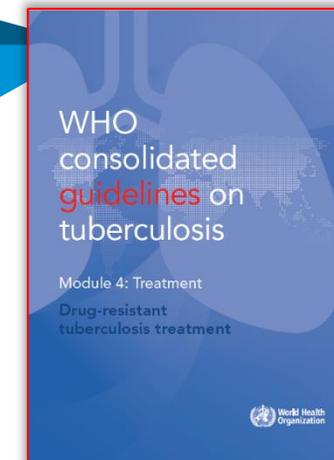
# Более короткое лечение подростков возрасте 12 лет и старше

- Пациенты в возрасте 12 лет и старше с ЛЧ-ТБ легких могут получать 4-месячный режим лечения изониазидом, рифапентином, моксифлоксацином и пиразинамидом (2HRMZ/2HRM).

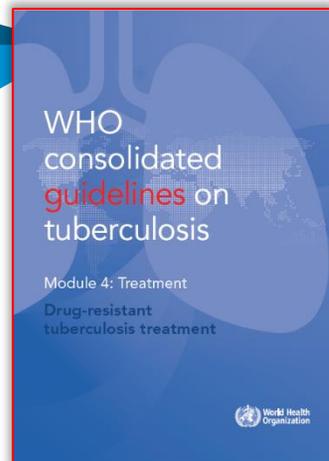
*(НОВАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ: условная рекомендация, умеренная достоверность доказательств)*

## ОПИСАНИЕ:

- На основании исследования 31: международное многоцентровое рандомизированное контролируемое открытое исследование с тремя группами отсутствия меньшей эффективности с участием подростков и взрослых (в возрасте 12 лет и старше), больных ЛЧ-ТБ легких с положительным результатом микроскопии мазка мокроты и положительной культурой (13 стран).
- Группа, получающая рифапентин-моксифлоксацин, продемонстрировала отсутствие меньшей эффективности по сравнению с группой 2HRZE/4HR
- Первичные конечные точки: выживаемость без рецидива в течение 12 месяцев и НЯ  $\geq 3$  степени тяжести во время лечения
- Применимо к подгруппам, по которым имелись фактические данные (но желательно провести дополнительные исследования)



# Соображения по поводу режима НРМЗ



## Исключенные подгруппы

- Вес < 40 кг
- Тяжелые формы внелегочного ТБ
- ЛЖВИЧ при CD4 <100 клеток/мм<sup>3</sup>
- дети <12 лет (самый маленький возраст участника исследования 13 лет)
- беременные, женщины в послеродовом периоде и кормящие (неопределенность в отношении безопасности

Р, М и Z)

## Соображения по поводу применения

- **ТЛЧ:** исходное ТЛЧ к фторхинолонам не является необходимым для пациентов с подтвержденной рекомендованным ВОЗ молекулярным методом экспресс-диагностики чувствительностью к rif; ТЛЧ к FQ настоятельно рекомендуется в местах с высокой распространенностью лекарственной устойчивости к FQ
- **Поддержка лечения:** важно на ранних стадиях, учитывая общее количество таблеток при отсутствии комбинированных препаратов с фиксированными дозировками
- **Количество таблеток:** может повлиять на приемлемость - будем надеяться на изменения в будущем
- **Стоимость:** выше, чем 6-месячного режима что обусловлено ценой RPT
- **Прием препаратов с пищей:**
  - Прием дозы RPT 900 мг с пищей с высоким содержанием жира аналогичен воздействию 1200 мг без пищи
  - Предлагаемая стратегия: 1200 мг с легкой пищей
- **Выбор режима:** в соответствии с критериями включения, возрастом и предпочтениями пациента



# Рекомендации по лечению детей и подростков: ЛЧ-ТБ легких

WHO  
operational  
handbook on  
tuberculosis

Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents



Age and severity of TB	Duration and composition of treatment regimen <sup>a</sup>	
	Intensive phase	Continuation phase
<b>Infants aged &lt;3 months or weighing &lt;3 kg</b>		
PTB of any severity	2HRZ or 2HRZE <sup>b</sup>	4HR
<b>Children and adolescents aged 3 months to &lt;12 years</b>		
Non-severe PTB	2HRZ or 2HRZE <sup>b</sup>	2HR <sup>c</sup>
Severe PTB	2HRZE <sup>c</sup>	4HR
<b>Adolescents aged 12–&lt;16 years</b>		
Non-severe PTB	2HRZ or 2HRZE <sup>b</sup>	2HR
Severe PTB	2HRZE <sup>d</sup>	4HR
PTB of any severity	2HPZM	2HPM
<b>Adolescents aged 16–&lt;20 years</b>		
PTB of any severity	2HRZE <sup>e</sup>	4HR
PTB of any severity	2HPZM <sup>f</sup>	2HPM

**Использование этамбутола на интенсивной фазе (первые 2 месяца):**

- **ДЖВИЧ или в условиях высокой распространенности ВИЧ**

**Дозирование 4-месячных режимов:**

- **2HRZ(E)/ 2HR:** стандартная дозировка, рекомендованная ВОЗ (по весу)
- **2HPZM/2HPM:** стандартная дозировка, рекомендованная ВОЗ (с поправкой на вес) для H и Z. M: 400 мг ежедневно и P: 1200 мг ежедневно



# Классификация внутригрудной лимфаденопатии

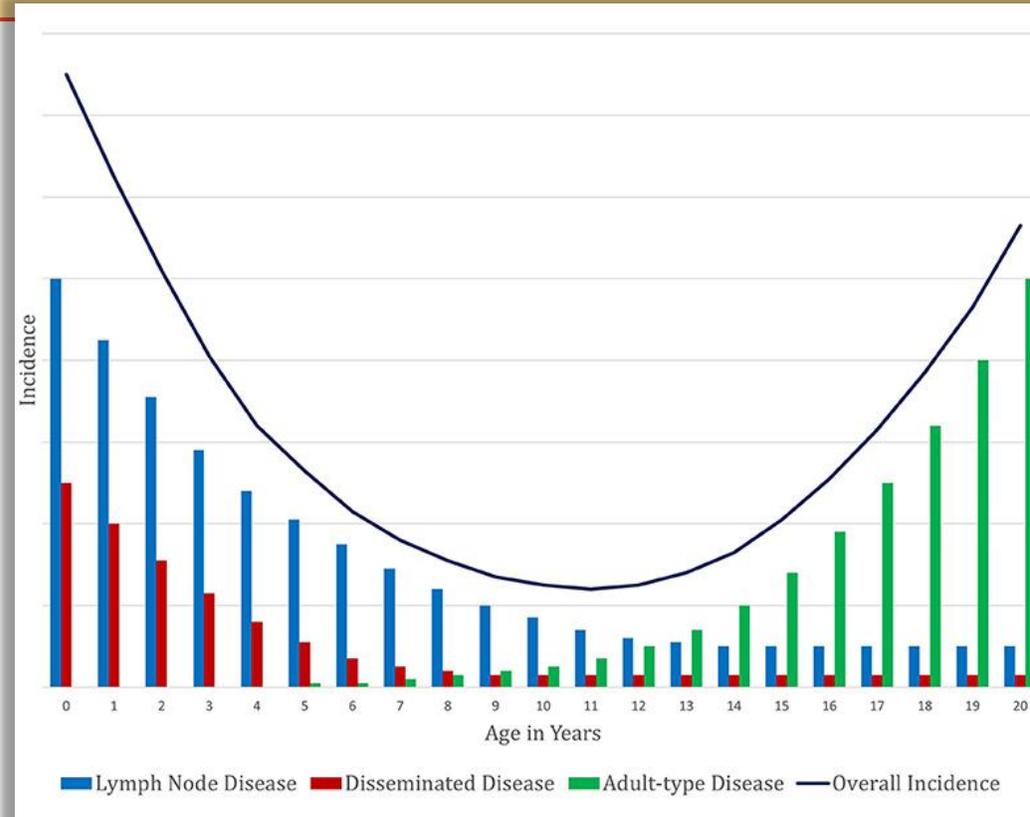
WHO  
consolidated  
guidelines on  
tuberculosis

Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents



Обновленная классификация: **ТБ внутригрудных лимфоузлов** теперь классифицируется как **ТБ легких**

- Лучшее соответствие патофизиологии, рентгенологическим признакам и возможности бактериологического подтверждения в респираторных образцах
- Возможность созыва консультации экспертов в связи с новым руководством
- Эксперты рекомендовали ВОЗ:
  - классифицировать ТБ внутригрудных ЛУ
  - ТБ как ТБЛ у детей младше 10 лет
  - рассмотреть возможность применения данной классификации для всех возрастов (процесс начат)



Seddon et al; *Front. Immunol.*, 2018;  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02946>



# Лечение туберкулезного менингита у детей и подростков

WHO  
consolidated  
guidelines on  
tuberculosis  
Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents

- У детей и подростков с бактериологически подтвержденным или клинически диагностированным туберкулезным менингитом (без подозрений на или подтверждения наличия МЛУ/РУ-ТБ) в качестве альтернативы 12-месячному режиму (2HRZE/10HR) может использоваться 6-месячный интенсивный режим (6HRZEto).

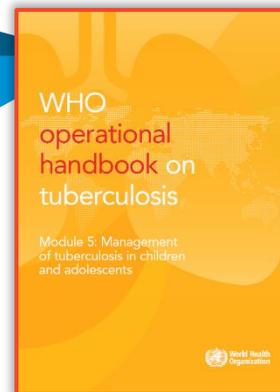
**(НОВАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ:** условная рекомендация, очень низкая степень достоверности доказательств).

## Замечания

- Более короткий интенсивный режим подходит при отсутствии доказательств наличия лекарственной устойчивости или низкой вероятности развития лекарственно-устойчивого ТБ
- 12-месячный режим (2 HRZE/10HR) остается вариантом для лечения детей и подростков с подозрением на или подтвержденным ТБМ.
- Из-за недостатка данных рекомендация по применению короткого интенсивного режима лечения не должна использоваться у детей и подростков, живущих с ВИЧ, которым поставлен диагноз туберкулезного менингита



# Рекомендации по лечению детей и подростков: внелегочный туберкулез с лекарственной чувствительностью



Age and type of EPTB	Treatment regimen <sup>a</sup>	
	Intensive phase	Continuation phase
<b>Infants aged &lt;3 months or weighing &lt;3 kg</b>		
Peripheral lymph node TB	2HRZ or 2HRZE <sup>b</sup>	4HR
<b>Children and adolescents aged 3 months–&lt;16 years</b>		
Peripheral lymph node TB	2HRZ or 2HRZE <sup>b</sup>	2HR
<b>Adolescents aged &gt;16 years</b>		
Peripheral lymph node TB	2HRZ or 2HRZE <sup>b</sup>	4HR
<b>Children and adolescents aged 0–19 years</b>		
EPTB <sup>c</sup>	2HRZE	4HR
TBM <sup>d</sup> (strong recommendation)	2HRZE	10HR
TBM <sup>d</sup> (conditional recommendation)		6HRZEto
Osteoarticular TB	2HRZE	10HR

## Дозирование режимов ТБМ:

- **2HRZE/ 10HR:** стандартная дозировка, рекомендованная ВОЗ (по весу)
- **6HRZEto:** см. таблицу дозирования в практическом справочнике, основанную на фактических данных, оцененных ГСР, консультациях экспертов и моделировании ФК. Оценка фактических данных проводилась на основе H: 20 мг/кг, R: 20 мг/кг, Z: 40 мг/кг и Eto: 20 мг/кг



# АРТ у детей и подростков, больных ТБ

## Время начала АРТ:

- Как можно скорее в течение 2 недель после начала лечения ТБ
- Отложите на 4-8 недель после начала лечения ТБМ
- Рассмотрите возможность назначения стероидов в качестве адъювантной терапии при ТБМ

## Выбор режима АРТ:

- Следуйте сводным рекомендациям по ВИЧ-инфекции от 2021 г.
- Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ первого ряда для детей и подростков, проходящих лечение от ТБ (таблица справа)
- Корректировка режимов АРТ при лечении ТБ: корректировка дозы или изменение схемы лечения

Age	Preferred first-line regimen, including initiation while on TB treatment	Alternative first-line regimen	Special circumstances <sup>a</sup>
Neonates	AZT + 3TC + RAL <sup>b</sup>	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r <sup>c</sup>
Children	ABC + 3TC + DTG <sup>d</sup>	ABC + 3TC + LPV/r TAF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>e</sup>	ABC + 3TC + EFV (or NVP) ABC + 3TC + RAL <sup>f</sup> AZT + 3TC + EFV <sup>g</sup> (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>h</sup>	TDF + 3TC + EFV 400 mg <sup>i</sup>	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg <sup>i</sup> AZT + 3TC + EFV 600 mg <sup>i</sup> TDF + 3TC (or FTC) + PI/r <sup>i</sup> TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF <sup>j</sup> + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG <sup>h</sup>

- No dose adjustment needed with TB treatment.
- Dose adjustment needed with TB treatment.
- Change of regimen needed with TB treatment.

\* Если невозможно предоставить предпочтительные или альтернативные режимы лечения из-за токсичности, непереносимости, невозможности принимать лекарство в доступной формулировке, отсутствия/наличия на складе



Вопросы и ответы по первой  
части



# Лечение ЛУ-ТБ у детей – использование bdq и dlm у детей

WHO  
consolidated  
guidelines on  
tuberculosis

Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents



- У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 6 лет можно использовать безынъекционный режим лечения, содержащий бедаквилин.
- У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 3 лет деламавид может использоваться в составе более длительных режимов лечения

*(НОВАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ: обе условные рекомендации, очень низкая степень достоверности доказательств)*

## Замечания:

- Применяется к и дополняет текущие рекомендации ВОЗ по более коротким и более длительным режимам лечения, содержащим бедаквилин
- Дополняет текущую рекомендацию ВОЗ по более длительным режимам лечения, содержащим деламавид

Эти рекомендации позволяют подобрать  
безынъекционные режимы лечения для детей  
всех возрастов

# Лечение ЛУ-ТБ у детей – использование бедаквилина

WHO  
consolidated  
guidelines on  
tuberculosis

Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents



**У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 6 лет можно использовать полностью пероральный режим лечения, содержащий бедаквилин (новое: условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств).**

Применяется в отношении текущих рекомендаций ВОЗ и дополняет их:

- Короткий полностью пероральный режим, содержащий бедаквилин, продолжительностью 9–12 месяцев, рекомендуется для пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ, которые не получали лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда, используемыми в этом режиме, в течение > 1 месяца, и у которых исключена резистентность к фторхинолонам (*условная рекомендация, очень низкая достоверность доказательств*)
- Бедаквилин следует включать в более длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте ≥18 лет (*сильная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*).
- Бедаквилин также может быть включен в более длительные режимы лечения МЛУ-ТБ для пациентов в возрасте 6–17 лет (*условная рекомендация, очень низкая достоверность оценок эффекта*).

Group	Drug	Abbreviation
A	Levofloxacin or moxifloxacin	Lfx or Mfx (or M)
	Beдаквилин	Bdq (or B)
	Linezolid	Lzd (or L)
B	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine or terizidone	Cs or Trd
C	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastatin in combination with clavulanic acid (amoxiclav)	Ipm-Cln
	Meropenem in combination with clavulanic acid (amoxiclav)	Mpm
	Amikacin or streptomycin <sup>a</sup>	Am or S
Ethionamide or prothionamide	Eto or Pto	
	P-aminosalicylic acid	PAS

<sup>a</sup> Amikacin and streptomycin are to be considered only in adolescents aged over 18 years and only if DST results confirm susceptibility and if high-quality audiometry monitoring for hearing loss can be ensured. Streptomycin is to be considered only if amikacin cannot be used (i.e. is unavailable or there is documented resistance) and if DST results confirm susceptibility (i.e. resistance to streptomycin is not detectable with second-line molecular LRAs and phenotypic DST is required). Kanamycin and capreomycin are no longer recommended for use in MDR-TB regimens.

Таким образом, бедаквилин можно использовать у детей всех возрастов для лечения МЛУ/РУ-ТБ. В настоящее время бедаквилин является компонентом стандартного полностью перорального укороченного режима терапии и препаратом группы А для применения в индивидуальных более длительных режимах химиотерапии.



# Лечение ЛУ-ТБ у детей – применение деламаида

WHO  
consolidated  
guidelines on  
tuberculosis

Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents



**У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 3 лет деламаид можно использовать в составе более длительных режимов лечения (условная рекомендация, очень низкая определенность доказательств).**

Эта рекомендация дополняет текущую рекомендацию ВОЗ по более длительным режимам, содержащим деламаид:

Деламаид может быть включен в лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте  $\geq 3$  лет по более длительным режимам лечения (*условная рекомендация, умеренная уверенность в оценках эффекта*)

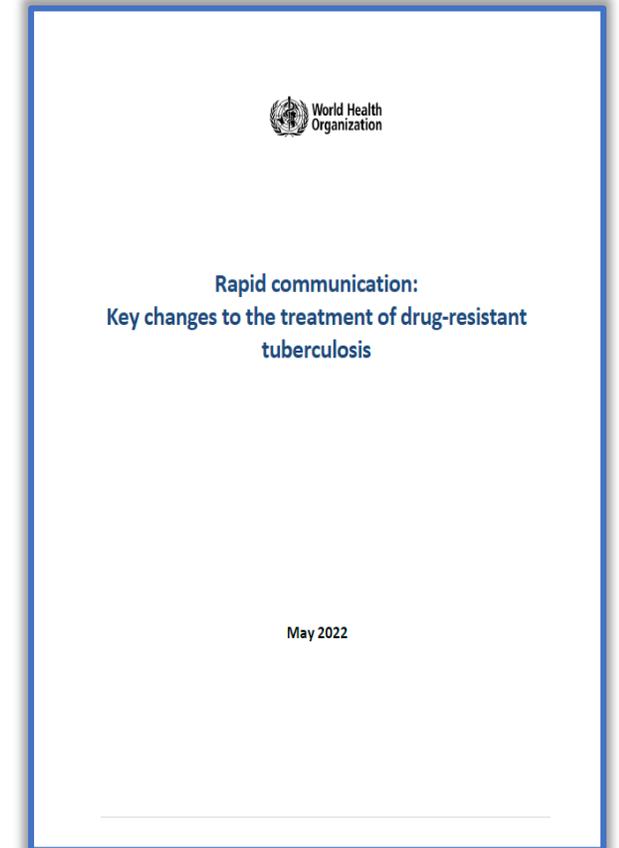
Таким образом, деламаид можно использовать у детей всех возрастов для лечения МЛУ/РУ-ТБ. В настоящее время деламаид является препаратом группы C для применения в индивидуальных более длительных режимах химиотерапии.

Group	Drug	Abbreviation
A	Levofloxacin or moxifloxacin	Lfx or Mfx (or M)
	Bedaquiline	Bdq (or B)
	Linezolid	Lzd (or L)
B	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine or terizidone	Cs or Trd
C	Ethambutol	E
	<b>Delamanid</b>	<b>Dlm</b>
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastatin in combination with clavulanic acid (amoxiclav)	Ipm-Cln
	Meropenem in combination with clavulanic acid (amoxiclav)	Mpm
	Amikacin or streptomycin <sup>a</sup>	Am or S
	Ethionamide or prothionamide	Eto or Pto
P-aminosalicylic acid	PAS	

<sup>a</sup> Amikacin and streptomycin are to be considered only in adolescents aged over 18 years and only if DST results confirm susceptibility and if high-quality audiometry monitoring for hearing loss can be ensured. Streptomycin is to be considered only if amikacin cannot be used (i.e. is unavailable or there is documented resistance) and if DST results confirm susceptibility (i.e. resistance to streptomycin is not detectable with second-line molecular LPAs and phenotypic DST is required). Kanamycin and capreomycin are no longer recommended for use in MDR-TB regimens.

# Оперативное информирование в отношении ЛУ-ТБ, май 2022 г.

- **6-мес. ВРaLM** (бедаквилин, претоманид, линезолид (600 мг), моксифлоксацин) можно использовать в программных условиях (у подростков  $\geq 15$  лет)  
ВРaL при устойчивости к фторхинолонам
- **9-мес. полностью пероральные режимы, содержащие бедаквилин**, предпочтительнее более длительных ( $> 18$  месяцев) режимов у взрослых и детей с МЛУ/РУ-ТБ
  - 2 месяца линезолида в качестве альтернативы 4 месяцам этионамида
  - 4-6 Bdq [6]-Lfx [Mfx]-Lzd [2]-E-Z-H<sup>h</sup>-Cfz / 5 Lfx [Mfx]-Cfz-Z-E *или*
  - 4-6 Bdq [6]-Lfx [Mfx]-Eto-E-Z-H<sup>h</sup>-Cfz / 5 Lfx [Mfx]-Cfz-Z-E



# Укороченные полностью пероральные режимы лечения, содержащие бедаквилин

## 9 месяцев применения полностью перорального режима, содержащего бедаквилин

Современные критерии приемлемости:

- отсутствие устойчивости к фторхинолонам
- отсутствие предыдущего применения ПВР > 1 месяца в этом режиме (если не подтверждена чувствительность)
- отсутствие тяжелых форм ВЛТБ (кроме периферической лимфаденопатии)
- отсутствие распространенного туберкулеза (наличие полостей или двустороннее поражение на рентгенограмме)
- отсутствие мутаций *inhA* и *katG* у детей/подростков/наиболее вероятного исходного случая

Детей с резистентностью к рифампицину без дальнейшего проведения ТЛЧ можно лечить с применением доступных схем, содержащих бедаквилин, по усмотрению лечащего врача.

4–6 Bdq (6) – Lfx – Cfz – Z – E – H<sup>n</sup> – Eto/5 Lfx – Cfz – Z – E

Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bedaquiline	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange					
High-dose isoniazid	Orange	Orange	Orange	Orange	Blue	Blue					
Ethionamide/ prothionamide	Orange	Orange	Orange	Orange	Blue	Blue					
Levofloxacin	Orange	Blue	Blue								
Clofazimine	Orange	Blue	Blue								
Pyrazinamide	Orange	Blue	Blue								
Ethambutol	Orange	Blue	Blue								

Orange = standardized MDR/RR-TB treatment course.

Blue = added months if still smear-/culture-positive after 4 months of treatment.

**Примечание:** относительно **большая лекарственная нагрузка**, особенно в первые 4-6 месяцев может вызывать трудности у детей младшего возраста, даже при использовании диспергируемых форм → важна **поддержка в процессе лечения**



# Индивидуальные (длительные) режимы лечения – вопросы для рассмотрения

Как минимум 4 препарата с вероятной сохраненной чувствительностью; у некоторых препаратов более короткий период; 5-й препарат при распространенном заболевании

Отдать приоритет препаратам группы А и В, добавить деламанид и другие препараты группы С

Включить бедаквилин для всех возрастов; стандартная продолжительность 6 месяцев; продление на срок более 6 месяцев, если нет других вариантов (проконсультируйтесь со специалистом по лечению ЛУ-ТБ у детей)

Линезолид (группа А): частая гематологическая токсичность – применение часто ограничивается 1-м месяцем.

Деламанид: возможность добавить, если (подозревается) резистентность к FQ или тяжелое заболевание (5-й препарат) – стандартная продолжительность 6 месяцев

Инъекционные препараты не следует использовать в группе пациентов <18 лет.



# Составление индивидуальных схем лечения МЛУ/РУ-ТБ

Fluoroquinolone susceptibility	Regimen <sup>a</sup>	Additional medicines
Fluoroquinolone-susceptible	Bdq–Lfx–Lzd–Cfz–(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
Fluoroquinolone-resistant	Bdq–Lzd–Cfz–Cs– (Dlm) <sup>e</sup>	Dlm <sup>e</sup> , PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
Fluoroquinolone-resistant and bedaquiline (± clofazimine)-resistant	Lzd–Cs–Dlm <sup>e</sup> –E–Z <sup>d</sup>	Mpm/Clav, Eto <sup>b,c</sup> , PAS <sup>c</sup>

Bdq: bedaquiline; Cfz: clofazimine; Cs: cycloserine; Dlm: delamanid; E: ethambutol; Eto: ethionamide; FQ: fluoroquinolone; Lfx: levofloxacin; Lzd: linezolid; Mpm/Clav: meropenem–clavulanate; PAS: P-aminosalicylic acid; Z: pyrazinamide.

<sup>a</sup> Medicines in parentheses in this column are suggestions for a fifth medicine when there is severe disease.

<sup>b</sup> Use ethionamide only if the child or source case does not have a known or suspected *inhA* mutation.

<sup>c</sup> P-aminosalicylic acid and ethionamide showed effectiveness only in regimens without bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid, and are proposed only when other options to compose a regimen are not possible.

<sup>d</sup> Ethambutol and pyrazinamide should be considered if there is evidence of susceptibility and a regimen with sufficient medicines cannot be composed.

<sup>e</sup> When administering delamanid and cycloserine concurrently, monitoring for neuropsychiatric side-effects is important.

# Продолжительность лечения

- Продолжительность лечения по индивидуальным схемам зависит от
  - **локализации и тяжести** заболевания
  - **устойчивости** (в дополнение к rif и INH)
- **Нетяжелое заболевание:** можно лечить менее 18 месяцев.
  - На практике многие клиницисты лечат пациентов в течение 9-12 мес.
- **Заболевание с распространенным процессом:** более длительное лечение (в зависимости от клинического прогресса, локализации заболевания, характера резистентности и количества эффективных лекарств)
- По возможности следует использовать **лекарственные формы, удобные для применения у детей** (см. следующую презентацию GDF).

## **Распространенность заболевания**

**У детей <15 лет, тяжелое заболевание определяется как :**

- наличие полостей, *или*
- двустороннее паренхиматозное заболевание легких, *или*
- двустороннее поражение медиастинальных узлов со сдавлением дыхательных путей на рентгенограмме, *или*
- ВЛТБ, кроме периферических лимфатических узлов

**Другие соображения :**

- ТОНП, *или*
- выраженная иммуносупрессия, *или*
- положительные результаты бактериологических исследований на туберкулез

# ЛУ-ТБ , ТБМ

- Не подходит для коротких схем
- Лечение основывается на способности лекарств проникать через **гематоэнцефалический барьер** и итоговых концентрациях в **спинномозговой жидкости** (если известно) – см. таблицу

Medicine	CSF penetration
Levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, cycloserine, ethionamide, meropenem, pyrazinamide	Good penetration
Isoniazid in presence of isoniazid resistance, P-aminosalicylic acid, amikacin	Poor penetration, except in presence of meningeal inflammation
Ethambutol	Poor penetration
Bedaquiline, delamanid, clofazimine	Limited data available

- Отдайте предпочтение фторхинолонам, линезолиду, циклосерину/теризидону и этионамиду (при вероятной чувствительности)
- Не менее 3 препаратов **с хорошим проникновением в СМЖ**
- Дополнительные препараты в зависимости от **тяжести и распространенности заболевания** (например, добавить бедаквалин, если еще и легочный туберкулез)
- При хорошей переносимости (хорошее проникновение в СМЖ и отсутствие других вариантов) желательна более длительная продолжительность лечения **линезолидом**.

# ЛУ-ТБ и ВИЧ

- Подход к разработке режима одинаков независимо от ВИЧ-статуса
- Тщательный выбор ПВР в схеме с АРТ
- Рекомендации по **бедаквилину**:
  - Лучший вариант: **ингибиторы интегразы** (например, DTG) – МЛВ не ожидается.
  - **Избегайте применения EFV** (снижает концентрацию BDQ)
- Другие вопросы:
  - **LPV/r** может привести к ↑ воздействия бедаквилина (но обычно не приводит к ↑ побочных эффектов) – можно рассмотреть при тщательном мониторинге.
  - **NVP**: не идеальный выбор, учитывая сниженную эффективность
  - **Тройные НИОТ**: обычно не рекомендуются, если существуют другие варианты

Nearly 50% of people with HIV-associated tuberculosis (TB) do not reach care. Antiretroviral therapy and TB preventive treatment can save millions of lives.



World Health Organization

2018 UN High-Level Meeting target: 6 million people with HIV receive TB preventive treatment 2022



**It's time** to ensure access to life-saving antiretroviral therapy and TB preventive treatment

# Дозировки в схемах лечения ЛЧ-ТБ легких

WHO  
operational  
handbook on  
tuberculosis

Module 5: Management  
of tuberculosis in children  
and adolescents



Дозирование таблетированных  
лекарственных средств:  
Стр. 100-102

Table 5.5. Dosing table for first-line medicines (excluding the short intensive TBM regimen)

Weight (kg)	Number of tablets <sup>a</sup>		
	Intensive phase: HRZ 50/75/150 mg	E 100 mg <sup>b</sup>	Continuation phase: HR 50/75 mg
4–<8	1	1	1
8–<12	2	2	2
12–<16	3	3	3
16–<25	4	4	4
≥25	Adult dosages recommended		

Table 5.7. Recommended dosage by weight for children and adolescents weighing over 25 kg using adult fixed-dose combinations (excluding the short intensive TB meningitis regimen)

Weight band (kg)	Intensive phase	
	HRZE 75/150/400/275 mg	HR 75/150 mg
25–<30 <sup>a</sup>	2	2
30–<35	3	3
35–<50	4	4
50–<65	4	4
≥65	5	5

<sup>a</sup> Dosages based on expert opinion.

Table 5.8. Recommended dosage by weight for adolescents being treated with the 4-month HPZM regimen

Weight band (kg)	4-month 2HPMZ/2HPM regimen			
	Intensive and continuation phase			Intensive phase only
	Isoniazid (H)	Rifapentine (P)	Moxifloxacin (M)	Pyrazinamide (Z)
40–<50	300 mg	1200 mg	400 mg	1500–1600 mg <sup>a</sup>
50–<65				1500–1600 mg <sup>a</sup>
≥65				2000 mg

<sup>a</sup> Dose depends on use of Z 400 mg or 500 mg tablets.

# Дозировки новой схемы лечения туберкулезного менингита с использованием доступных лекарственных форм

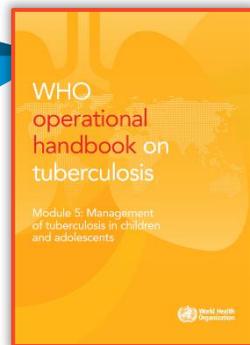


Table 5.6. Dosing table: Short intensive TB meningitis regimen (6HRZEto)

Weight band (kg)	Weight 3–<35 kg using child-friendly formulations <sup>a</sup>					Weight 25–<35 kg using adult formulations (with Z 400 mg tablet) <sup>a</sup>			Weight 25–<35 kg using adult formulations (with Z 500 mg tablet) <sup>a</sup>		
	HR 50/75 mg dispersible tablet <sup>b</sup>		Z 150 mg dispersible tablet <sup>b</sup>		Eto 125 mg dispersible tablet <sup>b</sup>	HR 75/150 mg tablet	Z 400 mg tablet	Eto 250 mg tablet	HR 75/150 mg tablet	Z 500 mg tablet	Eto 250 mg tablet
3–<4 <sup>c</sup>	<3 months	≥3 months	<3 months	≥3 months	0.5 <sup>b</sup>						
	1.5 <sup>b</sup>	1.5 <sup>b</sup>	0.5 <sup>b</sup>	1							
4–<5 <sup>c</sup>	<3 months	≥3 months	<3 months	≥3 months	0.5 <sup>b</sup>						
	1.5 <sup>b</sup>	2	0.5 <sup>b</sup>	1							
5–<6	2.5		1.5 <sup>b</sup>		1						
6–<8	3		2		1						
8–<10	3.5 <sup>b</sup>		2.5 <sup>b</sup>		1.5 <sup>b</sup>						
10–<13	4		3		2						
13–<16	5		3.5 <sup>b</sup>		2						
16–<20	6		4		2.5 <sup>b</sup>						
20–<25	7		5		3						
25–<30	9		6		4	4	2	2	4	2	2
30–<32	10		6		4	5	2	2	5	2	2
32–<35	10		6		4	5	3	2	5	2	2

- Использование имеющихся **детских диспергируемых КФД** таблеток в сочетании с одиночными таблетками
- При массе тела  $\geq 25$  кг можно также использовать лекарственные формы для взрослых (если они единственные доступные, или для уменьшения количества принимаемых таблеток).



# Лечение ЛУ-ТБ у детей – обновленная таблица дозировок в приложении 6 справочника

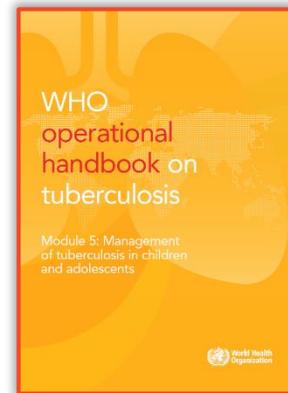
Group	Medicine	Weight-based daily dose <sup>b</sup>	Formulations (mg/mL, as applicable)	3 to	5 to	7 to
				<5 kg	<7 kg	<10 kg
A	Levofloxacin	15–20 mg/kg	100 mg dt	5 mL (0.5 dt)	1	1.5
			250 mg tab (250 mg in 10 mL = 25 mg/mL)	2 mL <sup>c</sup>	5 mL (0.5 tab) <sup>c</sup>	5 mL (0.5 tab) <sup>c</sup>
	Moxifloxacin	10–15 mg/kg (standard dose) <sup>d</sup>	100 mg dt (100 mg in 10 mL = 10 mg/mL)	4 mL	8 mL	1.5
			400 mg tab (400 mg in 10 mL = 40 mg/mL)	1 mL <sup>c</sup>	2 mL <sup>c</sup>	3 mL <sup>c</sup>
		High dose <sup>d</sup>	400 mg tab	-	-	-
	Bedaquiline	-	20 mg dt <sup>e</sup>	0 to <3 months: 1.5 od for 2 weeks; then 0.5 od M/W/F for 22 weeks	0 to <3 months: 1.5 od for 2 weeks; then 0.5 od M/W/F for 22 weeks	
				≥ 3 months: 3 od for 2 weeks; then 1 od M/W/F for 22 weeks	3 to <6 months: 3 od for 2 weeks; then 1 od M/W/F for 22 weeks	
					≥ 6 months: 4 od for 2 weeks; then 2 od M/W/F for 22 weeks	

## Обновления в таблице дозирования из справочника по ЛУ-ТБ 2020 г.:

- Добавлен диапазон веса: от 3 до <5 кг
- Диапазон веса: от 3 до <46 кг
- Обновления для представления весовых диапазонов, например 5-<7 кг вместо 5-6 кг
- Лекарственная форма бедаквилина 20 мг и лекарственная форма деламамиды 25 мг
  - Примечание: для детей младшего возраста подход основан на учете возраста и веса.
- Линезолид 150 мг таблетки диспергируемые
- Удаление диапазонов доз для определенных препаратов/групп веса
- Амикацин/стрептомицин: не рекомендуется младше 18 лет, дозировка для препаратов резервной терапии указана в сносках.
- Более подробная информация о применении форм, разводимых в воде

# Мониторинг лечения

- Оценивайте разрешение/сохранение **связанных с ТБ и других симптомов, нежелательных явлений**
- **Измеряйте вес** – корректируйте дозировку с увеличением веса
- Оценивайте **приверженность**
- **Контрольные анализы мокроты** (мазок через 2 месяца и по завершении лечения, **если ребенок проходил тест на Xpert, мазок или посев + при постановке диагноза**)
  - Самые ценные достижения: **улучшение симптоматики и увеличение веса**
  - Если последующий мазок +, выполните дополнительные исследования для оценки лекарственной устойчивости и поиска других причин неудовлетворительного ответа на лечение.
  - Если ребенок не может откашлять мокроту, повторите анализ в конце лечения. Нет необходимости делать это, если образец, собранный на 2 месяце, дал отрицательный результат.
- **Не показано:** повторный сбор образцов через 2 месяца у детей с **неподтвержденным** диагнозом, за исключением случаев ненадлежащего клинического ответа.
- **Контрольное рентгенологическое исследование не требуется**, если у ребенка хороший ответ на проводимое противотуберкулезное лечение.



Мониторинг:  
стр. 109-114

# Показания для направления на получение специализированной помощи и госпитализации

- **Направление к специалисту** (если возможности лечения недостаточны):
  - Тяжелые формы ТБ (ТБМ, перитонит, перикардит, почечный, спинальный, диссеминированный, костно-суставной ТБ)
  - Предположительно МЛУ/РУ-ТБ
  - **Госпитализация:** для конкретных клинических показаний
  - тяжелая недостаточность питания (для нутритивной реабилитации)
  - признаки тяжелой пневмонии
  - другие сопутствующие заболевания (например, тяжелая анемия)
  - дети и подростки, живущие с ВИЧ (при необходимости направление на АРТ и ПЛК; госпитализация по поводу тяжелых заболеваний, связанных с ВИЧ)
  - социальные или логистические причины, которые могут повлиять на приверженность
  - новорожденные с массой тела <4 кг
  - тяжелые побочные реакции (например, гепатотоксичность)



<http://www.childhoodtb.org/>

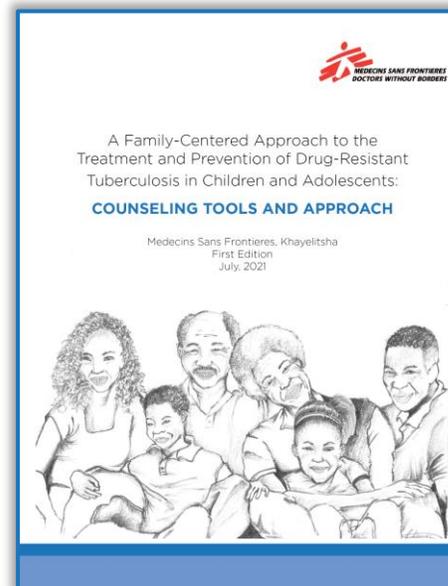
**Дети, находящиеся на профилактическом лечении туберкулеза, госпитализироваться не должны!**

# Соблюдение требований лечения

- Информация для тех, кто **оказывает помощь в лечении** детей и подростков с ТБ
  - Проведите **занятие** со взрослым, который будет поддерживать ребенка или подростка в процессе терапии: расскажите о туберкулезе, лекарствах, применяемых дозировках и препаратах, а также нежелательных явлениях.
  - Спросите, все ли было **понятно**
  - Предоставьте информацию о **побочных эффектах** и о том, что делать в случае их возникновения.
  - Покажите, как отмечать **карту лечения** (если она предоставлена), при каждом посещении проверяйте карту со взрослым и ребенком и обсуждайте **соблюдение режима лечения**.
  - Изучите потребности **в транспорте или нутритивной поддержке**, чтобы обеспечить успешное последующее наблюдение, и предоставьте ресурсы, если они доступны.



<https://www.msf.org/lifesaving-tb-medicines-still-out-reach-children-high-burden-countries>



[http://sentinel-project.org/wpcontent/uploads/2021/12/Peds\\_Counseling\\_Outline\\_V3.pdf](http://sentinel-project.org/wpcontent/uploads/2021/12/Peds_Counseling_Outline_V3.pdf)

# Действия в случае перерывов в лечении (ЛЧ-ТБ)

Treatment phase of interruption	Details of interruption	Management
<b>Intensive phase</b>		
Intensive phase: applies to 4- and 6-month regimens	Interruption <14 days	Continue treatment and complete all intensive phase doses
	Interruption ≥ 14 days	Restart intensive phase
<b>Continuation phase (4-month 2HRZ(E)/2HR regimen)</b>		
Continuation phase (4-month regimen)	Completed ≥80% of doses within 8 weeks	Further treatment not necessary
Continuation phase (4-month regimen)	Completed <80% of doses and cumulative interruption <1 month	Complete remaining doses of treatment
Continuation phase (4-month regimen)	Completed <80% of doses and cumulative interruption >1 month	Restart treatment from beginning of intensive phase

При любых обстоятельствах, если симптомы ТБ повторяются во время перерыва, повторите проведение быстрого молекулярного теста и посева/ТЛЧ для оценки лекарственной устойчивости.



# Действия в случае перерывов в лечении (ЛЧ-ТБ) (2)

Treatment phase of interruption	Details of interruption	Management
<b>Continuation phase (6-month 2HRZE/4HR regimen)</b>		
Continuation phase (6-month regimen) and bacteriologically negative at initiation	Completed $\geq 80\%$ of doses within 16 weeks	Further treatment not necessary
Continuation phase (6-month regimen) and bacteriologically positive at initiation	Completed $\geq 80\%$ of doses within 16 weeks	Complete remaining doses of treatment If consecutive lapse is $> 2$ months, use clinical judgement
Continuation phase (6-month regimen)	Completed $< 80\%$ of doses and cumulative interruption $< 2$ months	Complete remaining doses of treatment
Continuation phase (6-month regimen)	Completed $< 80\%$ of doses and cumulative interruption $\geq 2$ months	Restart treatment from beginning of intensive phase, particularly if interruption was consecutive

При любых обстоятельствах, если симптомы ТБ повторяются во время перерыва, повторите проведение быстрого молекулярного теста и посева/ТЛЧ для оценки лекарственной устойчивости.



# Посещение школы

- У большинства детей младшего возраста **нет заразных форм ТБ** – они могут вернуться в школу/садик, как только почувствуют себя лучше после лечения.
- Дети старшего возраста и подростки, а также дети младшего возраста с положительными бактериологическими тестами не должны посещать школу, **пока остаются заразными.**
- **Через 2 недели после начала лечения ТБ** (при хорошем соблюдении режима и клиническом улучшении) большинство детей и подростков перестают быть заразными и могут вернуться в школу.
  - **нет необходимости носить маски** в целях предотвращения передачи туберкулеза!

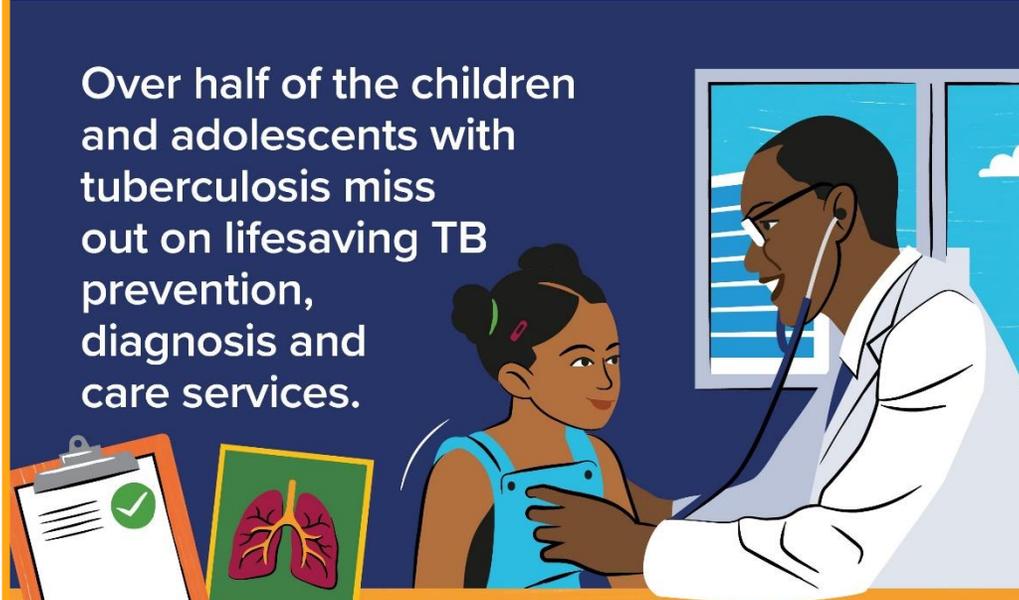


<https://slate.com/human-interest/2013/12/photos-open-air-schools-for-sick-kids-in-the-early-twentieth-century.html>

# Выражение признательности и благодарности

- Tereza Kasaeva, Farai Mavhunga, Kerri Viney, Annemieke Brands, Tiziana Masini и другим коллегам из Глобальной программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом
- Экспертам, принимавшим участие в разработке руководства и справочника, в том числе ГРР, ГРП, техническим партнерам, партнерам по финансированию, членам Рабочей группы по детскому и подростковому туберкулезу

**Благодарю за внимание!**



Over half of the children and adolescents with tuberculosis miss out on lifesaving TB prevention, diagnosis and care services.

Get children and adolescents tested and treated, if they have symptoms or are at risk.

 INVEST TO **END TB**. SAVE LIVES.  World Health Organization



Вопросы и ответы  
по второй части

