Ведение детей, болеющих формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: практическое руководство

ZERO child deaths from DR-TB

Sentinel Project on pediatric drug-resistant tuberculosis

4-е издание Январь 2019

Данное руководство составлено в рамках проекта "Сентинел" по борьбе с распространением лекарственно устойчивого туберкулеза в педиатрии. (http://sentinel-project.org/).

Для цитирования: Ведение детей, болеющих лекарственно-устойчивой формой ТБ: практическое руководство. Бостон, США, Проект "Сентинел" по борьбе с распространением лекарственно устойчивой формы туберкулеза среди детей; ноябрь, 2018, 4-е издание

Ведение детей, болеющих формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: практическое руководство

4-е издание
Февраль 2019

Проект "Сентинел" по борьбе с распространением лекарственно-устойчивого туберкулеза среди детей является платформой для создания глобального партнерства между исследователями и лицами, обеспечивающими уход за больными. Проект направлен на разработку и применение стратегий на доказательной основе для предотвращения летальных исходов у детей от этого излечимого заболевания. Мы представляем собой обучающую сеть, задача которой генерировать и распространять знания и данные для принятия срочных мер.

Четвертое издание данного руководства разработано на основе документа "Ведение детей, болеющих формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: практическое руководство", первое издание, ноябрь 2012, второе издание, март 2015, третье издание, ноябрь 2016. Все пособия были разработаны в рамках проекта "Сентинел" по борьбе с распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди детей.

Благодарность

Основными авторами данного пособия являются: Дженнифер Фурин, Джеймс Сэддон, Мерседес Бекерра.

Авторы, кто оказывал всестороннюю помощь: Джей Ачар, Фархана Аманулла, Аннемиек Брэндс, Граниа Бригден, Гунта Дравниеце, Энтони Гарсиа-Пратс, Малгоржата Гржемска, Аннеке Хесселинг, Керри Холлоуэй, Чжэн Хуэйвен, Александр Кей, Узма Хан, Икбал Мастер, Макайра Минайс, Линдс Карлос Перес-Велес, Аня Рейтер, Х. Саймон Шааф, Джеффри Старк, Марсела Томмаси, Пилар Устеро, Сабина Веркуйл, Джессика Винеберг, Аскар Едильбаев, Кортни Юэн.

Второе издание редактировали: Агнесс Гебхард, Мария Инсуа, Иева Леймане и Квоньюн Сеунг.

Авторы, кто внес личный вклад в написание пособий предыдущих лет, которые составили основу 4-го издания: Тоня Арскотт-Миллс, Карен Дэй, Эрнан Дель Кастильо, Питер Дробак, Марианн Гейл, Челси ГоунМарк, Элизабет Харауш, Дж. Кит Джозеф, Марина Маринкович, Шарон Нахман, Майкл Рич, Уруваши Сингх, Сумья Сваминатхан, Ариэль Толман, Чжень Янг, Чжао Яньлинь, Аскар Едильбаев и Кортни Юэн.

Авторы данного пособия благодарят всех, кто уделил время, давал экспертную оценку, оказывал финансовую помощь, что позволило оперативно выпустить пособие. Прежде всего, мы заботимся о детях и их близких, кто сталкивается с этой болезнью каждый день. Их мужество вдохновляет нас, и все, что мы делаем, мы делаем для них, чтобы искоренить туберкулез среди детей. Мы благодарим за финансовую и моральную поддержку Партнерство «Остановить ТБ» и всех тех замечательных людей, кто работает в этом организации. А также мы благодарим всех, кто заботится о больных детях по всему миру. Мы надеемся, что наступит день, когда все дети будут иметь надежду на счастливую и здоровую жизнь.

Четверное издание посвящается г-же Шрейе Трипати, женщине, чье мужество в борьбе с устойчивой формой туберкулеза послужило для нас источником вдохновения.

При определении юридических отношений между проектом "Сентинел" по борьбе с распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди детей (далее именуемый как проект "Сентинел") и вами (как пользователем), проект "Сентинел" и его лицензиары сохраняют свои авторские права во все времена, на название и гонорар, полученный от использования пособия "Ведение детей, болеющих лекарственно-устойчивой формой ТБ: практическое руководство", включая все права на интеллектуальную собственность. Вам, как пользователю, разрешается использовать данное пособие, копировать практическое руководство или его части, при условии, если вы: 1) соответствующим образом уведомляете по электронной почте проект "Сентинел" о любых видах использования его материалов, написав на адрес sentinel_project@hms.harvard.edu ; 2) во все копии, о которых здесь идет речь, будет включена полная информация об авторских правах, порядке предъявления претензий и ограничении прав, которая содержится в вашем экземпляре «Практического руководства».

Пользуясь данным пособием, вы признаете, что: 1) все авторы и участники, кто так или иначе вносил свой вклад в написание, не гарантируют полной и точной информации, представленной в пособии; 2) пособие может не включать в себя все данные или иную информацию, которая могла бы оказаться важной для вас; 3) некоторые части пособия могут устареть и стать неактуальными в силу внесенных изменений в законодательство, нормативные акты или же условия, влияющие на некоммерческие организации здравоохранения в целом; 4) авторы и все, принимавшие участие в написании пособия, не обязаны обновлять информацию, содержащуюся в «Практическом руководстве», а в случае ее обновления, издавать обновленные версии.

В максимальной степени, допустимой действующим законодательством, ни один из участников проекта и авторов не несет ответственности ни при каких обстоятельствах и каких-либо иных договорных отношениях, деликтах, теории права или других обстоятельствах за любые прямые или косвенные, специальные, случайные, логически вытекающие, попадающие под штрафы и наказания действия, ведущие к ущербу и/или убыткам (фактическим или предполагаемым), в том числе, без исключения, травмам, как результату ошибки, оплошности, неверного толкования использования любых идей, инструкций, процедур или методов, описанных в материалах и включенных в данное руководство.

Используя данное пособие, вы принимаете и соглашаетесь со всеми условиями, обозначенными выше.

Содержание

Введение 2

Часть 1: Диагностика 5
Обследование лиц с подозрением на МЛУ ТБ 5
Обращение с диагностическим материалом 13

Часть 2: Составление режима лечения 19
Принципы 19
Дозы 33

Часть 3: Мониторинг 46
График мониторинга лечения 48
Нежелательные явления 51
Сопутствующие заболевания 61
Соблюдение режима лечения 68
Оценка нутритивного статуса и поддержка 65
Особые группы пациентов: Новорожденные и подростки 72

Часть 4: Контакты больных МЛУ ТБ

Часть 5: Инфекционный контроль 78
Инфекционный контроль в учреждении 78
Инфекционный контроль по месту проживания 81

Список литературы 83

Приложения 86
Приложение A: Форма забора диагностического материала 86
Приложение B: Препараты для лечения МЛУ ТБ 91
Приложение C: Форма отслеживания контактов 96
Приложение D: Регламент забора диагностического материала 98

Фото предоставлено Дженнифер Фурин

Введение

В здравоохранении сохраняется и разрастается кризис, вызванный туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ); МЛУ ТБ - это форма туберкулеза, вызванная штаммами *Mycobacterium tuberculosis* с устойчивостью in vitro как минимум к изониазиду и рифампицину; согласно оценкам, в настоящий момент во всем мире более пяти миллионов людей инфицированы и болеют лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Диагностические системы Xpert MTB/RIF® все чаще применяются для одновременного выявления ТБ и устойчивости к рифампицину, и поэтому все чаще используется термин "ТБ с устойчивостью к рифампицину". В целом, ТБ с устойчивостью к рифампицину лечится так же, как и МЛУ ТБ, и термин "МЛУ ТБ", применяемый в данном руководстве, так же включает и ТБ с устойчивостью к рифампицину.

Дети составляют значительную часть среди больных ТБ, и, согласно расчетам, 30 тыс. детей заболевают МЛУ ТБ каждый год. И, так же как и взрослые, многие их них не имеет доступа к диагностике и лечению. Два мета-анализа лечения МЛУ ТБ у детей показали, что порядка 80% достигают благоприятных исходов,

если начинают лечение. Данные два обзора также продемонстрировали, что дети хорошо переносили препараты второго ряда, за исключением инъекционных препаратов. Но при этом менее 5% детей, заболевших МЛУ ТБ, получают соответствующее лечение.

Для устранения данного пробела здравоохранения требуются срочные меры. Согласно опыту педиатров, занимающихся лечением ВИЧ, равный доступ для детей с МЛУ ТБ может быть обеспечен только при системном подходе к диагностике и лечению, а также повсеместном доступе к лекарственным формам препаратов второго ряда, разработанным специально для детей. Данное руководство предназначено для практикующих врачей, работающих с детьми с высоким риском инфицирования МЛУ ТБ, и теми, кто болен МЛУ ТБ. Следуя примеру организации "Врачи без границ", описанному в публикации "Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза: что для этого нужно", в данном руководстве особое внимание уделяется вопросам клинической и программной практики, а не предлагаются подробные теоретические материалы по лечению МЛУ ТБ, которые можно прочитать в многочисленных прочих пособиях. Данное практическое руководство следует рассматривать, как дополнение к уже существующим рекомендациям.

В целом, подобные руководства должны разрабатываться с использованием результатов исследований на доказательной основе. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была разработана методология для написания руководств, основанная на систематической оценке существующих доказательств. Проводится и планируется ряд клинических исследований, направленных на оптимальное лечение детей, больных и инфицированных МЛУ ТБ. В настоящий момент только некоторые из них были завершены, чтобы на их основе можно было разработать руководство по лечению детей. Хотя многие аспекты лечения взрослых с МЛУ ТБ применимы и для детей, есть определенные уникальные моменты, требующие специального подхода. Тем не менее, в отсутствие результатов клинических исследований у детей, в большинстве стран врачи уже лечат детей с высоким риском МЛУ ТБ или больных МЛУ ТБ, которые нуждаются в срочном доступе к высококачественной помощи. Данное практическое руководство было разработано командой экспертов, пролечивших тысячи детей с МЛУ ТБ за последние двадцать лет во всех странах мира. Оно сочетает в себе самый передовой опыт, основанных на результатах исследований и клинической практике. Мы надеемся, что благодаря ему быстро увеличится количество детей, получающих лечение по поводу МЛУ ТБ. В руководстве приведены клинические случаи, показывающие, как эти рекомендации могут быть применены на практике. ВОЗ оказала всяческую поддержку при разработке этого практического руководства, консультируя по вопросам, не охваченным в их методических материалах.

Всегда, когда это возможно, лечение детей, больных МЛУ ТБ, должно проходить в рамках деятельности национальной программы по борьбе с ТБ. У такого подхода есть многочисленные преимущества, а именно соответствие текущей ситуации, интеграция с другими начинаниями в области

здравоохранения, а также усиление системы здравоохранения. Если данная работа не включена в национальную программу по борьбе с ТБ, нужно сделать все необходимое для составления отчетности на основе стандартных исходов и сотрудничества с национальной программой во всех возможных направлениях.

И заключение, термин "дети" включает различные категории лиц из разных возрастных групп с самыми разными потребностями. Двухлетний ребенок требуется подхода, отличного от того, который нужен 12-летнему подростку, и поэтому методы их лечения нельзя унифицировать раз и навсегда. Многие из экспертов считают, что ведение детей старше 10 лет не отличается от ведения взрослых в части диагностики и препаратов, но при этом должны учитываться определенные эмоциональные потребности подростков и их опекунов. Мы уделяем особое внимание детям младшего возраста, самой сложной категории для большинства практикующих врачей, и мы предлагаем описание практического опыта, который может быть полезен для программ и лиц, обеспечивающих уход за детьми с МЛУ ТБ. Мы надеемся, что это первая попытка будет расширена и доработана в последующие годы по мере появления новых данных и документов касательно данной пренебрегаемой категории больных.

Часть 1: Диагностика МЛУ ТБ у детей

Ключевые аспекты при диагностике МЛУ ТБ у детей следующие:

- Как правило, МЛУ ТБ диагностируется у детей на основе клинических и рентгенологических признаков с учетом факторов риска МЛУ ТБ (т.е. недавний контакт с больным МЛУ ТБ).
- Нужно стремиться получить бактериологическое подтверждение, но зачастую это невозможно из-за олигобациллярной или внелегочной формы заболевания.
- Результаты бактериологического исследования нередко отрицательные, даже если ребенок действительно болеет ТБ (результаты мазка мокроты у <15% случаев, Xpert MTB/RIF или посев ~40%).
- У детей младшего возраста сложно собрать качественные образцы мокроты, но дети старше 5 лет уже могут сдать мокроту. У детей младшего возраста можно собрать для исследования желудочные смывы/содержимое желудка или индуцированную мокроту.
- По мере необходимости нужно выполнить прочие исследования в целях диагностики внелегочного ТБ.

В данной части описывается следующее:

- Диагностика МЛУ ТБ
- Сбор, подготовка, исследование диагностических образцов

Выявление и начало ведения ребенка с подозрением на МЛУ ТБ

ТБ должен быть включен в диагностический ряд для любого ребенка с продолжительным кашлем или температурой, потерей веса/отсутствием прибавки в весе или очаговыми изменениями, указывающими на ТБ, такими как лимфаденит, деформация позвоночника, асцит, суставные выпоты. Такие угрожающие симптомы, как выраженная вялость/сонливость, потеря сознания, судороги, могут указывать на менингит. Диагностика МЛУ ТБ у детей является сложной задачей и требует большой настороженности в отношении данного заболевания. МЛУ ТБ у детей может быть подтвержден (при наличии клинических признаков ТБ и наличии МТБ с МЛУ в диагностическом образце) или диагностирован на основе клинических признаков (при наличии клинических проявлений ТБ и факторов риска лекарственной устойчивости). ТБ, диагностированный на основе клинических признаков, включает вероятный и возможный МЛУ ТБ. На местах может пройти несколько недель с момента первого осмотра ребенка с симптомами ТБ до получения результатов анализов, в течение

этого времени состояние ребенка может быстро ухудшаться. Таким образом, важно принять решение о лечении МЛУ ТБ и при отсутствии бактериологического подтверждения.

Предлагаем на рассмотрение следующие определения:

- **Подтвержденный МЛУ ТБ:**
  МТБ с МЛУ были найдены в диагностических образцах
- **Вероятный МЛУ ТБ:**
  Симптомы / признаки и/или изменения на рентгене, указывающие на ТБ у ребенка, контактировавшего с заразным больным МЛУ ТБ (>80% совпадения результата определения чувствительности у больного ребенка и источника инфекции)
- **Возможный МЛУ ТБ:**
  У ребенка отсутствует улучшение после 2-3 месяцев лечения препаратами первого ряда (при подтверждении соблюдения режима лечения исключении прочих возможных диагнозов).
  или
  Тесный контакт с больным, который умер от ТБ, с неудачей в лечении ТБ, или проходит повторный курс лечения ТБ.

На рис. 1 показан подход к обследованию и ведению случаев с вероятным и возможным МЛУ ТБ.

Рисунок 1. Подход к ведению случаев с вероятным и возможным МЛУ ТБ

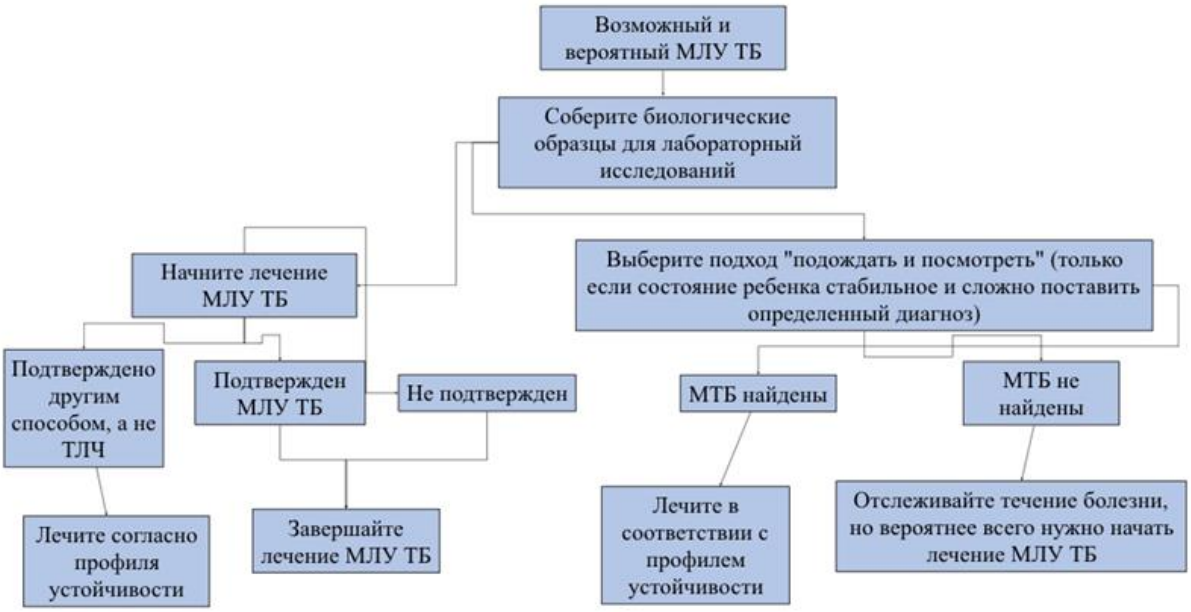


Таблица 1. Сокращенные названия препаратов, используемые в данном практическом руководстве

Наименование препарата	**Сокращенное название**
Амикацин	Am
Амоксициллин+клавулановая кислота	Amx-Clv
Бедаквилин	Bdq
Капреомицин	Cm
Клофазимин	Cfz
Циклосерин	Cs
Деламанид	Dlm
Этамбутол	E
Этионамид	Eto
Имипенем/циластатин	Imp-Cln
Изониазид	H
Канамицин	Km
Левофлоксацин	Lfx
Линезолид	Lzd
Меропенем	Mpm
Моксифлоксацин	Mfx
Парааминосалициловая кислота	ПАСК
Протионамид	Pto
Пиразинамид	Z
Рифампицин	R
Стрептомицин	S
Теризидон	Trd

Примечание: В данном практическом руководстве наименование препаратов указано полностью, чтобы избежать путаницы. При описании режимов лечения используются сокращенные названия, указанные выше.

Клинические случаи: Ребенок с возможным МЛУ ТБ

Колумбия

Антонио, 7 лет, обратился в клинику с жалобами на повышенную температуру, кашель, опухшее правое колено, данные симптомы наблюдаются в течение 3 недель. Отец отмечает вялость сына во время занятий в школе и отсутствие интереса к игре в футбол вместе с друзьями. На вопрос о самочувствии, Антонио жалуется на боли в ноге, но других жалоб не предъявляет. Также отец сообщил, что месяц назад умерла мама Антонио. Как ему сказали, она умерла от ТБ, но он не уверен.

Она каждый день принимала препараты под наблюдением мед. сестры. О других контактах с больными ТБ не известно, и до этого эпизода Антонио был здоров, хорошо рос, все рекомендованные прививки были ему поставлены, включая БЦЖ, что подтверждает соответствующий шрам.

Во время осмотра было отмечено, что Антонио бледный и вялый. Температура тела 38,1°C, вес всего 16 кг, что ниже пятого процентиля его возрастной нормы; кривая роста также снизилась, так как ранее она соответствовала пятнадцатому процентилю. У него увеличены шейные лимфоузлы, при осмотре правого колена обнаружен артрит с незначительным суставным выпотом.

В качестве предварительного диагноза вы ставите ТБ с подозрением на МЛУ, учитывая смерть матери от ТБ при полном соблюдении режима лечения препаратами первого ряда. Состояние Антонио стабильно, показаний для незамедлительного начала лечения МЛУ ТБ нет. Он сдает мокроту для микроскопии и посева, а также в лабораторию направляется образец суставной жидкости из коленного сустава. Вы также наводите справки о молекулярном экспресс исследовании (GeneXpert) в Национальной лаборатории. На рентгенограмме органов грудной клетки в верхней доле правого легкого видны очаговые инфильтраты. Повторное обращение в клинику с температурой 40.5°C и угнетением дыхания, при этом результаты исследования всех образцов отрицательные. Учитывая его нестабильное состояние и факторы риска МЛУ ТБ, вы назначаете лечение соответствующим режимом МЛУ ТБ при отсутствии бактериологического подтверждения. МЛУ ТБ подтвержден не был. На фоне лечение произошло улучшение, и он излечен от предполагаемого МЛУ ТБ.

Кения

Шамба, мальчик, 7 лет, мать привела его в медицинский центр после того, как она заметила шишки у него на шее, а также, что он все время кашляет. Шамба жалуется на усталость и постоянную потливость. Он начинает плакать и рассказывает, как сильно скучает по папе, который умер в прошлом году. При дальнейшем опросе мать Шамбы шепотом сообщает, что ее муж умер в прошлом году от туберкулеза, несмотря на то, что принимал лекарства каждый день.

При осмотре у Шамбы отмечается кахексия. Температура тела составляет 39°C, а также отмечена тахикардия в 137 уд. в мин. При осмотре у него обнаружены многочисленные увеличенные шейные лимфоузлы, холодные на ощупь, круглой формы и эластичной консистенции. При аускультации сердца выявлен систолический шум на 2/6. При обследовании легких обнаружена ретракция стенки грудной клетки при минимальном расширении правой половины грудной клетки. В правой стороне грудной клетки тупой перкуторный звук, дыхания не слышно.

Состояние Шамбы критическое, по экстренным показаниям ему проводится плевральная пункция с удалением 600 мл жидкости желтоватого цвета. Он смог сдать анализ мокроты, который направили на микроскопию, посев и экспресс исследование лекарственной чувствительности. В связи с крайне тяжелым состоянием и, учитывая тот факт, что его отец умер от ТБ несмотря на получаемую терапию, Шамбе назначено лечение МЛУ ТБ. Через два дня были получены результаты исследования Xpert MTB/RIF™ с устойчивостью к рифампицину, а по результатам посева у него устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину. Шамба полностью выздоровел и является активным, веселым 9-летним мальчиком (после завершение лечения в течение 12 месяцев, которое он начал, когда ему было 7 лет), а также одним из лучших учеников в своем классе.

Казахстан

Айжан, девочка, 11 лет, обратилась в медицинский центр с жалобами на повышенную температуру, потерю веся, кашель и кровохарканье. Айжан уже в течение 4 месяцев лечится от ТБ, в настоящий момент на поддерживающей фазе, лечение проводится в рамках национальной программы по борьбе с ТБ с использованием краткосрочных режимов лечения под прямым наблюдением.

Диагноз Айжан был поставлен 4 месяца назад, когда она обратилась с теми же симптомами, в мазке были обнаружены кислотоустойчивые бактерии. К сожалению, ни посев, ни Xpert сделаны не были. Она стала получать лечение по режиму HRZE ежедневно под прямым наблюдением в туб. диспансере по месту жительства. Она не пропустила ни одного приема препаратов. В течение первого месяца лечения у нее была достигнута негативация мазка и улучшилось состояние, прекратился кашель и снизилась температура. Однако во время второго месяца у нее возобновился кашель и развилось обильное ночное потоотделение. В мазке мокроты на второй месяц лечения КУБ не обнаружены, и ее перевели на поддерживающую фазу лечения (изониазид и рифампицин) после двух месяцев лечения. Симптомы усилились, у нее ежедневно начала подниматься температура. Она снова обратилась в клинику, мазок в течение третьего месяца лечения был положительным с обнаружением единичных КУБ, но возникло ощущения, что произошло заражение, и повторный мазок был отрицательный. Она продолжила лечение изониазидом и рифампицином. Она полностью соблюдает режим лечения, что подтверждено документально.

Сейчас она снова обратилась в медицинский центр в связи с кашлем с мокротой и прожилками крови. Также она отмечает, что похудела на 6 кг, у нее каждый день высокая температура, тяжелый кашель, одышка. При осмотре выглядит болезненной, отмечается кахексия, тахикардия, аскуляторно - диффузные хрипы и присвист во всех легочных полях. В мокроте прожилки крови, в мазке обнаружены КУБ. Повторно собирается анамнез, Айжан и ее мать отрицают контакт с больными ТБ и заявляют, что никогда не общались с больным МЛУ ТБ, и никаких других факторов риска не упоминают. Результат экспресс теста на ВИЧ отрицательный.

У Айжан высокий риск МЛУ ТБ, так как лечение препаратами первого ряда неэффективно, несмотря на полное соблюдение режима лечения. Образец ее мокроты был направлен на посев и исследование чувствительности. А пока она начала лечение другим режимом в связи с подозрением на МЛУ ТБ. Результат исследования чувствительности показал устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину.

Ключевые аспекты:

- Для своевременной диагностики МЛУ ТБ у детей требуется высокий уровень клинической настороженности.
- Если у ребенка есть симптомы/признаки/изменения на рентгене, указывающие на ТБ, а также был контакт с больным МЛУ ТБ, следует рассматривать такого ребенка, как больного с высокой вероятностью МЛУ ТБ.
- Факторы риска возможного МЛУ ТБ включают предшествующее лечение (особенно в течение последних 12 месяцев), неудачу в лечении препаратами первого ряда через 2 или 3 месяца от начала лечения (если нет подозрения на синдром восстановления иммунитета), контакт с больным ТБ, который умер от ТБ или с неудачей в лечении.
- Лечение должно проводиться и при отсутствии бактериологического подтверждения.
- В случае вероятного МЛУ ТБ режим лечения должен соответствовать результатам исследования чувствительности источника инфекции.
- Для получения положительного исхода крайне важно как можно раньше начать соответствующее лечение.

Обращение с диагностическим материалом

Для диагностики МЛУ ТБ у детей можно собрать целый ряд образцов, с которыми можно проводить различные исследования, включая мазок, посев на жидкие среды (например, MGIT), посев на твердые среды, клинические лабораторные исследования, экспресс тесты, такие как GeneXpert® Ultra, GeneXpert®, или анализ олигонуклеотидными зондами (например, GenoType® MTBDRplus). Следует отметить, что при обследовании детей приоритет следует отдать GeneXpert® Ultra и посеву на жидкие среды. Исследование диагностического материала нужно проводить всеми соответствующими и доступными методами; выполнение нескольких исследований при однократном или многократном заборе образцов значительно повысит эффективность диагностики. Ниже описаны принципы забора диагностического материала и работ с ним. В Приложении А приведен пример формы забора диагностического материала.

Меры инфекционного контроля

Любой ребенок, болеющий ТБ легких, может быть заразным, но вероятность этого крайне низка, и большинство детей, болеющих ТБ, безопасны для окружающих. Так как некоторые процедуры подразумевают откашливание, необходимо принять дополнительные меры для защиты органов дыхания, включая забор образцов на открытом воздухе или в помещении с соответствующей вентиляцией. По возможности лучше всего собирать мокроту на открытом воздухе. Если собирается индуцированная мокрота, медицинский работник, выполняющий процедуру, должен носить маску N95, и после этого все оборудование должно быть обработано (простерилизовано) для повторного исследования.

Рекомендации по забору диагностического материала

Чтобы выявить *M. tuberculosis,* очень важно правильно проводить забор диагностического материала для микробиологического исследования (особенно для Xpert MTB/RIF® и посева). Если образец собран плохо, это может привести к тому, что *M. tuberculosis* не будет найдена, и/или будут обнаружены другие бактерии, которыми образец был заражен (включая нетуберкулезные микобактерии). По возможности образцы нужно всегда собирать до того, как будет начато лечение ТБ. Для правильного забора диагностического материала необходимо следующее:

- Собирайте образцы в оптимальное время (например, желудочные смывы рано утром натощак, до того, как ребенок начал двигаться; индуцированная мокрота должна собираться через 2-4 часа после приема пищи; откашливаемая мокрота - рано утром).
- Всегда старайтесь собрать оптимальное количество материала, которое зависит от типа собираемого образца; чем больше количество собранного

материала, тем выше частота выявления.

- Используйте соответствующие инструменты (т.е. стерильные герметичные контейнеры для забора образцов). Если образцы (например, мокрота) должны обрабатываться на центрифуге, предпочтительно их собирать сразу в пробирки объемом 50 мл для центрифугирования (Falcon), чтобы не переливать их из одного контейнера в другой.
- Избегайте заражения, отбирая только те жидкости/ткани, которые вам нужны, соблюдая все основные принципы стерильности.
- Используйте соответствующие транспортные среды. Не применяйте физ. раствор или прочие растворы, которые могут содержать консерванты, разрушающие микобактерии, не помещайте образцы биопсии в формальдегид, а также нейтрализуйте желудочный сок, если собираете желудочные смывы (См. Приложение D).
- По возможности собираете образцы до приема противотуберкулезных препаратов. Это может быть невозможно, если ребенок находится в критическом состоянии, но нужно сделать все, чтобы собрать диагностический материал как можно скорее.
- Необходимо промаркировать каждый образец (полное имя, вид диагностического материала, дата и время забора). Убедитесь, что маркировка находится на контейнере, а не на крышке.
- Доставьте образец в лабораторию как можно скорее.
- Обеспечьте соответствующие условия хранения (прохладная температура, в идеале в диапазоне 5-15°C) между заборами образцов и их доставкой в лабораторию.
- Если транспортировка откладывается, поместите образец в холодильник (в идеале при температуре 1-5°C); для проведения молекулярного исследования (ПЦР) образец можно заморозить.
- Упакуйте каждый образец в герметичную сумку для транспортировки.

Стандартные операционные процедуры для большинства соответствующих образцов представлены в Приложении D.

Виды диагностического материала

(Любой из диагностических материалов может использоваться для Xpert и посева, за исключением плевральной жидкости, использование которой не рекомендуется для Xpert)

Таблица 2. Диагностический материал, собираемый из дыхательных путей, и условия их использования

Диагностический материал	**Краткое описание процедуры забора образца**	**Рекомендуемая возрастная группа**	**Рекомендуемый *минимальный* объем для проведения исследования***	**Наилучшее время для забора**	**Примечания / Практические советы**
Спонтанно откашливаемая мокрота	Откашливание мокроты без предварительной ингаляции с физраствором	>5 лет	3 мл	Рано утром	Если ребенок не может сдать мокроту соответствующего качества в достаточном объеме, рассмотрите вариант забора индуцированной мокроты
Индуцированная мокрота	Откашливание мокроты после ингаляции физраствором через небулайзер	В любом возрасте	3 мл	Рано утром	Если ребенок не может откашлять мокроту (дети до 5 лет), рассмотрите вариант гортанно-глоточного отсасывания.
Желудочный аспират	Назогастральная аспирация желудочного сока, в котором содержится проглоченная мокрота	<7 лет	5 мл	Рано утром до того, как ребенок встанет с постели	После пробуждения, когда ребенок садится или встает, начинается работа перистальтики, желудок постепенно опустошается, и таким образом сложно собрать требуемый объем.
Желудочные смывы	Назогастральная инстилляция раствора для того, чтобы смыть мокроту, прилипшую к стенкам желудка	<7 лет	10 мл	Рано утром	Рекомендуется только в том случае, если когда не удается получить даже 3 мл желудочного аспирата

Бронхоальвеолярные смывы	Бронхоскопия	В любом возрасте	3 мл	В любое время	Частота выявления в одном образце бронхоальвеолярных смывов не выше, чем в серии индуцированной мокроты или желудочного аспирата/желудочных смывов.
Носоглоточный аспират	Носоглоточное отсасывание из носоглотки для забора секрета из верхних дыхательных путей, но также можно собрать секрет из нижних дыхательных путей, при стимулировании кашлевого рефлекса	<7 лет	2 мл	Неизвестно, но возможно при заборе диагностического материала утром частота выявления выше	Как правило, частота выявления в носоглоточном аспирате такая же или ниже, чем в индуцированной мокроты или желудочном аспирате/желудочных смывах, и данный материал может быть хорошей альтернативой данным методам получения мокроты.

* Данные значения отражают минимальный рекомендуемый объем; при увеличении объема будет расти и частота выявления.

Таблица 3: Виды диагностического материала, собираемого не из дыхательных путей, и специфика их использования

Диагностический материал	**Краткое описание процедуры забора образца**	**Рекомендуемая возрастная группа**	**Рекомендуемый *минимальный* объем для проведения исследования***	**Наилучшее время для забора**	**Примечания / Практические советы**
Кал	Образцы кала, отобранные случайным образом, не контактировавшие с мочой после дефекации в чистую сухую посуду	В любом возрасте	1 ст. ложка (5 г.)	В любое время	Частота выявления в кале при микроскопии мазка и посеве ниже по сравнению с мокротой и желудочного аспирата/желудочных смывов. Однако появляются важные данные, которые говорят о том, что после простой обеззараживающей обработки исследование кала с помощью Xpert может обеспечить такую же частоту выявления, как при желудочном

					аспирате, но само получение диагностического материала гораздо менее инвазивно.
Спинномозговая жидкость (СМЖ)	Люмбальная пункция	В любом возрасте	2 мл	В любое время	Отдайте 3-ю или 4-ю пробирку для проведения посева, чтобы снизить вероятность заражения микрофлорой кожи
Серозная жидкость и ткани**	Аспират серозной жидкости после биопсии серозной ткани	В любом возрасте	1 мл	В любое время	Частота выявления значительно выше при исследовании тканей по сравнению с жидкостью Применение биохимических маркеров полезно во всех жидкостях.
Моча	Средняя порция мочи после туалета наружных половых органов	В любом возрасте	2 мл	При первом мочеиспускании утром	Частота выявления низкая, за исключением ТБ мочевых путей. Исследования в целях выявления LAM антигена обладает высокой чувствительностью у ВИЧ-инфицированных с серьезным поражением иммунитета. Нужно отметить, что появляется все больше доказательств, что LAM тест мочи полезен при диагностике ТБ у детей или лиц, живущих с ВИЧ, с низким уровнем CD4
Кровь	Флеботомия	В любом возрасте	5 мл	В любое время	Частота выявления очень низкая; используются у ВИЧ-инфицированных больных в тяжелом состоянии

Тонкоигольная прицельно-аспирационная биопсия	Тонкоигольная прицельно-аспирационная биопсия в зависимости от типа ткани и клинической ситуации	В любом возрасте	В соответствии с типом	В любое время	Также может быть полезно, поскольку патогистологические параметры, указывающие на ТБ, могут использоваться для постановки диагноза. Обратите внимание, что эти данные относятся только к биопсии, а не к забору жидкости тонкой аспирационной иглой.
Костный мозг	Пунктат костного мозга	В любом возрасте	1 мл	В любое время	Рассмотрите забор пунктата костного мозга у детей с диссеминированной формой заболевания. Необходимо исследовать материал на другие патогены, особенно у ВИЧ-инфицированных детей.

** Серозная жидкость включает плевру, перикард, брюшная полость, синовиальная оболочка.

Часть 2: Составление режима лечения

Препараты, используемые для лечения МЛУ ТБ у детей и взрослых, одинаковы. При этом многие лекарственные формы препаратов второго ряда не предназначены для применения у детей. И сейчас появились специальные лекарственные формы следующих препаратов для лечения детей, которые можно получить через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами: пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин, моксифлоксацин, этионамид, изониазид и циклосерин.

(http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp).

В настоящий момент все больше проводится исследований фармакокинетики и фармакодинамики препаратов второго ряда у детей, и сейчас уже есть данные, которые подтверждают рекомендованные дозы препаратов второго ряда. В данной части описываются следующие вопросы:

- Принципы составления режима для лечения детей.
- Рекомендованные дозы препаратов второго ряда для лечения детей.

Фотографии наиболее часто используемых препаратов первого и второго ряда представлены в Приложении В.

Принципы составление режима: основные положения при лечении детей

В 2018 году Всемирная организация здравоохранения обновила руководство по ведению больных ТБ с устойчивостью к рифампицину и МЛУ. Новые рекомендации ВОЗ включают распределение приоритета при назначении препаратов второго ряда и их разбивку на группы А, В и С. Хотя данные, поддерживающие данную новую классификацию, в основном получены у взрослых, принципы составления режима также относятся и к детям. Ниже представлено краткое описание новых групп препаратов:

Таблица 4. Новая классификация препаратов для лечения МЛУ ТБ, разработанная в 2018 году

Группа	Препарат	Сокращенное название
Группа A Включите в режим все три препарата (за исключением случаев, когда и нельзя использовать)	Левофлоксацин ИЛИ Моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквилин	Bdq
	Линезолид	Lzd
Группа B Добавьте в режим оба препарата (за исключением случаев, когда их нельзя использовать)	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин ИЛИ Теризидон	Cs Trd
Группа C Добавьте для составления полного режима, когда нельзя использовать препараты из групп A и B	Этамбутол	E
	Деламанид	Dlm
	Пиразинамид	Z
	Имипенем/циластатин	Ipm-Cln
	Меропенем	Mpm
	Амикацин ИЛИ Стрептомицин	Am C
	Этионамид ИЛИ Протионамид	Eto Pto
	Парааминосалициловая кислота	ПАСК

В целом ведение детей больных МЛУ ТБ должно проводиться по тем же принципам, что и взрослых. Однако при лечении детей рекомендуется придерживаться следующих рекомендаций, которые основаны на едином мнении экспертов, принимавших участие в написании данного практического руководства:

- Лечение должно назначаться в соответствии с результатами исследования чувствительности наиболее вероятного источника инфекции, если самому ребенку такое исследование не проводилось.
- Избегайте назначения инъекционных препаратов детям, особенно детям младшего возраста или детям с малыми формами заболевания. Потеря слуха, частые нежелательные явления, вызываемые инъекционными

препаратами, могут оказать значительное влияние на освоение языка, способность обучаться в школе и дальнейшее развитие. Данный принцип соответствует рекомендациям ВОЗ от 2018 года, которые говорят следующее: «Избегайте режимов с инъекционными препаратами особенно у детей, в частности у детей младшего возраста с ограниченными формами заболевания, у которых отсутствуют истощение, серьезные внелегочные формы, деструкция на рентгене или ВИЧ инфекция. Учитывая, какое значительное влияние потеря слуха может оказать на освоение речи и способность обучаться в школе, регулярно проверяйте слух у детей, получающих амикацин и стрептомицин».

- Рекомендации по составлению режима лечения МЛУ ТБ у взрослых также могут применяться у детей с тяжелыми формами внелегочного МЛУ ТБ. Лечение МЛУ ТБ менингита должно проводиться препаратами, способными проникнуть через гематоэнцефалический барьер. Более подробно это описано в Таблице 7.

- В течение всего курса лечения режим лечения должен включать как минимум 4 препарата, к которым вероятнее всего сохранена чувствительность; в первые нескольких месяцев можно добавить 5-й препарат в случае тяжелой формы или обильного бактериовыделения. Применение более, чем 5-ти препаратов увеличит токсичность, при этом не обязательно улучшит эффективность лечения, если используются препараты групп А и В и/или деламанид.

- При составлении режима приоритет следует отдать препаратам из групп А и В по классификации ВОЗ, а также деламаниду у детей старше трех лет (см. Рисунок 2). ПАСК является альтернативой инъекционным препаратам для применения у детей, также он может применяться в случае, когда новых препаратов еще нет в наличии, хотя нужно учитывать, что у взрослых использование данного препарата может ухудшать исход лечения.

- ВОЗ рекомендует применять бедаквилин для лечения детей в возрасте 6 лет и старше, а деламанид для детей 3 лет и старше. Применение новых препаратов - бедаквилина и деламанида - у детей самого младшего возраста еще обширно не изучалось, и составление режима лечения для таких детей непростая задача. Хотя режим составляется индивидуально для каждого пациента - с учетом индивидуальных профилей устойчивости и риска токсичности, Рис. 3 может использоваться в качестве руководства при составлении режима лечения для детей с МЛУ ТБ. Нужно отметить, что хотя согласно регистрационным данным, курс лечения и деламанидом, и бедаквилином составляет 6 месяцев, вопросов касательно безопасности их применения дольше это срока не возникало (но существующие данные ограничены). У некоторых детей исход может быть лучше при использовании этих препаратов в течение всего курса лечения. Более того, существуют ограниченные данные об использовании комбинации бедаквилина и деламанида, но эти данные не говорят о том, что комбинация данных двух препаратов приводит к увеличению частоты

нежелательных явлений. Для каждого конкретного ребенка с устойчивостью к фторхинолонам или с ограниченными вариантами лечения можно рассмотреть различные сроки применения и комбинацию бедаквилина и/или деламанида, но при этом необходимо проводить тщательный мониторинг. Ожидается, что в ближайшие годы появится больше информации о применении бедаквилина и деламанида у детей и эта информация будет использована для усовершенствования принципов ведения больных.

- Хотя линезолид относится к группе А препаратов с доказанной эффективностью, его применение связано с повышенной токсичностью. Токсичность зависит от длительности применения, и хотя его применение в течение всего курса лечения способствует повышению эффективности, возможно из-за нежелательных явлений его придется использовать только в течение нескольких первых месяцев.

- Амоксициллин/клавулановая кислота должны приниматься с каждой дозой имипенема/циластатина или меропенема в целях повышения эффективности. Их не нужно учитывать, как дополнительный препарат или рассматривать в качестве отдельного препарата.

- Пиразинамид можно использовать только в случае подтверждения чувствительности к данному препарату.

- Составление режима лечения для детей, инфицированных ВИЧ, в целом не отличается. Эфавиренз не назначается детям во время всего курса лечения бедаквилином, которым показано такое лечение, так как эфавиренз снижает концентрацию бедаквилина.

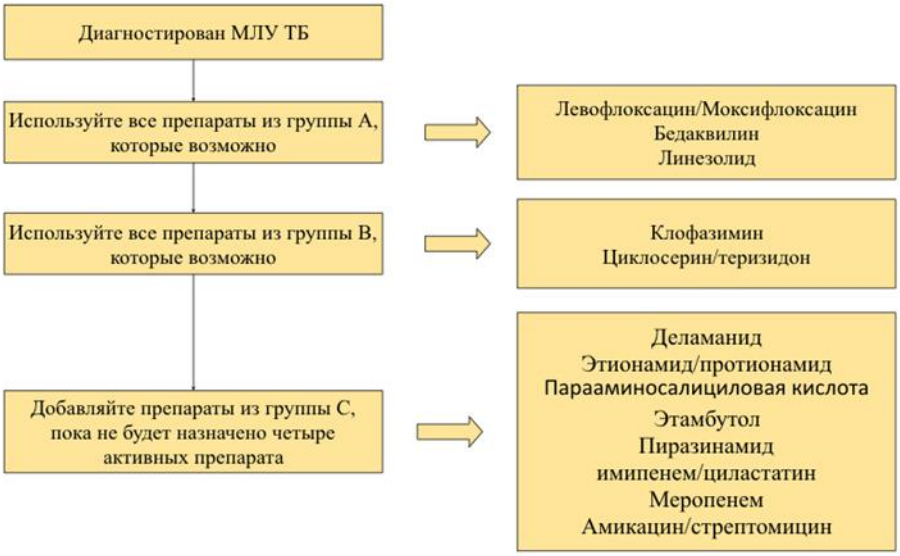
- Продолжительность лечения детей зависит от места поражения и тяжести заболевания: дети с малыми и не осложненными формами лечатся от 9 до 12 месяцев, в то время как дети с тяжелыми формами должны лечиться от 12 до 18 месяце в зависимости от достижения клинического улучшения (См. Рис. 4). Обратите внимание, что рекомендации ВОЗ 2018 года определяют тяжелую форму заболевания следующим образом: «У детей младше 15 лет тяжелая форма заболевания определяется наличием очагов деструкции или двусторонними поражениями на рентгене, или внелегочной формой заболевания, за исключением лимфоаденопатии (увеличения периферических лимфоузлов или изолированных опухолей средостения без компрессии). При определении длительности лечения детей также можно рассматривать наличие истощения (определенного на основе синдромов или при проведении измерений), тяжелую иммунносупрессию или положительный результат исследования мокроты (мазок, Xpert MTB/RIF, посев)».

- По мере возможности нужно использовать лекарственные формы, предназначенные для детей.

- Нежелательные явления нужно отслеживать и купировать;

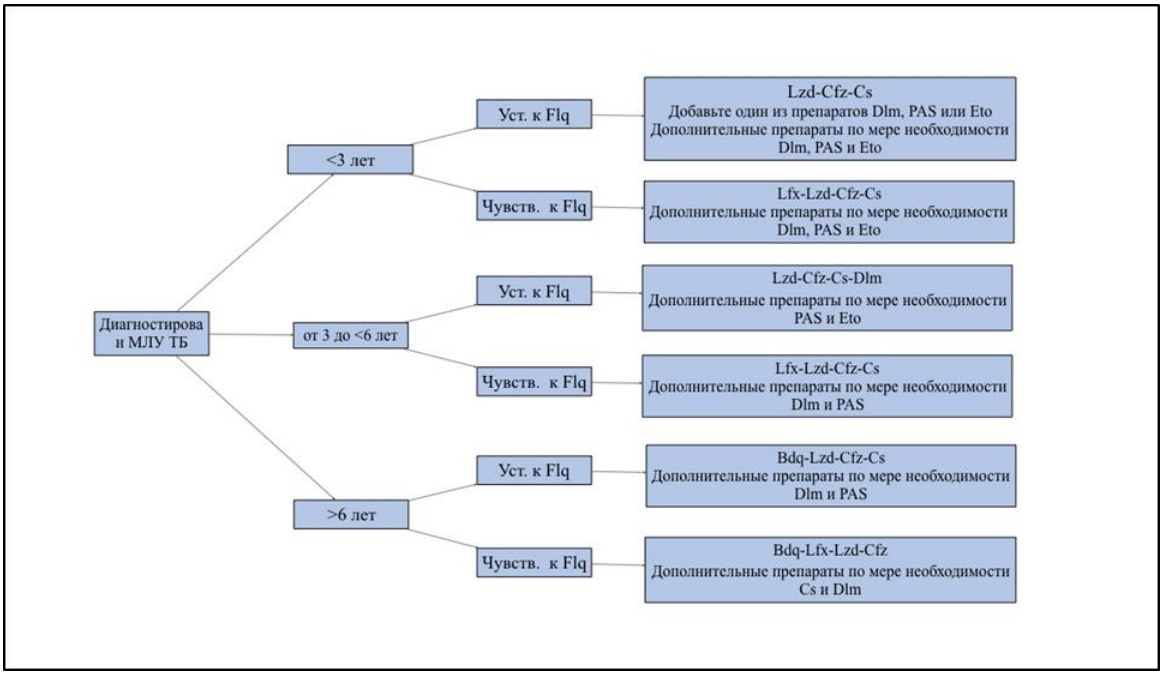
Степень тяжести варьируется от наличия латентной туберкулезной инфекции, легких форм заболевания до тяжелого поражения, что зачастую связано с бактериальным бременем у детей. Поэтому курс лечения детей, болеющих нетяжелой формой, как правило, короче. Нетяжелые формы - это ТБ лимфоузлов или ТБ легких без деструкции. В целом, дети с нетяжелыми формами нуждаются в курсе лечения продолжительностью 9-12 месяцев. Для большинства детей не потребуется курс лечения дольше 18 месяцев, согласно существующему клиническому опыту нужно рассматривать сокращенный курс лечения (т.е. от 15 до 18 месяцев) для детей с тяжелыми формами заболевания в соответствии с клиническими изменениями, сочетанными заболеваниями и профилями устойчивости.

Рисунок 2. Принципы составления режима лечения МЛУ ТБ у детей



Лечение детей с МЛУ ТБ должно проводиться по тем же принципам, которые применяются в терапии для взрослых. Поскольку данные о применении деламанида у детей младше трех лет и бедаквилина у детей младше 6 лет ограничены, мы составили ряд возможных режимов для детей младше 3 лет, от 3 до 6 лет, и старше 6 лет. Для каждой возрастной группы мы предлагаем режимы лечения ТБ в зависимости от наличия чувствительности или устойчивости к фторхинолонам.

Рисунок 3. Рекомендуемые режимы для детей разных возрастных категорий с различным профилем устойчивости к фторхинолонам



Обоснование рекомендаций, представленных на Рис. 3

Рис. 3 отражает возможный подход к составлению режима в соответствии с различными возрастными группами и наличия устойчивости или чувствительности к фторхинолонам. Данные предлагаемые режимы отражают существующую реальность при составлении схем лечения для детей, учитывая, что данные ограничены, а важную роль играет клинический опыт. На данном рисунке предлагается применение дополнительных препаратов на основе клинического опыта, которые можно добавить для усиления режима (в случае тяжелого заболевания) или для замены в случае токсичности или непереносимости других препаратов.

Возрастные группы составлены на основе данных о фармакокинетике и безопасности в целях обоснования применения данных препаратов. Например, в соответствии с рекомендациями ВОЗ бедаквилин можно давать детям в возрасте от 6 лет и старше, и в данной возрастной группе при составлении режима лечения приоритет нужно отдать бедаквилину. Также ВОЗ рекомендует применять деламанид у детей в возрасте от 3 лет и старше, и в данной возрастной группе при составлении режима деламанид является приоритетным препаратом. В связи с этим, мы выделили следующие возрастные категории: 6 лет и старше, от 3 до 6 лет,

и младше 3 лет.

У детей 6-ти лет и старше с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам основу режима лечения составляют Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Если есть потребность в пятом препарате, тогда следует выбирать между циклосерином (препарат из группы B с высокой вероятностью неврологической токсичности) и деламанидом (препарат группы C, который относительно безопасен, но данные о его безопасности в сочетании с бедаквилином ограничены). Обратите внимание, что этамбутол можно применять только в случае подтверждения сохраненной чувствительности, и то же самое относится к пиразинамиду. Для детей с устойчивостью к фторхинолонам выше риск неблагоприятного исхода, поэтому использование и циклосерина, и деламанида оправдано. Некоторые лечебные центры накопили положительный клинический опыт применения ПАСК, поэтому назначение данного препарата стоит рассматривать у детей с устойчивостью к фторхинолонам. ПАСК может привести к ухудшению исходов у взрослых, однако не стоит забывать о нем при составлении режима лечения.

Не рекомендуется использовать бедаквилин у детей в возрасте от 3 до 6 лет в качестве стандартной практики, поскольку пока для данной возрастной группы отсутствуют данные по фармакокинетике и безопасности. Для детей, которым показано лечение пятью препаратами, предпочтение стоит отдать деламаниду, хотя опять же ряд медицинских центров докладывали о хороших результатах при применении ПАСК. Для детей в возрасте от 3 до 6 лет с устойчивостью к фторхинолонам деламанид является важнейшим препаратом. Если есть показания к назначению пятого препарата, следует рассмотреть назначение этионамида или ПАСК в соответствии с профилем устойчивости (т.е. этионамид нельзя назначать лицам с подтвержденной мутацией *inhA* или подозрением на нее) и переносимостью.

Составление режима лечения для детей младше 3 лет может оказаться сложной задачей, и данные рекомендации основаны на клиническом опыте. Данные о фармакокинетике и безопасности при применении препаратов второго ряда в этой популяции ограничены. Дети в данной возрастной группе без подтверждения устойчивости к фторхинолонам должны лечиться режимом из Lzd-Lfx-Cfz-Cs (хотя данные о фармакокинетики и безопасности этих препаратов скудны, особенно это относится к клофазимину и циклосерину). Если показано назначение пятого препарата, клиницисты должны выбирать между деламанидом, этионамидом и ПАСК, при этом нет данных по выбору препарата в такой ситуации. Некоторые медицинские работники предпочитают назначать деламанид, так как есть клинические исследования по оценке его фармакокинетики и безопасности, а также есть сильная доказательная база его эффективности у взрослых. Однако при изучении фармакокинетики ряд доз не обеспечил адекватный уровень концентрации препарата в крови. Некоторые клинические центры отдают предпочтение ПАСК, они докладывали об отличных исходах при использовании

этого препарата, при этом дозы и безопасность ПАСК у детей данной возрастной группы также не были хорошо изучены. И в заключение нужно отметить, что назначение этионамида нужно рассматривать только в случае подтверждения отсутствии мутации *inhA*. Детям младше 3 лет с устойчивостью к фторхинолонам следует назначать линезолид, клофазимин и циклосерин, а также как минимум один из следующих препаратов: деламанид, ПАСК или этионамид. Один из этих препаратов может быть добавлен для усиления режима лечения. Можно рассмотреть назначение этамбутола и/или пиразинамида, если чувствительность к этим препаратам подтверждена.

Рисунок 4. Тяжесть заболевания ТБ у детей

Клинические случаи: Составление режима лечения

Бангладеш

Рами, мальчик 3-х лет, обратился в клинику с жалобами на шишки на шее.

По словам его матери, мальчик болеет уже несколько недель. Он не играет и плохо ест. Также она говорит, что у него повышенная температура и кашель. Она говорит, что его тетя, которая спит вместе с ним, болеет ТБ и лечится в рамках специальной программы по борьбе с лекарственно-устойчивым ТБ. При физическом осмотре Рами и на рентгене обнаружены признаки, которые указывают на ТБ. Результат теста на ВИЧ отрицательный. Он не может откашлять мокроту, даже при стимуляции, у него дважды собирался желудочный аспират, и полученный материал был направлен на мазок и посев. Там где живет Рами, нет возможности провести бронхоскопию Ему назначили краткосрочный курс лечения амоксициллином и сказали прийти повторно через 2 недели.

При повторном посещении состояние Рами ухудшилось. Он похудел на 1 кг и, по словам его матери, все время спит. Результаты микроскопии мазка отрицательные, а результаты посева еще не готовы. Он едва мог стоять. Была выполнена любмальная пункция, по результатам эритроциты не были в ней обнаружены, но обнаружено 15 ядросодержащих клеток, 80% из которых оказались лимфоциты. В спинномозговой жидкости КУБ не обнаружены.

Вы получили результаты от врача его тети, в которых зафиксирована устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину.

У Рами диагностирован ТБ менингит и диссеминированная форма заболевания. Учитывая его критическое состояние, лечение должно быть начато немедленно. Скорее всего, он заразился от его тети, с которой спит в одной постели, у нее подтверждена лекарственная устойчивость.

Рами назначили пять препаратов в соответствии с профилем устойчивости источника инфекции, режим состоял из Lfx-Lzd-Dlm-Cs-Ethio. Поскольку у Рами ТБ менингит, линезолид важный препарат в режиме лечения. Лучше отдать предпочтение этионамиду, а не клофазимину, так как он лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. Также он начал лечение преднизолоном, одним из кортикостероидов, что показано в случае ТБ менингита.

Результат посева желудочного аспирата и спинномозговой жидкости на *M. tuberculosis* отрицательный. Состояние Рами улучшилось, и он продолжил лечение данным режимом в течение 18 месяцев. Через 18 месяцев исход лечения Рами был "излечен" в соответствии с наблюдаемым клиническим улучшением, рассасыванием признаков ТБ на рентгене, исчезновении лимфоаденопатии и хорошем наборе веса.

Гаити

Ангели, 12-летняя девочка, обратилась в центральную больницу в связи с

неудачей в лечении ТБ препаратами первого ряда. Ангели ежедневно принимала препараты первого ряда под прямым наблюдением. На момент постановки диагноза у нее был положительный результат мазка мокроты, и через два месяца была достигнута его негативация, но на шестой месяц лечения у нее снова был положительный результат мазка мокроты. На посев мокрота не направлялась.

Она жалуется на плохое самочувствие, кашель, одышку и повышенную температуру. Также она теряет вес. По ее словам, в течение первого месяца лечения она почувствовала себя немного лучше, но на настоящий момент она чувствует себя хуже, чем когда ей был поставлен диагноз. Также она сообщила, что ее отец умер от ТБ, когда находился в заключении. Она была очень с ним близка и посещала его каждый месяц.

При физическом осмотре и на рентгене обнаружены признаки, указывавшие на ТБ, а в верхней доле правого легкого обнаружены инфильтраты. В мазке мокроты обнаружены КУБ. Также образец мокроты направили на посев и исследование GeneXpert®. Результат исследования GeneXpert® был положительный на наличие *M. tuberculosis*, а также была выявлена устойчивость к рифампицину. Результат экспресс теста на ВИЧ был отрицательный.

Ангели вернулась в клинику через 5 дней с жалобами на затрудненное дыхание и хрипы. Результаты посева еще не готовы, но учитывая ее контакт с больным ТБ, клиническое ухудшение и результат исследования GeneXpert®, было начато лечение МЛУ ТБ. Ее отцу никогда не выполняли исследование чувствительности.

Она начала лечение четырьмя препаратами, которые она никогда ранее не принимала. Она начала лечение режимом, состоящим из Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Она также начала принимать ингаляции с бронхолитическим средством по поводу хрипов.

Через четыре недели были получены результаты исследования чувствительности, которые показали устойчивость к изониазиду и рифампицину, но чувствительность ко всем другим препаратом первого и второго ряда сохранена. Она продолжила лечение режимом, включающим Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Поскольку она принимает линезолид, ей ежемесячно делают полный анализ крови, проверяют остроту зрения, а также осматривают на наличие периферической нейропатии. Во время осмотра на четвертый месяц лечения, у нее развилась анемия с уровнем гемоглобина в 9.2 г/дЛ. Линезолид отменили, и назначили циклосерин. Через 6 месяцев была достигнута негативация посева, бедаквилин отменили, и через 15 месяцев она завершила лечение режимом из Lfx-Cfz-Cs. Сохраняется отрицательный результат мазка и посева, она набрала вес, симптомы прошли, и после 15 месяцев лечения она была признана излеченной.

Южная Африка

Джей А, мальчик 7-ми лет, у его матери была диагностирован ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Проводилось отслеживание контактов, и

медсестра пришла домой к Джей А, чтобы обследовать членов семьи. Она обнаружила, что Джей А кашляет с мокротой в течение месяца, а также он похудел на 3 кг. Также у него повышенная температура и ночное потоотделение, и он отказывается играть в футбол со своей школьной командой. Два месяца назад ему выполняли тест на ВИЧ, и результат был отрицательный.

При осмотре он у него наблюдалось потоотделение, бледность кожных покровов и повышенная температура. Его вес составил 26 кг. Слизистая оболочка глаза бледная, желтушность не наблюдается, у него нет лимфоаденопатии, нарушений в работе сердца не обнаружено. При аускультации слышны влажные хрипы, в верхушке правого легкого бронхиальные дыхательные шумы. Живот безболезненный, периферических отеков нет. На рентгене обнаружена большая полость в верхней части правого легкого. Образец мокроты был направлен на исследование Xpert MTB/RIF®, была выделена *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину. Поскольку было известно о его контакте с больным ШЛУ ТБ, ему эмпирически назначили схему для лечения ШЛУ ТБ, пока не готовы результаты исследования чувствительности к препаратам второго ряда.

В начале лечения при проведении ЭКГ интервал QTc составил 411 мсек, отклонений в общем анализе крови не было. Начальная схема лечения включала Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm. Он принимал 50 мг деламанида дважды в день в соответствии с результатами исследования фармакокинетики и безопасности и рекомендациями ВОЗ. Он принимал 200 мг бедаквилина ежедневно в течение 14 дней, а затем по 100 мг три раза в неделю в соответствии результатами исследований фармакокинетики и безопасности и рекомендаций ВОЗ.

Его состояние улучшается, он набирает вес, через месяц после начала лечения он снова стал играть в футбол. Поскольку он принимает линезолид, ему ежемесячно делают полный анализ крови, проверяют остроту зрения, а также осматривают на наличие периферической нейропатии.

Ключевые аспекты:

- Более вероятно, что именно дети нуждаются в назначении терапии при отсутствии бактериологического подтверждения, и они должны сразу начинать лечение сильным режимом, который потом можно изменить при получении результатов исследования чувствительности или при развитии нежелательных явлений.
- Лечение должно назначаться согласно профилю устойчивости любого известного близкого контакта, если у ребенка нет собственных результатов исследования чувствительности.
- По возможности не следует применять инъекционные препараты для лечения детей.
- Длительность лечения детей зависит от распространенности заболевания: дети с малыми формами лечатся от 9 до 12 месяцев, в то время как дети с тяжелой формой ТБ лечатся от 12 до 18 месяцев в зависимости от достижения клинического улучшения.
- Режим должен включать от 4 до 5 предположительно эффективных препаратов в течение всего курса лечения: применение большего числа препаратов увеличит токсичность и не обязательно увеличит эффективность, если используются препараты из групп А и В и/или деламанид: также накоплен некоторый положительный опыт применения ПАСК у детей.
- При составлении схемы нужно отдать предпочтение группам А и В согласно классификации ВОЗ, а также деламаниду.
- Нежелательные явления нужно отслеживать и купировать.
- По мере возможности нужно использовать лекарственные формы, предназначенные для детей.
- В случае менингита, перикардита и диссеминированной формы заболевания необходимо использовать кортикостероиды.
- Всем детям с менингитом нужно назначать линезолид, поскольку его применение приводит к улучшению исходов лечения.

Дозы препаратов второго ряда для лечения детей

Определение правильных доз препаратов второго ряда для лечения детей является основой для достижения благоприятных исходов и профилактики развития дальнейшей лекарственной устойчивости. Сейчас есть данные по фармакокинетике (т.е. о метаболизме препарата в организме) и дозам препаратов второго ряда, которые можно рекомендовать на основе этой информации. Обратите внимание, что определить рекомендованные дозы для детей самого младшего возраста (т.е. младше трех лет) является сложной задачей. И поэтому существуют только ограниченные данные фармакокинетики основных препаратов второго ряда у детей, и оптимальные дозы еще предстоит определить.

Благодаря исследованиям фармакокинетики, которые проходят в настоящий момент, появятся улучшенные данные по оптимальному использованию препаратов второго ряда у детей из разных возрастных групп. Это относится и к новым препаратам - бедаквилину и деламаниду, а также к перепрофилированным препаратам - линезолиду и клофазимину. В идеале должны быть охвачены все соответствующие возрастные группы, включая детей младше трех лет.

Еще одна важнейшая задача, требующая решения, это обеспечение оптимального лечения детям с ограниченным доступом к специальным педиатрическим лекарственным формам для лечения МЛУ ТБ. В Таблице 5 представлены лекарственные формы для лечения МЛУ ТБ, которые, начиная с 2018 года, можно заказывать через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами, система заказа которого гарантируют их качество. В настоящий момент большинство программ делят таблетки для взрослых, что может привести к неправильным дозам и нарушает Надлежащую клиническую практику и Надлежащую фармацевтическую практику, но зачастую это единственный возможный вариант. Если в наличии есть лекарственные формы, предназначенные для детей, именно они должны использоваться.

Появляются данные о применении некоторых препаратов второго ряда у детей. Данное руководство содержит самые лучшие данные, существующие на настоящий момент, чтобы послужить руководящими принципами при лечении детей, которые нуждаются в нем уже сейчас. Руководство будет обновляться по мере появления новых результатов анализа данных этого большого исследования. Программам следует использовать существующие данные, осознавая при этом, что рекомендации для определения доз вскоре будут обновлены.

Таблица 5. Лекарственные формы, которые можно заказать через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами.

Препарат	Лекарственная форма	Разрешения	Поставщик
Этамбутол	100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Прошли преквалификацию ВОЗ	Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF)
Изониазид	100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Заявка подана	Через GDF
Пиразинамид	150 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Преквалификация ВОЗ	Через GDF
Левофлоксацин	100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Пре-квалификация ВОЗ	Через GDF
Моксифлоксацин	100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Экспертная группа	Через GDF
Линезолид	150 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Экспертная группа	Пока нет в наличии
Этионамид	125 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома	Пре-квалификация ВОЗ	Через GDF
Циклосерин	125 мг, миникапсулы	Пре-квалификация ВОЗ	Через GDF

Определение дозы в соответствии с весом ребенка

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ А

Таблетки со следующей дозировкой (6a-6n) предназначены для обеспечения оптимального лечения детей, больных МЛУ ТБ. Диапазон доз основан на самых последних данных фармакокинетики. Однако важно понимать, что рекомендуемые дозы могут изменяться по мере завершения дополнительных исследований, и данные рекомендации будут обновлены. Дозы, определенные в соответствии с весом, соответствуют рекомендациям руководства ВОЗ по лечению МЛУ ТБ за 2018 год. Некоторые диапазоны веса отличаются, при этом диапазон веса ВОЗ составляют 5 кг. При использовании диспергируемых лекарственных форм можно обеспечить более точные дозы в более узком диапазоне веса.

Таблица 6a: Левофлоксацин

Левофлоксацин, 100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома Рекомендуемые дозы: 15-20 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**Количество таблеток по 100 мг**	**Количество таблеток по 250 мг**
1 кг	20 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси	-
2 кг	40 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси	-
3 кг	50 мг	0,5	-
4-6 кг	100 мг	1	0,5
7-9 кг	150 мг	1,5	0,5
10-12 кг	200-250 мг	2,0 до 2,5	1
13-15 кг	300 мг	3	1-1,5
16-18 кг	300-350 мг	3-3,5	1,5
19-20 кг	400 мг	4	1,5
21-23 кг	400-450 мг	4-4,5	2

24-25 кг	500 мг	5	2
26-35 мг	750 мг	-	3

Таблица 6b: Моксифлоксацин

Моксифлоксацин Рекомендуемые дозы: 10-15 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**Количество таблеток по 100 мг**	**Количество таблеток по 400 мг (растворять в 10 мл воды)**
1 кг	10 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1 мл полученной смеси	-
2 кг	20 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси	-
3 кг	30 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 3 мл полученной смеси	-
4-6 кг	50-80 мг	0,5-0,75	2 мл
7-9 кг	150 мг	1,5	3 мл
10-15 кг	200 мг	2,0	4 мл
16-19 кг	300 мг	3	0,5-0,75 от таблетки в 400 мг
20-25 кг	400 мг	4	1
26-35 кг	400 мг	-	1

Таблица 6c: Линезолид

Линезолид

Доза: 10-12 мг/кг/день ≥ 16 кг; 15 мг/кг один раз в день у детей весом < 16 кг Доза в соответствии с весом				
Вес (кг):	**Доза**	**150 мг, таблетки (еще нет в наличии)**	**таблетка 600 мг**	**20 мг/мл, суспензия**
1 кг	15 мг раз в день	Размешайте таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1,5 мл полученной смеси	-	
2 кг	30 мг раз в день	Размешайте таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 3 мл полученной смеси	-	
3 кг	45 мг раз в день	Размешайте таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4,5 мл полученной смеси	-	
4 кг	60 мг раз в день	Размешайте таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 6 мл полученной смеси	-	
5 кг	75 мг раз в день	0,5 от таблетки 150 мг	-	4 мл
6 кг	90 мг раз в день	Размешайте таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 9 мл полученной смеси	0,25	4 мл
7-9 кг	75-150 мг раз в день	0,5-1,0 таблетки	0,25	6 мл
10-15 кг	150-225 мг раз в день	1-1,5 таблетки	0,25	8 мл
16-20 кг	225-250 мг раз в день	1,5-2 таблетки	0,5	11 мл
21-25 кг	300 мг раз в день, если < 12 лет	2	0,5	14 мл
36-35 кг	300 мг раз в день, если < 12 лет	-	0,5	-

Таблица 6d: Бедаквилин

Бедаквилин Доза: 6 мг/кг/день в течение 14 дней, после 3-4 мг/кг три раза в неделю

(для детей весом меньше 16 кг доза была рассчитана с помощью экстраполяции на основе дозы для взрослых) Доза в соответствии с весом		
Вес	**Доза**	**таблетка 100 мг**
1-10 кг	Проконсультируйтесь со специалистом*	
10-15 кг	Проконсультируйтесь со специалистом *С большей долей вероятности рекомендуется доза в 100 мг ежедневно в течение 14 дней, после 50 мг три раза в неделю*	1 таблетка ежедневно в течение 14 дней, после 0,5 таблетки три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)
16-23 кг	200 мг ежедневно в течение 14 дней, после 100 мг три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)	2 таблетки ежедневно в течение 14 дней, после 1 таблетка три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)
24-30 кг	200 мг ежедневно в течение 14 дней, после 100 мг три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)	2 таблетки ежедневно в течение 14 дней, после 1 таблетка три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)
31-34 кг	400 мг ежедневно в течение 14 дней, после 200 мг три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)	4 таблетки ежедневно в течение 14 дней, после 2 таблетка три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)
> 34 кг	400 мг ежедневно в течение 14 дней, после 200 мг три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)	4 таблетки ежедневно в течение 14 дней, после по 2 таблетки три раза в неделю (например, пон./ср./пят.)

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ В

* tbsentinelproject@gmail.com

Таблица 6e: Клофазимин

Клофазимин Доза: 2-5 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**50 мг, капсулы**	**100 мг, капсулы**
<5 кг	15 мг	Принимать 1 капсулу пон./ср./пят.	Проконсультируйтесь со специалистом
5-6 кг	10-30 мг	Принимать 1 капсулу через день	1 капсула пон./ср./пят.
7-9 кг	15-30 мг	Принимать 1 капсулу через день	1 капсула пон./ср./пят.
10-15 кг	20-75 мг	Принимать 1 капсулу каждый день или через день	1 капсула через день
16-23 кг	32-115 мг	Принимать 1 капсулу в день	1 капсула через день
24-35 кг	100 мг	Принимать 2 капсулы каждый день	1 капсула в день

Таблица 6f: Циклосерин

Циклосерин Рекомендуемая доза: 15-20 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**125 мг, миникапсулы**	**250 мг, капсулы**
1 кг	20 мг	Размешайте капсулу 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1 мл полученной смеси	-
2 кг	40 мг	Размешайте капсулу 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси	-
3-4 кг	62,5 мг	Размешайте капсулу 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 5 мл	-

		полученной смеси	
5-9 кг	125 мг	1	-
10-15 кг	250 мг	2	1
16-23 кг	375 мг	3	2
24-35 кг	500 мг	4	2

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ С (в том порядке, в котором они должны применяться)

Таблица 6g: Деламанид

Деламанид Рекомендуемая доза 3-4 мг/кг/день (для детей весом меньше 10 кг доза была рассчитана с помощью экстраполяции на основе дозы для взрослых)		
Вес	**Доза**	**таблетка 50 мг**
1-6 кг	Проконсультируйтесь со специалистом[†]	
7-23 кг	25 мг два раза в день	½ таблетки два раза в день
24-34 мг	50 мг два раза в день	1 таблетка два раза в день
> 34 кг	100 мг два раза в день	2 таблетки два раза в день

Обратите внимание, что при измельчении и смешивании таблетки деламанида с дозировкой 50 мг, не достигаются такие же концентрации в крови, как при использовании лекарственной формы для детей с дозировкой 25 мг. Пока в наличии нет лекарственных форм для детей с дозировкой 25 мг, нужно пользоваться таблетками 50 мг с четким соблюдением инструкций. Если таблетку разделили, оставшуюся часть таблетки нужно принять в течение 12 часов.

Согласно руководству ВОЗ (2018), у детей младше 6 лет предпочтительнее использовать деламанид, а не бедаквилин, но бедаквилин можно использовать, если доступ к деламаниду ограничен, хотя нет данных, как определить дозу бедаквилина для данной возрастной категории, и его назначение следует рассматривать как расширенное показание (или использование вне зарегистрированных показаний).

[†] tbsentinelproject@gmail.com

Таблица 6h: Этамбутол

Этамбутол, 100 мг, Рекомендуемая доза: 15-25 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**таблетки 100 мг**	**таблетки 400 мг**
1 кг	20 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси	-
2 кг	40 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси	-
3 кг	70 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 7 мл полученной смеси	-
4-6 кг	100 мг	1	-
7-9 кг	200 мг	2	-
10-12 кг	250 мг	2,5	-
13-15 кг	300 мг	3	-
16-18 кг	350 мг	3,5	-
19-20 кг	400 мг	4	1
21-23 кг	450 мг	4,5	1
24-31 мг	500 мг	5	1,5
31-35 кг	800 мг	-	2

Таблица 6i: Пиразинамид

Пиразинамид Рекомендуемая доза: 30-40 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**150 мг, диспергируемые таблетки**	**500 мг, таблетка**
1 кг	30 мг	Размешайте таблетку 150 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси	-
2 кг	60 мг	Размешайте таблетку 150 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси	-
3 кг	90 мг	Размешайте таблетку 150 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 6 мл полученной смеси	-
4-6 кг	150 мг	1	-
7-9 кг	225 мг	2	-

10-12 кг	375 мг	2,5	-
13-15 кг	450 мг	3	-
16-18 кг	525 мг	3,5	1
19-20 кг	600 мг	4	1,25
21-23 кг	675 мг	4,5	1,5
24-30 кг	750 мг	5	1,5-2
31-35 кг	1250 мг		2,5

Таблица 6j: этионамид

Этионамид Рекомендуемая доза: 15-20 мг/кг/день Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**125 мг, таблетки**	**250 мг, таблетки**
1 кг	20 мг	Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1 мл полученной смеси	-
2 кг	40 мг	Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси	-
3-4 кг	62,5 мг	0,5	-
5-6 кг	125 мг	1	0,5
7-9 кг	187,5 мг	1,5	0,5
10-13 кг	250 мг	2	1
14-15 кг	312,5 мг	2,5	1
16-20 кг	375 мг	3	2
21-23 кг	437,5 мг	3,5	2
24-30 кг	500 мг	4	2
31-35 кг	500 мг	-	2

Таблица 6k: ПАСК

Парааминосалициловая кислота (ПАСК в виде кислоты или натриевой соли) 200-300 мг/кг, разделены на 2 дозы в день *В некоторых медицинских центрах назначают 200 мг/кг ПАСК в виде одной дозы в день, можно рассмотреть и данный вариант* Нужно использовать мерную ложку для более точного дозирования	
Вес (кг):	**Доза**
1 кг	150 мг два раза в день
2 кг	300 мг два раза в день
3-4 кг	500 мг два раза в день
5-6 кг	0,5-0,75 гр. два раза в день
7-9 кг	0,75-1,0 гр. два раза в день
11-13 кг	1 гр. два раза в день
14-15 кг	2 гр. два раза в день
16-20 кг	2,5 гр. два раза в день
21-23 кг	3 гр. два раза в день
24-30 кг	3,5 гр. два раза в день
31-35 кг	4 гр. два раза в день

PASER® (Парааминосалициловая кислота) сохраняет свои свойства до 8 недель при температуре 40°C и 75% влажности, поэтому его можно выдавать больным ежемесячно в большинстве ситуаций без обеспечения холодильной цепи. Если предполагаемый срок хранения превышает 8 недель, препарат должен храниться в холодильнике при температуре 15°C.

Таблица 6l: Меропенем

Меропенем/Амоксициллин - клавулановая кислота		
Препарат	**Ежедневная доза**	**Максимальная ежедневная доза**
Амоксициллин - клавулановая кислота*	40 мг/кг два раза в день, рассчитывается для компонента амоксициллина	4000 мг амоксициллина и 500 мг клавулановой кислоты
Меропенем	20–40 мг/кг внутривенно каждые 8 часов	6000 мг

*Амоксициллин/клавулановая кислота должны приниматься только в сочетании с меропенемом. Данный препарат нужно принимать за 30 минут до внутривенной инфузии меропенема или имипенема.

Таблица 6m: Амикацин

Амикацин		
Препарат	**Ежедневная доза**	**Максимальная ежедневная доза**
Амикацин	15-20 мг/кг раз в день	1000 мг

Амикацин следует применять только в случае подтвержденной чувствительности, при этом необходимо ежемесячно проводить проверку слуха (а именно отоакустическую эмиссию для детей младше 5 лет, тональную аудиометрию у детей 5 лет и старше).

Таблица 6n: Изониазид

Изониазид, таблетка 100 мг* Рекомендуемые дозы: 15-20 мг/кг Доза в соответствии с весом			
Вес (кг):	**Доза**	**100 мг, диспергируемые таблетки**	**300 мг, таблетка**
1 кг	15 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1,5 мл полученной смеси	-
2 кг	30 мг	Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 3 мл полученной смеси	-
3 кг	50 мг	0,5	-
4-6 кг	100 мг	1	-
7-9 кг	150 мг	1,5	-
10-15 кг	200 мг	2	-
16-18 кг	250 мг	2,5	-
19-20 кг	300 мг	3	1
21-23 кг	350 мг	3,5	1
24-30 кг	400 мг	4	1,5
31-35 кг	600 мг	-	2

*До сих пор не ясна роль лечения высокими дозами изониазида при МЛУ ТБ, но назначение препарата следует рассматривать у детей с мутацией inhA, если нет других возможностей составить адекватную схему лечения.
При применении высоких доз изониазида всегда следует принимать пиридоксин (12,5 мг ежедневно у детей младше 5 лет, и 25 мг для детей старше 4 лет).

Таблица 7: Проникновение препаратов второго ряда через гематоэнцефалический барьер

Препарат	Проникновение через гематоэнцефалический барьер
Амикацин	Проникновение недостаточное, за исключением менингеального воспаления
Бедаквилин	Нет данных; исследования продолжаются
Клофазимин	Данные ограничены
Циклосерин	Уровень в спинномозговой жидкости соответствует уровню в сыворотке крови
Деламанид	Данные ограничены касательно людей, но хорошее проникновение в спинномозговую жидкость у мышей: исследования продолжаются
Этамбутол	Проникновение недостаточное
Этионамид (протионамид)	Уровень в спинномозговой жидкости соответствует уровню в сыворотке крови, но в случае детей требуется повышенная доза (20 мг/кг)
Изониазид	20% от концентрации в сыворотке крови, за исключением менингеального воспаления
Левофлоксацин	65% от концентрации в сыворотке крови
Линезолид	Исследования на животных показали, что уровень в спинномозговой жидкости составил 30% от уровня в сыворотке крови: широко используется у людей с отличными результатами
Меропенем	Отличное
Моксифлоксацин	Хорошее проникновение у животных
ПАСК	Проникновение недостаточное, за исключением менингеального воспаления
Пиразинамид	Уровень в спинномозговой жидкости соответствует уровню в сыворотке крови

Часть 3: Мониторинг

Диагностика МЛУ ТБ у детей и составление адекватного режима лечения являются основными сложностями при ведении таких пациентов. Еще одна сложная задача - удержать пациента в течение 9-18 месяцев, поэтому врачи, медсестры, работники здравоохранения и опекуны должны осуществлять тщательное наблюдение. Дети успешно завершают курс лечения МЛУ ТБ только при соответствующем мониторинге и наблюдении. Мониторинг проводится для оценки эффективности лечения и купирования нежелательных явлений. В данной части описываются следующие вопросы:

- Сроки и виды мониторинга
- Нежелательные явления и стратегии ведения
- Ведение сопутствующих заболеваний
- Поддержка соблюдения режима лечения (приверженности)
- Мониторинг питания и поддержка

Таблица 8: График мониторинга лечения

Все дети	Исходное значение	Месяц										Постоянно
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	
Статус ВИЧ	•											
Токсичность (симптомы, признаки)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Рост и вес	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Проверка слуха[1]	•	•	•	•	•	•	•					
Проверка остроты зрения	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Проверка цветового зрения[2]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Рентген грудной клетки[3]	•			•			•					
Посев и определение чувствительности[4]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Уровень креатинина и калия[1]	•	•	•	•	•	•	•					
ТТГ, Т4[5]	•			•			•	•	•	•	•	•
Анализ крови (ОАК, развернутый) [6]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Печеночные пробы, АСТ, АЛТ, общий билирубин	•			•			•	•	•	•	•	
ЭКГ для оценки интервала QTc [7]	•	•	•	•	•	•	•					
Психологическая поддержка и поддержка соблюдения режима лечения	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ВИЧ инфицированные дети												
Холестерин[8]	•						•				•	•
Уровень CD4 и вирусная нагрузка	•						•				•	•

1Ежемесячно во время приема и в течение следующих 6-ти месяцев после завершения лечения инъекционными препаратами

2В случае приема этамбутола

3В случае легочных поражений

4Ежемесячно, если ребенок достаточно взрослый, чтобы откашлять мокроту; если не может откашлять мокроту, а изначально результат мазка и посева был положительный, ежемесячно, пока не будет получено три последовательный отрицательных посева; если изначально мазок и посев были отрицательные, проводите исследования по клиническим показаниям. НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ повторять желудочные смывы ежемесячно в целях мониторинга. Исследование лекарственной чувствительности должны выполняться только на образцах с положительным результатом, если до этого результат посева был уже отрицательный.

5Если получает этионамид, протионамид или ПАСК

6 Если получает линезолид или является ВИЧ инфицированным

7Для детей, получающих лечение бедаквилином, клофазимином, моксифлоксацином или деламанидом

8Для пациентов, получающих АРТ. в зависимости от режима

Таблица 9: Мониторинг во время лечения препаратами второго ряда (в алфавитном порядке)

Препарат	**Предлагаемые исследования в рамках мониторинга (частота указана в Таблице 8)**	**Примечания**
Амикацин	Уровень электролитов, слух, функция почек	Необходимо выполнить проверку слуха, включая тональную аудиометрию и/или отоакустическую эмиссию Если нет возможности проверить слух, амикацин назначать нельзя
Бедаквилин	Уровень электролитов, функции печени, интервал QTcF	
Клофазимин	Уровень электролитов, функции печени, интервал QTcF	Пациентам и членам их семей необходимо рассказать об изменении цвета кожи, поскольку это может быть для них стрессом и/или привести к тому, что окружающие узнают о заболевании
Циклосерин	Консультация психолога	
Деламанид	Уровень электролитов, функции печени, интервал QTcF	
Этамбутол	Цветовое зрения и острота зрения	
Этионамид/протионамид	Функции печени, ТТГ/Т4	
Изониазид	Функции печени, периферическая нейропатия	Необходимо принимать вместе с витамином В6
Левофлоксацин	Уровень электролитов, интервал QTcF	В сравнении с моксифлоксацином вероятность удлинения интервала QTcF ниже
Линезолид	Цветовое зрение, общий анализ крови, периферическая нейропатия, острота зрения	
Меропенем		
Моксифлоксацин	Уровень электролитов, интервал QTcF	В сравнении с левофлоксацином вероятность удлинения интервала QTcF выше
ПАСК	Уровень электролитов, функции печени, ТТГ/Т4	
Пиразинамид	Функции печени	

Мониторинг безопасности при применении новых и перепрофилированных препаратов

Для лечения детей с ЛУ ТБ рекомендуется применять новые препараты (бедаквилин, деламанид), а также перепрофилированные препараты из групп А и В (в зависимости от возрастной группы, распространенности заболевания и профиля устойчивости); данные препараты продемонстрировали свою безопасность и эффективность при лечении взрослых. Лицам, оказывающим медицинские услуги, могут быть неизвестны оптимальные стратегии мониторинга и купирования нежелательных явлений у детей. Основные аспекты, которые нужно учитывать при лечении детей данными препаратами:

- Удлинение интервала QTcF было зафиксировано при приеме клофазимина, бедаквилина и деламанида (а также фторхинолонов, таких, как моксифлоксацин и левофлоксацин). Нужно проверить длину интервала QTc у детей в начале лечения и во время проведения поддерживающей терапии (т.е. восполнения электролитов, нутритивной поддержки), если такая терапия потребуется. Величины интервала QTcF у детей такие же, как и у взрослых. Для мужчин нормальным считается величина интервала QTcF< 450 миллисекунд, а для женщин < 470 миллисекунд. Купирование удлинения интервала QTcF у детей проводится так же, как у взрослых, включая оценку симптомов, проведение повторного ЭКГ, возмещение электролитов, оценку питания, анализ других препаратов и возможные клинические условия. Если у детей наблюдается удлинение интервала QTcF выше 500 мсек, противотуберкулезные препараты необходимо отменить, а затем возобновить их прием в зависимости от клинического состояния ребенка. Обратите внимание, что могут возникнуть сложности при использовании датчиков/электродов для взрослых у детей, учитывая размер их грудной клетки. По возможности нужно использовать электроды, предназначенные для детей.

- Миелотоксичность проявляется посредством анемии, тромбоцитопении или лейкопении, которые могут развиться у детей, принимающих линезолид; и такая миелотоксичность может развиться стремительно. В случае лечения линезолидом необходимо провести общий анализ крови в начале лечения, затем через 2 недели, а потом повторять ежемесячно. При возникновении симптомов, указывающих на анемию, тромбоцитопению или лейкопению, нужно незамедлительно выполнить общий анализ крови. При повышении показателей тромбоцитов или лейкоцитов на один уровень или больше, общий анализ крови нужно проводить еженедельно, а так же нужно отменить (как минимум временно) линезолид, пока не будут определены причины таких отклонений. Затем лечение линезолидом можно возобновить, но уменьшить дозу, если он является основным препаратом в режиме лечения. Зачастую анемия наблюдается у детей с ЛУ ТБ (а так же с ВИЧ-инфекцией и недоеданием). Любое снижение на 1 степень также требует проведения мониторинга чаще. Анемия с клиническими проявлениями и анемия 3 или 4 степени может привести к отмене линезолида, пока не будут определены причины такого состояния. Затем лечение линезолидом можно возобновить, но уменьшить дозу, если он является основным препаратом в режиме лечения.

Хотя есть разные методы оценки степеней тяжести гематологических нарушений, мы рекомендуем использовать следующую (на основе редакции 5.0 "Общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений", доступно по ссылке https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf), которая представлена ниже в Таблице 10.

Таблица 10: Критерии оценки тяжести гематологических нарушений

Нарушение	**Степень 1 (слабовыраженная)**	**Степень 2 (умеренная)**	**Степень 3 (тяжелая)**	**Степень 4 (угрожающая жизни)**
Гемоглобин	<нижней границы нормы до 10 г/дл	8.09.9 г/дл	<8,0 г/дл	Необходимо принять срочные меры (т.е. провести гемотрансфузию)
Кол-во тромбоцитов	< нижней границы нормы до 75 000 клеток/мкл	50 000-74 000 клеток/мкл	25 000-49 000 клеток/мкл	<25 000 клеток/мкл
Кол-во лейкоцитов	*Лимфоциты:* <нижней границы нормы до 800/мм^3 Нейтрофилы < нижней границы нормы до 1500/ мм^3	500-799/ мм^3 1000-1499/ мм^3	200-499/ мм^3 500-999/ мм^3	<200/ мм^3 <500/ мм^3

- Линезолид может вызвать периферическую нейропатию. Всех детей и лиц, ухаживающих за ними, необходимо опросить на предмет наличия симптомов нейропатии, например, если у ребенка возникают проблемы при ходьбе, он запинается и т.д. Всем детям нужно провести осмотр периферической нервной системы, уделив особенно внимание рефлексам, их нужно проверять во время каждого посещения и фиксировать результат письменно. В случае возникновения симптомов периферической нейропатии необходимо отменить линезолид и изучить другие возможные причины нейропатии. Затем лечение линезолидом можно возобновить, но уменьшить дозу, если он является основным препаратом в режиме лечения.

- Линезолид также может вызвать неврит зрительного нерва. Снижение остроты зрения является первым симптомом данного нарушения. Остроту зрения у детей нужно проверять в самом начале лечения, используя соответствующие инструменты, включая плакаты с рисунками, отслеживание предметов и состояние сосков зрительного нерва, и повторять проверку ежемесячно во время приема линезолида. При изменениях в остроте зрения нужно провести дальнейшее обследования и прекратить прием линезолида. Необходимо назначить кортикостероиды в случае возникновения подозрения на неврит зрительного нерва, так как это способствует сохранению зрения. Если не будут выявлены другие причины снижения зрения, прием линезолида нужно прекратить, начинать его снова нельзя.

- Как правило, изменение цвета кожи/гиперпигментация наблюдаются при приеме клофазимина. Хотя это пройдет через несколько месяцев после прекращения лечения, необходимо объяснить это пациентам и членам их семей. Изменения цвета кожи может прослужить причиной стресса, а также невольно раскрыть перед окружающими факт того, что пациент болеет ТБ.

Таблица 11: Выявление и ведение нежелательных явлений

Вид нежелательного явления	Препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию	Проявление	Ведение
Гепатотоксичность	Пиразинамид, рифампицин, этионамид/ протионамид, бедаквилин, ПАСК, клофазимин, деламанид	Боли в печени, желтуха	Прекратите прием всех препаратов, если АЛТ/АСТ превышает в 5 раз верхнюю границу нормы; Подождите, пока функции печени восстановится; Заново начните прием препаратов, вводя их по одному последовательно, проводя проверку функции печении каждые два дня перед добавлением нового препарата. Препараты, в наименьшей степени вызывающие гепатотоксичность, должны добавляться первыми: E-Cfz-Lzd, Mfx/Lfx, Dlm. Затем добавляйте более гепатотоксичные препараты по одному каждые три дня: Bdq, Eto-H-Z, проводя мониторинг функции печени после добавления каждого препарата для того, чтобы определить препарат, вызывающий нежелательную реакцию
Нарушения зрения	Этамбутол, линезолид	Регулярное (т.е. в самом начале и затем ежемесячно) обследование с помощью таблицы Снеллена и Ишихары (или прочими методами, соответствующими методами, включая состояние сосков, а также способность фиксировать взгляд и следить за предметом у детей младше двух лет, и таблицу с символами для детей в возрасте т 3 до 5 лет)).	Прекратите прием этамбутола или линезолида (и не вводите снова), направьте пациента к офтальмологу для проведения обследования и лечения, назначьте преднизон (1 мг/кг/день постепенно уменьшая дозу в плановом порядке) и замените альтернативным препаратом
Анемия	Линезолид	Детям, принимающим линезолид, нужно ежемесячно выполнять общий анализ крови	Если степень анемии от умеренной до тяжелой, отметите прием линезолида, пока анемия не пройдет. Можно снова начать позже, уменьшив дозу (т.е. 10 мг/кг раз в день) У детей младшего возраста можно провести укороченный курс лечения линезолидом

Тромбоцитопения	Линезолид	Детям, принимающим линезолид, нужно ежемесячно выполнять общий анализ крови	Если степень тромбоцитопении от умеренной до тяжелой, отметите прием линезолида, пока тромбоцитопения не пройдет. Можно снова начать позже, уменьшив дозу (т.е. 10 мг/кг раз в день) У детей младшего возраста можно провести укороченный курс лечения линезолидом
Лейкопения	Линезолид	Детям, принимающим линезолид, нужно ежемесячно выполнять общий анализ крови	Если степень лейкопения от умеренной до тяжелой, отметите прием линезолида, пока лейкопения не пройдет. Можно снова начать позже, уменьшив дозу (т.е. 10 мг/кг раз в день) У детей младшего возраста можно провести укороченный курс лечения линезолидом
Нарушения слуха	Амикацин, стрептомицин	Выявляется посредством проверки слуха или при наблюдении проблем в общении	Отмените инъекционный препарат, если снижение слуха составило > 26 дБ (1-ая степень), замените его альтернативным препаратом. Инъекционные препараты нельзя применять в случае, если нет возможности провести аудиометрию, чтобы отследить возможную потерю слуха
Дисфункция щитовидной железы	Этионамид/ протионамид, ПАСК	Регулярные исследования крови (ТТГ), осмотр на предмет симптомов гипотиреоза или разрастание щитовидной железы	Рассмотрите восполнение тироксина, если (a) в случае симптомов гипотиреоза, или (b) повышения ТТГ и снижения Т4 У детей тироксин выводится быстрее, чем у взрослых, поэтому им могут потребоваться более высокие дозы для замещения Дети (4-15 лет): 4 мкг/кг/день (200 мкг - максимальная доза). Дети (1-3 лет): 10-15 мкг/кг/день (200 мкг - максимальная доза). Проверяйте ТТГ ежемесячно и увеличивайте дозу на 25 мкг пока, уровень ТТГ не придет в норму (ТТГ < 5 мМЕ/л). При повышении ТТГ и нормальном уровне Т4 повторите исследование через месяц. Дисфункция щитовидной железы проходит при отмене препарата, вызывавшее нежелательное явление. Гормонозаместительная терапия должна продолжаться как

			минимум от 2 до 3 месяцев после завершения лечения ЛУ ТБ.
Нарушения электролитного баланса (гипокалиемия)	Амикацин, стрептомицин, канамицин, капреомицин	Анализ крови на калий на регулярной основе	Если уровень калия низкий, восполняйте калий перорально, а также рассмотрите восполнение магния. Если уровень калия < 2,5 мг-экв., госпитализируйте пациента и восполняйте внутривенно.
Нарушение работы почек	Амикацин, стрептомицин	Анализ крови на регулярной основе, симптомы повышения уровня калия	В случае увеличения уровня креатинина или калия, отмените инъекционный препарат, замените альтернативным вариантом, принимайте препарат три раза в неделю или сократите дозу.
Сыпь в тяжелой степени (синдром Стивенса-Джонсона)	Любой препарат, хотя у некоторых вероятность вызвать сыпь выше, например, у пиразинамида	Сыпь в тяжелой степени, шелушение слизистой, ребенок чувствует себя плохо	Отмените все препараты; Подождите, пока клиническое состояние улучшится Заново начните прием препаратов, вводя их по одному последовательно каждые два дня, отслеживая симптомы
Тошнота и рвота	Этионамид/ протионамид, ПАСК	Клинические	Рассмотрите вариант приема дозы этионамида/протионамида, а также ПАСК отдельно от других препаратов, перенеся их прием на вечер; Рассмотрите снижение дозы этионамида/протионамида, и восстановите прежнюю дозу в течение 2 недель Если тошнота и рвота начнутся снова, обследуйте пациента на гепатотоксичность, гепатит, панкреатит или повышенное внутричерепное давление.

Периферическая нейропатия	Изониазид, линезолид, реже циклосерин	Клинические	Назначьте пиридоксин Если симптомы указывают на нейропатию, отмените линезолид или изониазид, и замените на другой эффективный препарат (например, деламанид). Можно рассмотреть повторный прием линезолида в более низкой дозе, но мониторинг нужно проводить чаще, и отменить линезолид в случае появления или ухудшения признаков или симптомов. Могут возникнуть сложности при проведении мониторинга у детей младшего возраста, таким образом можно рассмотреть лечение таких детей сокращенным курсом линезолида.

Вид нежелательного явления	Препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию	Проявление	Ведение
Диарея	ПАСК	Клинические	Рассмотрите другие причины; Восполните потерю жидкости Снизьте дозу; Рассмотрите замену препарата Рассмотрите применение лоперамида, если в кале нет крови, и нет повышения температуры
Нервно-психические расстройства	Теризидон, циклосерин, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин	Судороги, головная боль, изменения поведения, депрессия, нарушение сна	Проверьте правильность назначенной дозы; Прекратите прием препарата, который предположительно вызвал нежелательную реакцию; Если симптомы продолжаются, верните отмененный препарат и отмените следующий, который также мог вызвать нежелательную реакцию; Если сохраняются симптомы в тяжелой степени, отмените все препараты, которые могли вызвать нежелательную реакцию или снизьте дозу.
Нарушение работы суставов	Пиразинамид, левофлоксацин, моксифлоксацин	Клинические	Проверьте правильность назначенной дозы; Рассмотрите снижение дозы/отмените препарат, который предположительно вызвал нежелательную реакцию Назначьте нестероидное противовоспалительное средство, например, ибупрофен Если сустав опух, покраснел, горячий,

			рассмотрите назначение аспирации для диагностики подагры, инфекций, аутоиммунного заболевания, ТБ артрита и т.д.
Боль в месте инъекции	Амикацин, стрептомицин	Клинические	Добавьте к дозе препарата равный объем местного анестетика; Ежедневно меняйте место инъекции; Рассмотрите отмену инъекционного препарата и замену его другим препаратом; В случае сильной болезненности, разделите дозу и ставьте инъекции в два разных места.
Удлинение интервала QTc	Моксифлоксацин, бедаквилин, клофазимин, деламанид	При ежемесячном ЭКГ Обмороки, учащенное сердцебиение, сильные боли в груди Если интервал QTc > 500 мсек или > 50мсек, а также при наличии симптомов у пациента, интервал QTc считается удлиненным	Повторите ЭКГ Проверьте уровень электролитов, возместите электролиты, если требуется, повторите исследование Рассмотрите применение вспомогательных препаратов при удлинении интервала QTc; в случае удлинения интервала QTc, отмените препарат, который вызвал нежелательное явления; Проверьте функцию щитовидной железы (в случае гипотиреоза назначьте соответствующее лечение); Отмените моксифлоксацин и проведите повторное обследование; если удлинение сохраняется, отмените клофазимин или бедаквилин
Пигментация кожи/изменение цвета	Клофазимин	Кожа темнеет или меняет цвет на оранжевый во время приема препарата, а также может стать очень сухой	Объясните пациенту, что это пройдет через 2-3 месяца после завершения лечения, и кожа вернется в нормальное состояние; При сухости кожи используйте увлажняющие кремы.

Сопутствующие заболевания

Дети с МЛУ ТБ зачастую болеют другими заболеваниями. Они могут страдать от них до развития МЛУ ТБ, или заболевания могут развиться во время МЛУ ТБ, или могут быть связаны с МЛУ ТБ. Зачастую у детей с МЛУ ТБ наблюдаются ВИЧ, сахарный диабет, ортопедические заболевания и реактивные заболевания дыхательных путей. И в каждом из таких случаев результаты лечения МЛУ ТБ лучше, когда сопутствующие заболевания эффективно лечатся и контролируются. Ведение сопутствующих заболеваний должно соответствовать следующим принципам:

- Необходимо лечить сопутствующие заболевания одновременно с МЛУ ТБ; если ждать завершения лечения МЛУ ТБ или перехода на продолжающую фазу, то это повысит вероятность неблагоприятных исходов для обоих заболеваний.
- Ведение двух заболеваний должно быть интегрировано, чтобы облегчить сам процесс для пациента и снизить риск передачи МЛУ ТБ в других медицинских учреждениях (т.е. клиник для лечения диабета, астмы).
- Следует проявлять осторожность, чтобы при возможности избежать приема препарата с перекрестной токсичностью.

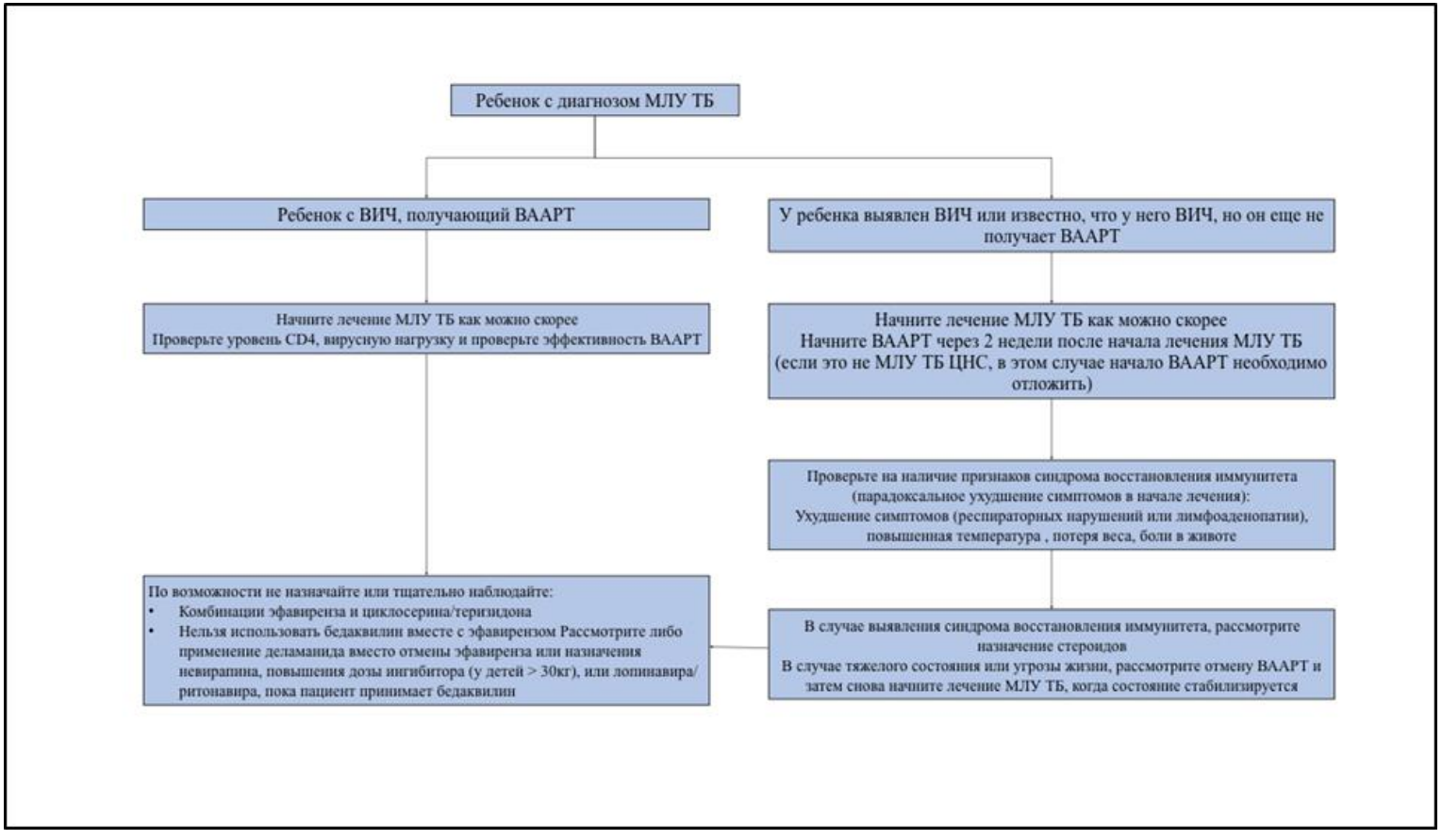
В данном практическом руководстве есть глава по ведению детей с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Для прочих сопутствующих заболеваний рекомендуется следующее:

- Сахарный диабет: уровень сахара в крови может колебаться при остром МЛУ ТБ, и поэтому нужно чаще отслеживать уровень сахара в крови. На данной первоначальной стадии болезни может потребоваться корректировка препаратов для лечения диабета. Кроме того, общие препараты для лечения ТБ могут ухудшить контроль уровня глюкозы, а также может возникнуть перекрестная токсичность (например, периферическая нейропатия) и со схемами лечения диабета (например, пероральными антигипогликемическими средствами). Пациентам, возможно, потребуется скорректировать дозу инсулина для более тщательного контроля, особенно в начале лечения. Кроме того, пациенты должны получать адекватное количество калорий, чтобы обеспечить здоровый набор веса.
- Реактивные заболевания дыхательных путей: активный МЛУ ТБ может вызвать обострение существующего реактивного заболевания дыхательных путей или вызвать его. Нужно использовать бронхолитические средства и для поддержки, и в качестве скорой помощи. Также для детей с МЛУ ТБ безопасны ингаляции с кортикостероидами.
- Ортопедические заболевания: у детей может развиться ТБ позвоночника или суставов, для чего может потребоваться ношение

бандажа или других поддерживающих устройств. Таким детям может быть показана физиотерапия. По возможности, нужно пользоваться местными материалами для устройств, использовать простые формы физиотерапии (например, похлопывание по груди), что можно легко выполнить дома.

- Всем детям с МЛУ ТБ должны быть поставлены все прививки. При каждом посещении необходимо убедиться, что ребенку поставлены все соответствующие прививки.

Рисунок 5: Алгоритм для ведения детей, получающих лечение по поводу МЛУ ТБ и ВИЧ



ВААРТ: высокоактивная антиретровирусная терапия; МЛУ ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ЦНС центральная нервная система; ВСВИ: Воспалительный синдром восстановления иммунитета

Мониторинг питания детей с МЛУ ТБ

Один из основных показателей клинического мониторинга детей, получающих лечение по поводу МЛУ ТБ, - это улучшение нутритивного статуса. Если у ребенка не улучшился нутритивный статус во время лечения МЛУ ТБ, то большие шансы на благоприятный исход лечения невелики.

Есть несколько способов отследить нутритивный статус ребенка, проходящего лечение от МЛУ ТБ. Всем детям больным МЛУ ТБ нужно в самом начале измерить вес, рост и окружность середины плеча (ОСП). Величина ОСП является показателем острого недоедания; если таковое имеется, нужно принять срочные меры по усилению питания в соответствии с местными стандартами. Показатели роста и веса должны фиксироваться на ежемесячной основе при проведении наблюдения. Соотношение веса к возрасту и соотношение веса к росту необходимо рассчитать для всех детей в возрасте от 0 до 5 лет, а для детей тот 5 до 19 лет нужно рассчитывать индекс массы тела. В то время как существует множество методов, которые можно использовать для нутритивного статуса, в наблюдении за больными МЛУ ТБ особенно важно убедиться в том, что их процентили улучшаются с течением времени и не уменьшаются в любой момент времени.

Если у ребенка не улучшается нутритивный статус, это говорит о том, что лечение МЛУ ТБ проводится на не надлежащем уровне (или существуют прочие клинические причины, которые нужно диагностировать и лечить). Детям с МЛУ ТБ необходимо более высококалорийное питание, чем их здоровым ровесникам по причине усиленного метаболизма из-за МЛУ ТБ. Отсутствие улучшения нутритивного статуса является ранним и ярким показателем того, что лечение МЛУ ТБ не проходит успешно.

Кроме того, что активный МЛУ ТБ способствует снижению нутритивного статуса, многие такие дети и их семьи зачастую живут в бедности. И семьи не в состоянии удовлетворить свои основные потребности в питании. По необходимости нужно оказывать помощь в виде продуктов питания для детей и их семей, такую помощь интегрировать в уход за больными МЛУ ТБ на постоянной основе. Врачи и медицинские сестры часто рекомендуют родителям усилить питание ребенка. Этот совет, однако, часто не выполняется, потому что семьи просто нет доступа к продуктам питания. При этом это не значит, что в данных условиях следует отказываться от консультаций по питанию, и ниже приведены некоторые практические советы.

В рамках некоторых программ пациентам назначают витамины для улучшения их нутритивного статуса. Эти витамины могут быть важными источниками необходимых микроэлементов, а витамин B6 следует давать всем детям, получающим лечение по поводу МЛУ ТБ. Но большое количество витаминов может увеличить лекарственную нагрузку на ребенка, в связи с чем, может нарушиться их всасывание. Всегда предпочтительнее давать ребенку витамины в сочетании с необходимым количеством калорий в виде продуктов питания. В качестве существенной формы дополнительного питания может послужить готовое к использованию лечебное

питание. Усилия программы должны быть направлены на обеспечение семей продуктовыми наборами в достаточном объеме, чтобы прокормить ребенка, братьев и сестер, чтобы такому ребенку с МЛУ ТБ не пришлось делиться своей порцией с родными.

Практические рекомендации по питанию для детей с МЛУ ТБ и их семей

Детям с МЛУ ТБ и членам их семей часто говорят, что ребенок должен питаться лучше. При этом им почти не говорят, как это сделать, особенно в условиях, когда семьи не могут позволить себе приобрести необходимые продукты питания. Данный раздел содержит практические советы по консультированию детей с МЛУ ТБ и членов их семей по вопросам питания.

- Необходимо выяснить имеющиеся ресурсы в общине, которые могут оказать помощь в предоставлении питания. В рамках программ по борьбе с туберкулезом непосредственно пациентам и членам их семей может предлагаться помощь на время получения лечения по поводу МЛУ ТБ. В прочих ситуациях существуют дополнительные источники, которые занимаются предоставлением социальной помощи, такие как неправительственные организации, религиозные организации и общественные группы. Такие группы могут предоставлять семьям продукты питания ежемесячно или ежеквартально. Дополнительные группы - в том числе популярные заведения питания, группы, занимающиеся питанием в общине, а также продовольственные склады - могут предоставлять готовые блюда на разовой или постоянной основе.
- Выясните возможности пациента и его семьи. Вместо того чтобы говорить им, что следует лучше питаться, спросите их, что они едят. Начните с вопроса, сколько раз в день они едят. Затем перейдите к вопросам о составе блюд, кто ест первым в семье, и если есть какие-либо продукты, которые они не едят. Уточните, может ли ребенок пить молоко.
- Узнайте, какие есть доступные местные основные продукты питания, и составьте общий ценовой диапазон этих продуктов. Для этого можно пройтись по окрестным магазинам. После того, как вы получите представление о доступных продуктах и ценах, пациентам и членам их семей можно дать практические рекомендации по питанию. Например, вместо того, чтобы рекомендовать есть больше белка или больше мяса, порекомендуйте яйца (которые содержат белок, но дешевле мяса) или определенные части туши (например, печень или сердце), которые тоже могут быть дешевле. Если ребенок может пить сухое молоко, то рекомендуется удвоить количество сухого порошка для увеличения потребления калорий (т.е. добавить в два раза больше порошка с тем же количеством воды). Орехи, бобовые, и масло - все эти продукты богаты белком и могут быть более доступными в зависимости от региона. То же самое касается листовых и зеленых овощей. Отговорите семьи от покупки дорогих витаминных добавок и убедите их приобретать высококалорийные продукты.
- Рекомендуйте членам семьи, чтобы ребенок ел в течение дня маленькими порциями. Больной ребенок может не справиться с большой порцией. Многократный прием пищи небольшими порциями высокой калорийности может помочь ребенку быстрее набрать вес. Это может быть особенно полезно для детей, у которых возникает тошнота и рвота, что часто встречается при лечении пациентов, получающих противотуберкулезную терапию.

Соблюдение режима лечения

Соблюдение режима лечения при МЛУ ТБ является одним из краеугольных камней успеха лечения. Большинство детей, больных МЛУ ТБ, не нуждаются в госпитализации, и это может оказать отрицательное влияние на показатели соблюдения режима лечения. Как и взрослые, дети должны принимать каждую дозу лекарств под прямым наблюдением. Лечение под прямым наблюдением в клинике может быть обременительным для пациентов и их семей, по мере возможности нужно рассматривать проведение прямого наблюдения за лечением по месту жительства (привлекая обученных медицинских работников для проведения лечения ребенка по месту жительства). В некоторых ситуациях нужно рассмотреть проведение лечения лицом, которое ухаживает за ребенком, при условии эффективного мониторинга и поддержки родителю/опекуну. Если проведение лечения под прямым наблюдением по месту жительства невозможно, родителям нужно предоставить поощрения (например, продуктовые наборы) и стимулы (например, проездные), которые будут способствовать соблюдению режима лечения, а также проводить ежемесячные посещения в целях наблюдения. Проведения лечения под прямым наблюдением подразумевает больше, чем просто наблюдение того, как пациент глотает препараты, но также постоянное информирование о ходе лечения, мониторинг нежелательных явлений, оказание психологической поддержки детям и членам их семей.

У детей, лечащихся от МЛУ ТБ, возникают определенные проблемы с соблюдением режима лечения. Дети младшего возраста могут испытывать сложности при проглатывании препаратов или отказываться пить таблетки. Подростки могут не соблюдать режим лечения, доказывая свою независимость. Важно понимать, что различные стратегии поддержания соблюдения режима лечения должны быть адаптированы в соответствии с потребностями отдельного пациента, и могут со временем перестраиваться даже в отношении одно и того же пациента. Необходимо соблюдать ряд общих принципов для улучшения соблюдения режимов лечения детей, больных МЛУ ТБ. А именно:

- Обучение пациента и опекуна в соответствии с возрастом. Это очень важная часть соблюдения режима лечения. Уровень подаваемой информации и манера подачи должны быть адаптированы в соответствии с возрастом ребенка, а также этапом лечения, на котором они находятся.
- По возможности избегайте физических ограничений и назогастральных зондов. В некоторых ситуациях избежать их невозможно. При необходимости использования физических ограничений или назогастральных зондов следует проводить ежедневную оценку данной необходимости.
- Соблюдение режима лечения нужно рассматривать как выстраивание отношений и детям нужно предложить участие в этом процессе по мере возможности (например, держать ложку с препаратом, принимать решение, в какой последовательности пить препараты).

- Хотя это удобно принимать все препараты одновременно, это может быть тяжело для ребенка. Некоторые препараты можно принимать два раза в день (например, циклосерин, этионамид). Даже если препарат принимается один раз в день, часть препаратов можно принять утром, а вторую половину вечером, при условии, что в интервал между приемом одного и того препарата не превышает 24 часа.
- Можно рассмотреть замену препарата в целях улучшения соблюдения режима лечения (т.е. замена одного эффективного препарата на другой в успешном режиме лечения в целях купирования нежелательных явлений) при условии, что данная замена не влияет на целостность режима лечения.
- Соблюдение режима лечения у детей зависит от тех, кто ухаживает за ними. Они должны участвовать на всех этапах и помогать принимать решения по поводу улучшения соблюдения режима лечения.
- Детей необходимо поощрять на ежедневной и еженедельной основе в зависимости от возраста. Поощрение должно быть простым, например, отметка в таблице на стене, исполнение любимой песни или особенное угощение. Что касается подростков, оплата связи мобильном телефоне оказалась хорошей мотивацией. Поощрять также нужно и тех, кто ухаживает за ребенком.

Следует помнить, что зачастую дети гораздо лучше соблюдают режим лечения, чем медицинские работники могут себе представить. Несоблюдение режима лечения может также указывать на психологический и эмоциональный стресс, и ребенок, его опекун, должны получать социальную поддержку.

Клинические случаи: Соблюдение режима лечения

Зимбабве

Лисвелича, 11-летний мальчик, у которого диагностирован МЛУ ТБ. Он начал лечится от МЛУ ТБ режимом, составленным в соответствии с результатами исследования чувствительности и состоящим из Cfz-E-Bdq-Lfx-Lzd. Он начал принимать препараты в стационаре и изначально лечение проходило у него хорошо, но после нескольких эпизодов рвоты он отказывается принимать коричневую таблетку (т.е. клофазимин), поскольку по его словам, она плохо пахнет, от нее болит живот, а другие дети смеются над цветом его кожи из-за того лечения этим препаратом. Он попытался убежать из стационара, один раз его поймали на дороге, когда он ловил такси. Он уверен, что в его проблемах виноват клофазимин, и у него заранее начинается рвота при виде всех препаратов. Были предприняты попытки заставить его принять клофазимин насильно, но его все равно рвет, и он активно сопротивляется. Ему поставили газонастральный зонд, но через час он его убрал, несмотря на то, что обе его руки были зафиксированы.

Медсестра поговорила с Лисвелича, и он опять утверждал, что он не может

принимать коричневую таблетку. Он говорит, что он будет принимать все препараты, даже уколы, если ему не нужно будет принимать клофазимин. Согласно результатам исследования чувствительности у него сохранена чувствительность к циклосерину, и в стационаре достаточный запас этого препарата. Ему отменили клофазимин, назначили циклосерин, и Лисвелича начал хорошо соблюдать режим лечения, у него прошли проблемы с поведением.

Лисвелича выписали из стационара, и он хорошо принимал лечение в течение 7-ми месяцев; согласно документам, он соблюдал режим лечения на 100%. Каждый день он приходил в местную клинику, чтобы принять препараты. На десятый месяц лечения позвонили из его клиники и сообщили, что в течение последней неделе он не появлялся. Его посетили на дому, и его мама сообщила, что он уехал в лагерь для мальчиков, чтобы поискать работу в городе. Лисвелича нашли в лагере, и он сообщил, что он ему больше не нужно принимать препараты, поскольку он хорошо себя чувствует. Также он сказал, что ему уже 12 и он должен зарабатывать деньги для своей семьи. Была проведена встреча с Лисвелича и его матерью, и он согласился вернуться домой и закончить лечение. В клинике согласились выдавать его семье продуктовый набор каждый месяц, чтобы Лисвелича продолжил лечение. Он завершает курс лечения, который длился 18 месяцев, а после поедет работать в другую страну.

Грузия

Нино, 2 года, девочка, вес 10 кг, проходит лечение по поводу МЛУ ТБ. У ее отца был подтвержден МЛУ ТБ, и во время лечения он скончался. Нино проходит лечение в стационаре, она начала лечение режимом, состоящим из Lzd-Lfx-Cs-PAS, так как у ее отца была устойчивость к изониазиду, рифампицину и этамбутолу. Нино тяжело болеет, и ее основная проблема, что ее рвет после приема препаратов. Поскольку она находится в стационаре, медсестры и мед. работники могут распределить прием препаратов в течение дня, поскольку количество препаратов само по себе может спровоцировать рвоту. Также у нее началась диарея, и она может испачкать одежду как минимум три раза в день. Она плачет и отказывается выходить из комнаты. Мать Нино очень сильно расстроена и хочет забрать ее домой.

Врачи пересмотрели ее режим лечения, и считают, что ПАСК вызывает такую реакцию, этот препарат был отменен, и ей назначили деламанид в дозе 25 мг два раза в день. Благотворительные организации передали в стационар несколько кукол, и Нино понравился маленький пупсик. Медсестры используют пупсика, чтобы успокоить Нино, когда она плачет, и она придумала игру, где она дает таблетку пупсу, а затем и сама ее принимает. Нино все равно плачет, но пупсик помогает ей успокоиться и отыграть ее страхи. Через 9 месяцев она завершила лечение, и она, и ее пупс излечены.

Ключевые аспекты:

- У детей в разном возрасте разные потребности при соблюдении режима лечения, кроме того, эти потребности со временем меняются.
- Партнерские отношения с детьми и опекунами, построенные в соответствии с возрастом, являются основой улучшения соблюдения режима лечения.
- Ряд нежелательных явлений являются серьезными (такие как, тромбоцитопения, нейропатия), и если режим может быть изменен без нарушения его целостности, нужно рассмотреть возможность таких изменений.
- Также необходимо обратить внимание на семейные факторы, влияющие на соблюдение режима лечения детьми.

Фото предоставлено Дженнифер Фурин

Особые группы пациентов

Новорожденные

Новорожденные подвергаются повышенную риску и заражения ТБ, и развития заболевания, включая МЛУ ТБ; существуют только ограниченные данные или опыт по лечению МЛУ ТБ у этой уязвимой категории. В целом, если женщина болеет МЛУ ТБ, и у нее положительный результат посева во время последнего месяца беременности, для новорожденного это рассматривается как контакт с больным МЛУ ТБ. Новорожденный может заболеть из-за внутриутробного инфицирования или уже после рождения, заразившись воздушно-капельным путем. Хотя данные о лечении МЛУ ТБ во время беременности ограниченные, на основе клинического опыта можно предположить, что женщины могут получать большинство препаратов для лечения МЛУ ТБ, включая новые препараты, деламанид и бедаквилин. Однако следует избегать назначения инъекционных препаратов, особенно в течение первого триместра в связи с их нежелательным влиянием на развивающийся слуховой аппарат плода. При принятии решения о лечении МЛУ ТБ во время беременности нужно взвесить риски нелеченого МЛУ ТБ, включая смерть матери и передачу инфекции младенцу, и риски, которым подвергается плод из-за токсичности препаратов второго ряда. В большинстве таких ситуаций предпочтительно лечить МЛУ ТБ во время беременности. Всем беременным во время лечения МЛУ ТБ должен быть назначен пиридоксин (витамин B6).

Новорожденных, рожденными матерями, болеющими МЛУ ТБ, необходимо обследовать на наличие признаков активного заболевания при рождении, а затем на постоянной основе. Кожные туберкулиновые пробы и анализы, основанные на высвобождении гамма-интерферона, малополезны при применении у новорожденных. Еще больше осложняет ситуацию то, что у новорожденных часто развивается диссеминированная форма заболевания, и присутствуют нетипичные симптомы ТБ, включая раздражительность, вялое сосание, сплиномегалию и гепатомегалию. Для подтверждения диагноза МЛУ ТБ у новорожденного, чья мать болела МЛУ ТБ во время беременности, необходимо провести исследования плаценты на предмет патологических изменений, указывающих на ТБ. Дополнительные диагностические обследования у младенцев с подозрением на МЛУ ТБ включают немедленный троекратный забор желудочных смывов, люмбальную пункцию, забор образцов крови, мазки с кожи, а также прочие мазки/забор диагностического материала для исследования на микобактерии, рентген грудной клетки и прочие методы визуализации по показаниям. В случае подозрения на заболевание, лечение нужно начать как можно скорее в соответствии с результатами исследования чувствительности матери. Рекомендуются те же дозы, как и для детей старшего возраста.

Дети, рожденные матерями с МЛУ ТБ, могут получать грудное вскармливание, если мать на это способна. В грудном молоке есть небольшая концентрация препаратов второго ряда, так что новорожденным нужно давать пиридоксин (витамин B6). Женщины, у которых сохраняется положительный посев, должны носить специальную маску во время кормления ребенка, а ребенок не должен спать в одной кровати с матерью. Как правило, нет необходимости разделять мать и

ребенка как часть рутинной практики по лечению МЛУ ТБ, но все же такой вариант можно рассмотреть, но период разделения должен быть как можно короче. Нужно тщательно наблюдать за младенцами, заболевшими и инфицированными МЛУ ТБ, предпочтительно, чтобы это делал неонатолог или клиницист с опытом ведения младенцев, больных МЛУ ТБ. Профилактическое лечение следует назначать в соответствии с профилем устойчивости матери, в идеале оно должно включать фторхинолоны. В случае проведения профилактического лечения вакцинацию БЦЖ нужно отложить до завершения лечения, поскольку препараты уничтожат и вакцину БЦЖ, сделав ее неэффективной.

Подростки

Подростки (в соответствии с определением ВОЗ, это лица в возрасте от 10 до 19 лет) зачастую выпадают из поля зрения, когда обсуждается МЛУ ТБ у детей. Клинические проявления ТБ в данной группе и то, что они уже могут сдать мокроту для диагностики, зачастую приводит к тому, что их воспринимают как взрослых пациентов. Ряд исследований указывают на то, что исходы лечения у подростков хуже в сравнении с взрослыми, особенно у подростков с сочетанной ВИЧ-инфекцией; результаты других исследований говорят о том, что исходы лечения подростков или такие же, или лучше, чем у взрослых. В то время как соблюдение режима лечения требует определенного внимания к данной категории больных, в которой меняются эмоциональные и социальные потребности, данные говорят также о более высоком уровне смертности среди подростков по сравнению с взрослыми. Летальные исходы происходят в начале лечения, что указывает на позднюю диагностику. В связи с этим важно учитывать потребности данной группы больных при диагностике МЛУ ТБ и поддержки соблюдения режима лечения. Очень полезно привлекать клубы подростков для поддержки, аналогичные тем, которые работают для подростков с ВИЧ.

Часть 4: Ведение семейных контактов больных МЛУ ТБ

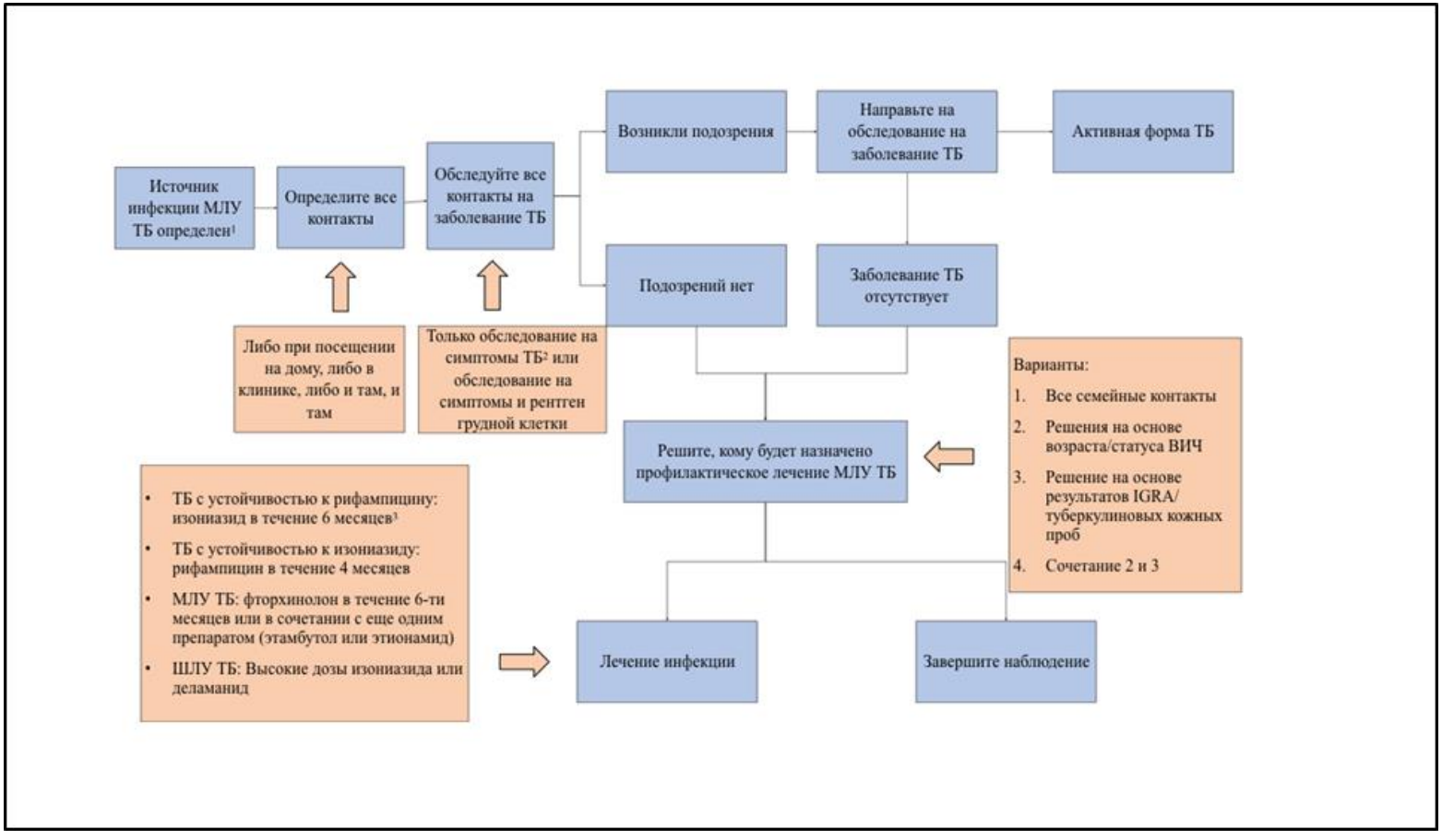
ВОЗ предлагает использовать еще один вариант ведения семейных контактов больного МЛУ ТБ, а именно проводить профилактическое лечение МЛУ ТБ у контакта. Исследования наиболее оптимальных вариантов лечения для таких лиц пока только планируются или еще не завершены, а данные наблюдения говорят о значительной пользе профилактического лечения МЛУ ТБ. Учитывая высокие риски, связанные с МЛУ ТБ, оценка риска и пользы проведения такой терапии говорит в пользу ее проведения. Данное руководство не содержит детального обсуждения данного вопроса, более подробную информацию о лечении контактов можно найти в документации проекта "Сентинел" (http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-drug-resistant-tuberculosis-a-practical-guide/).

После контакта с больным МЛУ ТБ все лица, живущие вместе с ним, должны быть обследованы на ТБ. Если заболевание ТБ исключено, мы считаем, что всем членам семьи нужно предложить профилактическое лечение. Ряд медицинских центров предлагают профилактическое лечение детям младше 5 лет и лицам, живущим с ВИЧ. Другие медицинские центры проводят профилактическое лечение детям младше 5 лет, лицам, живущим с ВИЧ, а также тем, у кого положительный результат исследования на инфицирование ТБ (туберкулиновая кожная проба и анализы, основанные на высвобождении гамма-интерферона). Независимо от проведения профилактического лечения, одним из самых важных аспектов ведения контактов больных МЛУ ТБ является тщательное наблюдение (как минимум раз в 3 месяца) в течение 1 года после контакта с больным в целях раннего выявления ТБ и раннего начала лечения до того, как разовьется тяжелая форма.

В большинстве случаев профилактическое лечение проводится фторхинолонами третьего поколения, такими, как левофлоксацин или моксифлоксацин. Согласно результатам мета-анализа, профилактика фторхинолонами снижает распространение ТБ на 90%. Можно использовать только данные препараты или комбинации с другими препаратами (такими как этамбутол, высокие дозы изониазида или этионамид). В случае устойчивости к фторхинолонам, можно рассмотреть применение высоких доз изониазида (15-20 мг/кг), если у источника инфекции подтверждена мутация *inhA*. В противном случае, можно рассмотреть применение деламанида в рамках операционного исследования. Доказательная база о применении деламанида для лечения инфекции МЛУ ТБ отсутствует, но по данному вопросу сейчас проводятся клинические исследования.

Оптимальная продолжительность профилактического лечения МЛУ ТБ неизвестна, но на основе нашего опыта можно рекомендовать продолжительность в 6 месяцев. См. Приложение С, в котором представлена форма ведения контактов.

Рисунок 6. Примерный алгоритм ведения детей, контактов больных МЛУ ТБ*



[1]Заразный - это больной ТБ легких с положительным результатом мазка или посева

[2]Кашель, пониженный интерес к игре, повышенная температура тела, вялость, патология костей и суставов, колебания веса

[3]В случае диагностики посредством GeneXpert, считайте это случаями МЛУ, пока не будет получено подтверждение анализом олигонуклеотидными зондами или исследованием чувствительности

Клинический случай: контакт

Южная Африка

Лелету, девочка, 2,5 года, была направлена в вашу клинику, поскольку она контактировала с больным МЛУ ТБ. Данный больной МЛУ ТБ приходится ей дядей, который живет с ней в одном доме, но они спят в разных комнатах. В течение 5 месяцев он получал лечение препаратами первого ряда, затем у него был диагностирован МЛУ ТБ, кашель сохраняется в течение нескольких месяцев. Он много проводит времени с Лелету, поскольку ее родители работают весь день, и в основном заботится о девочке именно он. Уже 2 месяца он лечится по поводу МЛУ ТБ и чувствует себя гораздо лучше. Он каждый день приходит в клинику, чтобы поставить инъекции.

Мать Лелету не знает подробности его заболевания ТБ, и вы звоните в лабораторию, чтобы узнать результаты обследования дяди. Вам сообщили, что у него было более 3-х положительных результатов исследования мазка мокроты, а также у него устойчивость к изониазиду, рифампицину, но сохранена чувствительность к фторхинолонам, амикацину и этионамиду.

Лелету чувствует себя хорошо, во время консультации она бегает по кабинету, играет и выглядит довольной. По словам матери, девочка кашляет, но у нее нормальная температура и отсутствует потливость. Вы измерили вес, рост, окружность середины плеча (ОСП), а затем попросили посмотреть ее амбулаторную карту.

Она не отстает в росте, соответствует 25 процентилю. Во время физикального осмотра отклонений не выявлено.

Вы приняли решение назначить ей профилактическое лечение высокими дозами изониазида (15-20 мг/кг), поскольку у источника инфекции есть мутация inhA (что указывает на то, что высокие дозы изониазида будут эффективны) и левофлоксацином (15-20 м) в течение 6 месяцев. Вы также направили девочку на исследование на ВИЧ (хотя, по словам матери, она сдавала данный анализ во время беременности и результат был отрицательный). Результат исследования на ВИЧ отрицательный. Ежемесячно Лелету осматривает медсестра, измеряет ее вес, проверяет, как на нее действуют препараты, опрашивает на предмет жалоб. Каждые 3 месяца Лелету приходит в клинику для осмотра медсестрой и терапевтом. Она принимает профилактическое лечение в течение 6-ти месяцев, она в хорошей форме и чувствует себя хорошо. Она набирает вес и растет. После ее выписали.

Часть 4: Инфекционный контроль

Хотя, как правило, дети, болеющие ТБ, не заразны, тем не менее, инфекционный контроль имеет важнейшее значение при ведении детей с МЛУ ТБ. Детям необходимо обеспечить соответствующую защиту от заражения МЛУ ТБ и в медицинском учреждении, и дома. При ведении детей с МЛУ ТБ нужно действовать так, чтобы не причинить им дополнительный эмоциональный стресс и не допустить их дискриминации. Как правило, детям с МЛУ ТБ лучше дома, когда они могут продолжать вести свой обычный образ жизни, например, ходить в школу. В большинстве случаев, если ребенок получает соответствующее лечение по поводу МЛУ ТБ, риск передачи МЛУ ТБ низкий. В данном разделе содержится практическое руководство по инфекционному контролю в учреждениях, на дому и в обществе, которое сочетает в себе потребность снижения риска передачи МЛУ ТБ и осознание важности потребности в развитии растущего ребенка. В данной части описываются следующие вопросы:

- Профилактическое обследование семейных контактов.
- Инфекционный контроль в учреждении.
- Инфекционный контроль по месту жительства.

Профилактическое обследование семейных контактов

Для программ по борьбе с ТБ важным приоритетным вопросом является проведение скрининга всех членов семьи, контактирующих с больным МЛУ ТБ. Более подробную информацию по проведению эффективных программ скрининга можно найти в брошюре проекта "Сентинел" по ведению семейных контактов больного МЛУ ТБ(http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-drug-resistant-tuberculosis-a-practical-guide/). Обратите внимание, если у ребенка диагностирован МЛУ ТБ, все члены семьи должны обследоваться для того, чтобы найти источник инфекции, чтобы этот человек также начал лечение.

Инфекционный контроль в учреждении

Хотя золотым стандартом инфекционного контроля являются помещения с вытяжной вентиляцией с отрицательным давлением в сочетании с другими мерами безопасности, есть несложные меры инфекционного контроля, простые в применении и способные снизить вероятность внутрибольничной передачи МЛУ ТБ. А именно:

- Пациенты ожидают за пределами помещения;
- Использование окон в качестве естественной вентиляции;

- Разделение потоков больных ТБ и МЛУ ТБ, обеспечив раздельные входы и поступление воздуха;
- Если размер помещения позволяет, разделение пациентов с кашлем от пациентов без него;
- Разделение потоков на лиц, получающих АРТ, и пациентов ТБ клиник;
- Во время консультации поток воздуха должен проходить в стороне от медицинского работника;
- Можно переставить мебель в помещении для направления движения потока воздуха (т.е. обеспечить нахождение медицинского работника и общего помещения для ожидания в стороне от потока зараженного воздуха);
- Не записывайте пациентов, которые чувствуют себя хорошо, в те дни, когда должны прийти на осмотр больные МЛУ ТБ;
- Обеспечьте соответствующее лечение на постоянной основе всем больным ТБ;
- Пациент с сильным кашлем должен носить хирургическую маску, чтобы снизить риск передачи инфекции;
- Избегайте ненужной госпитализации;
- Выписывайте пациентов, получающих лечение, из стационара как можно скорее, после того, как они начали эффективную терапия, которую можно продолжить по месту жительства. Данный период может занять от нескольких дней до нескольких недель от начала лечения МЛУ ТБ;
- Уделяйте особенное внимание мерам инфекционного контроля во время процедур с высоким риском передачи инфекции, например, во время забора индуцированной мокроты;
- Рассмотрите применение таких санитарных мер, как использование ультрафиолетовых ламп.

Клинический случай: инфекционный контроль

Руанда

В амбулатории первичной медицинской помощи в сельской местности Руанды медсестра обратила внимание, что у трех пациентов был диагностирован МЛУ ТБ и они начали лечение. Один из них - это мальчик 5-ти лет, которого осматривали в клинике 6 месяцев назад с жалобами на диарею. Медсестра очень обеспокоена, что в ее небольшой клинике, в которой всего 4 комнаты, происходит передача ТБ инфекции. Она обратилась в органы государственного управления с просьбой предоставить скамейки, чтобы пациенты могли ждать на улице, но в сезон дождей эта мера перестанет работать. В среду в первой половине дня она принимает беременных женщин, а также проводит вакцинацию по утрам в среду и в четверг. Она попросила всех больных ТБ приходить клинику по средам и

четвергам после 2 часов дня, чтобы сдать анализ мокроты или получить препараты под прямым наблюдением, и она открывает окна в клинике. Она также организует лечение под прямым наблюдением больных МЛУ ТБ на дому, посещает их на дому раз в месяц для осмотра и забора диагностического материала. Также она попросила оснастить клинику небольшим тентом, чтобы проводить забор образцов мокроты на открытом воздухе даже во время дождя.

Инфекционный контроль по месту жительства

Пациентов с МЛУ ТБ можно безопасно лечить по месту жительства, риск дальнейшей передачи снижается до минимального, как только пациент начал соответствующее лечение МЛУ ТБ. Нужно предпринять определенные меры для снижения риска передачи инфекции по месту жительства и окружающем обществе. А именно:

- В идеале больные МЛУ ТБ должны спать в отдельной комнате.
- Помещение, где живет больной МЛУ ТБ, нужно как можно чаще проветривать.
- Больные МЛУ ТБ должны как можно больше проводить времени на открытом воздухе, включая встречи с друзьями и членами семьи.
- Больным МЛУ ТБ нужно оказывать социальную помощь, чтобы они смогли продолжать лечение МЛУ ТБ.

Члены семьи и близкие зачастую боятся заразиться МЛУ ТБ, когда ребенок больной МЛУ ТБ возвращается домой. Если ребенок получает соответствующее лечение по поводу МЛУ ТБ, то угроза заражения для окружающих низкая. При получении отрицательного результата мазка пациент может возвращаться к своей обычной жизни, включая обучение в школе и занятия спортом, при условии, что физическое состояние пациента это позволяет. Необходимо проводить санпросвет работу среди членов семьи и окружающих (учителя, тренеры, служители). Эти снизит вероятность дискриминации пациента. Необходимо обратить внимание на следующие аспекты:

- Как только ребенок начал получать лечение по поводу МЛУ ТБ, вероятность того, что ребенок заразен, крайне низка.
- Если результат мазка мокроты отрицательный, ребенку не нужно носить маску при общении с людьми.
- Дети с МЛУ ТБ могут пользоваться общей ванной, принадлежностями, мячами, инструментами, мелками и т.д.
- Дети с МЛУ ТБ чувствуют себя лучше и физически, и психологически, когда они могут снова вернуться в привычное для них окружение и заняться привычными занятиями.

Клинический случай: Инфекционный контроль

Перу

Бланка, девочка, 9 лет, 3 месяца назад был диагностирован МЛУ ТБ. У нее достигнуто клиническое улучшение, и она готова вернуться домой. Ее семья и друзья рады, что она возвращается домой, но они обеспокоены, что могут заразиться от нее. Они начинают обсуждать это с соседями, и некоторые люди угрожают, что не пустят ее обратно в дом, где расположена квартира, где она

живет.

Обеспокоенная, ее мать обращается за помощью к местному священнику, который соглашается помочь ей и рассказать их общине о МЛУ ТБ. Во время проповеди в воскресенье до того, как Бланка вернулась домой, он рассказывает общине о МЛУ ТБ, используя факты. Он вместе с матерью Бланки отвечает на вопросы людей. Квартира, где живет Бланка, маленькая, и у нее нет отдельного спального места. Однако церковь подарила матрас ее матери, на котором будет спать Бланка, когда вернется домой. Через неделю после возвращения домой она начала снова ходить в школу. Еще через неделю пришла записка от учителя, в которой было написана, что Бланку наказали за то, что она взяла карандаш другого ребенка. Мать Бланки попросила, чтобы священник поговорил с работниками в школе. Бланка проходит лечение под прямым наблюдением на дому, медицинский работник приходит к ней каждый день до того, как она уйдет в школу. Еще через 2 месяца, ей становится гораздо лучше, и она начинает играть в футбольной команде девочек.

Список литературы

Данное руководство содержит практические рекомендации для клиницистов и программ, которые работают с детьми, контактами больных МЛУ ТБ, инфицированными и больными МЛУ ТБ. Основной для создания руководства послужил собирательный опыт экспертов в данной области. Дополнительно к экспертным знаниям при разработке руководства использовался ряд публикаций. А именно:

Статьи в рецензируемых журналах

Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, Inrig K, Schaaf HS, Marais BJ, et al. Drug-resistant tuberculosis: pediatric guidelines. Pediatr Infect Dis J. 2011 Jun;30(6):501-5.

Cohen T, Murray M, Abubakar I, Zhang Z, Sloutsky A, Arteaga F, et al. Multiple introductions of multidrug-resistant tuberculosis into households, Lima, Peru. Emerging Infectious Diseases. 2011 Jun;17(6):969-75.

Cruz AT, Garcia-Prats AJ, Furin J, Seddon JA. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis Infection in Children. Pediatr Infect Dis J. 2018 Oct; 37(10):1061-4.

Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Microbiol Infect. 2017;23(3):131-40

Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012 Jun;12(6):449-56.

Golla V, Snow K, Mandalakas AM, Schaaf HS, Du Preez K, Hesseling AC, et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study. BMC infectious diseases. 2017;17(1):593.

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. (2018) Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. PLoS Med 15(7): e1002591. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesseling AC, Achar J, et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med.

2017;195(10):1300-10.

Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. Lancet. 2014;383:1572–9

Jonckheree S, Furin J. Overcoming challenges in the diagnosis, prevention, and treatment of pediatric drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2017;11(5):385-94.

Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15;64(12):1670-1677. doi: **10.1093/cid/cix208.**

McAnaw SE, Hesseling AC, Seddon JA, Dooley KE, Garcia-Prats AJ, Kim S, et al. Pediatric multidrugresistant tuberculosis clinical trials: challenges and opportunities. Int J Infect Dis. 2017;56:194-9.

Nachman S., Ahmed A., Amanullah F., et al. Towards early inclusion of children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. Lancet Infect Dis. 2015 Jun; 15(6):711-20

Reubenson G. Pediatric drug-resistant tuberculosis: a global perspective. Paediatr Drugs. 2011 Dec 1;13(6):349-55.

Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. Paediatr Respir Rev. 2011 Mar;12(1):31-8.

Schaaf, HS., Garcia-Prats, A., McKenna, L. and Seddon, J. Challenges of using new and repurposed drugs for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children. Expert Review in Clinical Pharmacology 2018, 11(3): 233-44.

Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2012 Jun;12(6):469-79.

Seddon JA, Hesseling AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes, et al. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis. 2013 Dec;57(12)1676-84.

ters, E., van der Zalm, M., Palmer, M., et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. Pediatric Infectious Diseases Journal 2017, 36(9): 837-43

Книги, материалы конференций и клинические руководства

Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug- resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians, 2011. [Accessed at: http:// www.nationaltbcenter.ucsf.edu/drtb/docs/MDRTB_book_2011.pdf]

European Center for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control; 2012. [Accessed at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/ Publications/201203-Guidance-MDR-TB-contacts.pdf]

Institute of Medicine (US), Academy of Science of South Africa. Drug-resistant TB in children. The emerging threat of drug-resistant tuberculosis in Southern Africa: Global and local challenges and solutions: Summary of a joint workshop, Washington, D.C.: National Academies Press (US); 2011. [Accessed at: http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55582/pdf/TOC.pdf]

Médecins Sans Frontières. Treating drug-resistant tuberculosis: what does it take? Médecins Sans Frontières; 2011. [Accessed at: http://www.msf.org.uk/TB_ Report_2011.aspx]

Partners In Health. PIH guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Boston: Partners In Health; 2003. [Accessed at: http:// parthealth.3cdn.net/9512565bbaca05aca2_aqm6v2gyk.pdf]

Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Rapid clinical advice: The use of delamanid and bedaquiline for children with drug-resistant tuberculosis. Boston: Sentinel Project on Drug-Resistant Tuberculosis. 2016. [Accessed at: http://sentinel-project.org/2016/05/16/advancing-access-for-new-tb-drugs-for-children/]

Treatment Action Group. HIV, TB, HCV Pipeline Report, 2018. Available at www.treatmentactiongroup.org/pipeline-report.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: 2018 Update. Pre-Final Text. Available from: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

World Health Organization. Rapid Communication. Key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. August 2018. https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampin-resistant tuberculosis. 2018 update. Available at:

https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008. [Accessed at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf]

World Health Organization. Management of MDR-TB: A field guide. Geneva: World Health Organization; 2008. [Accessed at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547765_eng.pdf]

World Health Organization, 2014. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf?sequence=1

World Health Organization. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by 2015 Geneva, Switzerland. ISBN: 978 92 4 150133 . WHO/HTM/TB/2011.3. 2011.

Приложение А: Форма забора диагностического материала

ЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ	
Имя:	**Дата проведения исследования:**
Ответственное лицо:	**Дата рождения:**
Место проживание:	**Возраст:**
	Пол:
	Номер медицинской карты:
Телефон:	
Адрес и номер мобильного телефона (если отличается от указанного выше):	
Имя лица, проводящего исследование:	
Медицинское учреждение:	
АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТБ	
□ **Никогда ранее не диагностировался**	**Год, когда ТБ был впервые диагностирован**

Вакцинация БЦЖ? □ Да, год(ы)?_ □ № □ Неизвестно	**Диагностировано по:** □ КУБ в мазке □ Другое (укажите): □ Посев □ Рентген грудной клетки

Подозрение на первичный МЛУ ТБ

□ Да □ Нет

Отметьте существующие факторы риска:

□ Близкий контакт с известным больным МЛУ ТБ
□ Близкий контакт с лицом, которое умерло от ТБ или с неудачей в лечении
□ Ранее леченный
□ Отсутствие улучшений во время текущего лечения

Препараты, которыми лечился ранее
(отметьте каждый препарат, который больной принимал дольше 1 месяца)

□ INH	□ SM	□ FQ	□ AMX-CLV
□ RIF	□ KM	□ THA/PTO	□ CFZ
□ EMB	□ AMK	□ CS	□ Прочее:_
□ PZA	□ CM	□ PAS	□ Прочее:_

ВАКЦИНАЦИЯ

Вакцинирован ли ребенок в соответствии с планом вакцинации: □ Да □ Нет **Если нет, какие прививки не были поставлены?**	**Вакцинация БЦЖ?** □ Да □ Нет **Есть ли шрам от БЦЖ?** □ Да □ №

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Посещает школу:
□ Да
□ Нет
□ Неприменимо

Количество членов семьи, живущих вместе:

Количество членов семьи, у которых диагностирован ТБ:

Количество членов семьи, у которых диагностирован МЛУ ТБ:

Насколько далеко пациент живет от мед. учреждения?

Как пациент добирается до мед. учреждения?

Сколько времени пациент добирается до мед. учреждения?

Кто является основным опекуном?

Работают ли опекуны?
□ Да
□ Нет
Если да, то кем?

Был ли пациент обследован на ВИЧ?
□ Да
□ Нет
Если да, дата и результат:

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Отметьте все, что применимо

□ Кашель
□ Мокрота
□ Плохой аппетит
□ Потеря веса
□ Бронхоспазм
□ Одышка в покое
□ Одышка при нагрузке
□ Усталость, вялость отказ от игры
□ Опухоли, шишки на шее, плечах, паху
□ Боли в позвоночнике
□ Боли в спине
□ Прочее:

□ Кровохарканье
Самый большой объем в мл: Дата первого эпизода кровохарканья:

Самый последний объем в мл: Дата последнего кровохарканья:

Препараты, которые принимает в настоящий момент:

Аллергия или нежелательные явления:

АНАМНЕЗ

Диабет
□ Да □ Нет

Астма
□ Да □ Нет

Другое:

Был ли проведен тест на ВИЧ?
□ Да
□ Нет
Если да, дата и результат:

Предыдущие гемотрансфузии
□ Да
□ Нет

Дата проведения гемотрансфузии:
Показания для гемотрансфузии:

Предыдущие госпитализации?
□ □ Да □ Нет

Госпитализации в пульмонологическое отделение?
□ □ Да □ Нет

Причины госпитализации:

Наименование стационара:

АНАМНЕЗ РОДОВ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРОШЛОМ	
Был ли пациент рожден дома? □ Да □ Нет **Наблюдалась ли мать во время беременности?** □ Да □ Нет **Были ли проблемы во время родов?** □ Да □ Нет **Если да, опишите:**	**Хирургические вмешательства в прошлом?** □ Да □ Нет **Какие?** **Дата хирургического вмешательства:** **Осложнения:**

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ			
Темп.:	**Давление:**	**ЧСС:**	**ЧДВ:**
Вес:	**Рост:**	**ИМТ:**	
Внешний вид пациента:			
Голова, глаза, уши, нос, горло Конъюнктива: Склера: Ротоглотка:	**Наличие лимфоаденопатии?** Набухание шейных вен Тиомегалия:	**Сердце** Тахикардия? Шумы? Дополнительные тоны?	**Легкое** Свистящие хрипы? Влажные хрипы? Звуки бронхиального дыхания?
Брюшная полость Кишечный шум? Органомегалия? Болезненный при пальпации?	**Конечности** Отечность? Цианоз? Пульсация	**Неврологический статус** Психический статус: Рефлексы: Сила: Походка:	**Общее развитие** Опишите развитие в соответствии с возрастом:

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ							
Определение лекарственной чувствительности:							
	Номер образца	Дата забора	Дата получения результата	КУБ (**П**ол., **О**тр., **Н**еизв.)	Лаборатория	Устойчивость к	Чувствительность к
1				П О Н			
2				П О Н			
3				П О Н			
4				П О Н			
5				П О Н			
6				П О Н			
Рентген грудной клетки:							
Результаты прочих лаб. исследований:							
Заключение/план:							

ИЗВЕСТНЫЕ ТБ КОНТАКТЫ									
Имя контакта	**Кем является пациенту**	**Дата постановки диагноза ТБ**	**Проживал ли вместе с ТБ контактом?**	**Несколько курсов лечения?**	**Умер во время лечения?**	**Задокументированный МЛУ ТБ в анамнезе?**	**Определяются ли КУБ в настоящий момент?***	**Текущий статус ТБ контакта****	**Устойчивость к каким препаратам?**
			Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	И Л П С Л У Н	
			Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	П О Н	И Л П С Л У Н	
			Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	П О Н	И Л П С Л У Н	
			Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	Да Нет Неизв.	П О Н	И Л П С Л У Н	

Если не указано иное, укажите: **Да**, **Нет**, **Н**еизв.

* Касательно наличия КУБ, укажите: **П**ол., **О**тр., **Н**еизв.

** Для текущего статуса, укажите: **И**злечен, **Л**ечение **П**родолжается, **С**имптоматическое **Л**ечение, **У**мер, или **Н**еизвестно

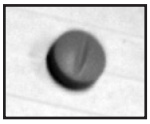
Приложение B: Препараты для лечения МЛУ ТБ

Бедаквилин (BDQ), таблетки, 100 мг

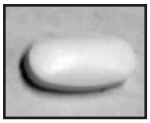
Деламанид (DLM), таблетки, 50 мг

Линезолид (LZD), таблетки, 600 мг

Левофлоксацин (LFX), таблетки, 250 мг, диспергируемые таблетки, 100 мг

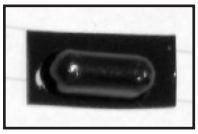


Этионамид (THA),
форма: таблетки
Дозировка: 250 мг или 125 мг, диспергируемые таблетки



Амоксициллин-клавулановая кислота
(AMX-CLV), форма: таблетки
Дозировка: 500 мг

Моксифлоксацин
(MFX), форма: таблетки
Дозировка: 400 мг или 100 мг, диспергируемые таблетки



Клофазимин
(CFZ), форма:
капсулы
Дозировка: 100
мг, 50 мг

Циклосерин (CS), форма: капсула
Дозировка: 250 мг или 125 мг, капсула

Амикацин, 500 мг, флаконы, внутримышечно

Парааминосалициловая кислота (ПАСК), форма: гранулы
Дозировка: 4 гр.

Приложение C: Форма для отслеживания контактов МЛУ ТБ среди детей

ЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ РЕБЕНКА	
Имя ребенка:	**Наименование клиники:**
Дата рождения ребенка:	**Телефон клиники:**
Номер карточки ребенка:	**Факс клиники:**
Адрес ребенка:	

ДАННЫЕ ИСТОЧНИКА ИНФЕКЦИИ:	
Имя источника инфекции:	**Дата забора диагностического образца:**
Кем приходится ребенку:	**Результат мазка мокроты:**
Результат ТЛЧ:	

	Устойчивость	Чувствительность	Не исследовалось
Изониазид			
Рифампицин			
Фторхинолоны			
Амикацин			
Этионамид			

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ			
Вес:	**Дата исследования на ВИЧ:**	**Дата пробы Манту:**	**Дата рентгена грудной клетки:**
Высота/длина:	**Результат исследования на ВИЧ:**	**Размер реакции Манту (мм):**	**Описание рентгена грудной клетки:**

Симптомы: □ Кашель > 2 недель □ Температура □ Потеря веса □ Утомляемость □ Ночное потоотделение □ Патология суставов/позвоночника	**Ведение:** □ Направление □ Профилактика □ Выписка/наблюдение

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ			
	Дата начала	**Доза**	**Количество таблеток**
Изониазид			
Левофлоксацин			
Этамбутол			
Другое:			

КАРТА ПРОВЕДЕНИЯ МОНИТОРИНГА			
Месяц	Вес	Рост	Клинический осмотр завершен
1			
2			
3			
4			
6			
9			
12			

Приложение D: Регламент забора диагностического материала

Получение желудочных смывов

Желудочные смывы используют у малолетних пациентов в случае невозможности получить самостоятельно выделенную мокроту или индуцировать при помощи гипертонического раствора. Поскольку при извлечении желудочных смывов не формируется аэрозольные частицы, во время этой процедуры низкий риск передачи инфекции. Следует соблюдать стандартные меры инфекционного контроля, для чего персоналу необходимо использовать респираторы (поскольку проведение процедуры может случайно вызвать кашель у пациента), защитные очки и нестерильные перчатки.

Процедура получения желудочных смывов адаптирована на основе руководства ВОЗ за 2006 год. Видео с инструкциями можно посмотреть на следующем сайте: https://www.youtube.com/watch?v=IWl_TY_LbZk&feature=youtu.be

Противопоказания

- Ребенок получал пищу в течение последних 4 часов;
- Пониженное число тромбоцитов или склонность к кровотечению.

Требуемый материал

- нестерильные перчатки;
- носовой желудочный зонд (10F);
- шприцы 5-30 куб. мм с переходником для присоединения к зонду;
- лакмусовая бумага;
- контейнеры для мокроты;
- лабораторные бланки;
- авторучка;
- стерильная вода или физиологический раствор;
- раствор бикарбоната натрия (8%);
- спирт/хлоргексидин.

Процедуры

- Положите ребенка на бок или на спину;
- Ассистент должен удерживать ребенка в нужном положении;
- Измерьте расстояние от носа до живота, примерно такая длина носового

желудочного зонда потребуется для попадания в полость желудка;
- Прикрепите шприц к зонду;
- Осторожно введите зонд через нос и проведите до желудка;
- Извлеките содержимое желудка (2 – 5 мл) с помощью шприца, присоединенного к зонду;
- Убедиться, что зонд находится в желудке, можно проверив кислотность извлеченного содержимого с помощью лакмусовой бумаги: голубая бумага должна изменить цвет на красный под воздействием кислого содержимого желудка. Проверку можно провести и путем вдувания 3-5 мл воздуха через шприц в желудок, прослушивая желудок с помощью стетоскопа;
- При отсутствии жидкого содержимого, введите 5 – 10 мл стерильной воды или физиологического раствора и проведите процедуру повторно. В случае неудачи повторите процедуру снова. Процедуру не следует повторять более трех раз;
- Извлеките содержимое желудка через зонд (в идеале, не менее 5 – 10 мл);
- Переместите полученный материал из шприца в стерильный контейнер;
- Добавьте равное количество раствора бикарбоната натрия в полученную пробу, чтобы нейтрализовать кислотность содержимого желудка и предотвратить гибель микобактерий туберкулеза.

После процедуры

- Протрите контейнер с образцом спиртом/хлоргексидином, чтобы избежать перекрестной инфекции и промаркируйте контейнер;
- Заполните лабораторный бланк;
- Как можно быстрее (в течение 4 часов) направьте образец, поместив ее в термоконтейнер, в лабораторию для исследования;
- Накормите ребенка в обычном порядке.

Индуцирование мокроты

Индуцирование мокроты является вспомогательной процедурой для получения образцов мокроты в ситуациях, когда пациенты с подозрением на туберкулез и подтвержденным диагнозом не могут самостоятельно выделить мокроту, и, имеется необходимость получения бактериологического результата с целью диагностики или последующего наблюдения.

Практические аспекты

- С целью получения материала эту процедуру можно повторять дважды за один день с интервалом между процедурами не менее 4 часов;
- В связи с риском бронхоспазма процедуру может проводить только

специально обученный персонал, предпочтительно медсестра;

- При индуцировании мокроты формируются аэрозольные частицы. Поэтому необходимо принять соответствующие меры инфекционного контроля. А именно:
  - Процедура должна проводиться в специально отведенном месте. Как минимум, это должна быть небольшое помещение с хорошей вентиляцией.
  - Медицинские работники должны носить респираторы, защитные очки, перчатки.

Требуемый материал

Общее

- Маска (респиратор) для лица, помогающего при заборе мокроты, и мед. работника (если такой присутствует);
- Защитные очки и нестерильные перчатки для лица, помогающего при заборе мокроты;
- Кислород (в режиме ожидания для применения в чрезвычайной ситуации);
- Пульсоксиметр;
- Лабораторные формы.

Подготовка перед проведением ингаляции через небулайзер

- Спейсер и маска;
- Дозирующий аэрозольный ингалятор с сальбутамолом.

Нейбулизация

- Маска, камера и трубка;
- Антибактериальный фильтр;
- Аэрозольный ингалятор (предпочтительнее ультразвукового типа);
- Стерильный раствор 3-6% соляного раствора, если возможно в холодном виде (вызывает больше раздражения).

Аспирация

Как правило, отсасывание слизи из верхних дыхательных путей требуется у детей младше 5 лет.

- Катетер для отсасывания (7 или 8F);
- Устройство для механического отсасывания и камера для слизи, или шприц на 50 мл, если указанного нет в наличии;
- Контейнер для мокроты;
- Стерильный раствор 0,9% хлорида натрия.

Меры инфекционного контроля

Обработка материалов

- После каждого пациента спейсеры необходимо стерилизовать (что предпочтительнее) или дезинфицировать в гексаниосе как минимум в течение 15 минут, затем их нужно промыть и повторно дезинфицировать в новой порции гексаниоса в течение 15 минут. Все должно быть тщательно промыто и вытерто насухо;
- Все маски, трубки, катетеры для отсасывания, шприцы необходимо дезинфицировать в 2% растворе хлора, а затем утилизировать;
- Для защиты небулайзера, баллона с кислородом (если такой используется), и для любого устройства для аспирации (если такое используется), должны применяться антибактериальные фильтры, которые заменяют после каждого пациента.

Обработка помещения

После проведения процедуры необходимо открыть окна или включить вытяжку и покинуть помещение как минимум на 30 минут, чтобы проветрить помещение должным образом. Все, кто заходит в это помещение во время проветривания, должны носить маску.

Противопоказания

- Пациенты, которые принимали пищу в течение последних двух часов;
- Тяжелое нарушение дыхания;
- Оксигенация крови не менее 92%;
- Кровотечение - пониженное число тромбоцитов, кровотечение из носа, прочие виды кровотечения;
- Нарушения сознания;
- Тяжелая астма или хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе.

Процедуры

Перед проведением ингаляции

- Объясните суть процедуры пациенту и сопровождающему взрослому;
- Посадите пациента;
- Попросите прополоскать рот водой детей старшего возраста;
- Используйте пульсоксиметр, чтобы оценить изначальный уровень оксигенации;
- Выполните две ингаляции сальбутамолом с интервалом в 10 секунд. Используйте клапанную камеру для всех детей. Подождите 5 минут перед тем, как начать ингаляцию с помощью небулайзера;
- Подготовьте контейнер для мокроты.

Нейбулизация

- Добавьте в небулайзер 5 мл 3-6% гипертонического раствора;
- Наденьте респиратор N95 и FFP2, и дайте такой же респиратор сопровождающему взрослому;
- Наденьте пациенту маску небулайзера;
- Пациент вдыхает гипертонический раствор;
- Прекратите процедуру и соберите диагностический материал, как только у больного начнется продуктивный кашель. При заборе мокроты у детей младшего возраста нужно быть очень внимательным, чтобы выполнить отсасывание в правильный момент до того, как ребенок проглотит мокроту. Если во время процедуры не удастся получить мокроту, продолжайте ингаляцию, пока емкость не опустеет (но не дольше 15 минут), затем попытайтесь собрать диагностический материал.

Нужно следить, чтобы у пациента не развилась дыхательная недостаточность, и процедуру нужно незамедлительно прекратить, если разовьется сильный кашель или хрипы.

Назофарингеальное отсасывание (как правило, требуется детям младше 5 лет)

- Похлопайте по грудной клетке от 1 до 2 минут;
- Положите ребенка на бок на плоскую поверхность, развернув лицом от работника, проводящего процедуру;
- Используйте механический отсос и экстрактор слизи, если таковые имеются. Если нет:
  - Присоединение катетер для отсасывания к шприцу на 50 мл. Смажьте наконечник катетера;
  - Отмерьте расстояние от кончика носа до козелка уха;
    Вставьте катетер для отсасывания на полученную длину;
  - При постановке и извлечении трубки, оттяните поршень шприца для отсасывания;
  - По мере наполнения шприца воздухом и слизью, отсоедините его от катетера и выпустите воздух (при этом шприц нужно держать вертикально наконечником вверх), так чтобы слизь оставалась в шприце;
  - Для забора мокроты наберите в шприц 2 мл 0,9% солевого раствора, а затем вылейте содержимое в контейнер для забора образца.

Обратите внимание, что иногда мокроту можно получить повторно только через 24 часа. Поэтому, если не получилось собрать хороший образец мокроты, детям старшего возраста можно выдать контейнер для сбора мокроты на дом.

После окончания процедуры всех пациентов следует наблюдать в течение 15 минут, чтобы убедиться, что у них не развивается дыхательная

недостаточность. После процедуры повторно проверьте уровень оксигенации. Дайте кислород, если уровень насыщения упал ниже 90%.

Возможные побочные реакции

Во всех случаях, попытайтесь получить образец, только если общее состояние пациента позволяет это сделать. Не повторяйте процедуру в случае возникновения серьезных побочных реакций.

- Приступы кашля (~40%).

  В случае тяжелого кашля остановите процедуру и дайте ребенку сальбутамол. Кислород должен быть в наличии для применения в тяжелых случаях.

- Носовое кровотечение (~8%).

  Остановите процедуру и примените постоянное давление в средней части носа, пока кровотечение не остановится. Обратите внимание, что зачастую кровь попадает в образцы при назофарингеальном отсасывании; само по себе это не является побочной реакцией.

- Хрипы (<1%).

  Внимательно наблюдайте за ребенком. Остановите процедуры, если хрипы усиливаются. В случае сильных хрипов, дайте сальбутамол и кислород.

- Рвота (<1%).

  Остановите процедуру и внимательно наблюдайте за ребенком, пока рвота не прекратиться.

Протокол предоставил Майкл Рич

The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis
c/o the Department of Global Health and Social Medicine
Harvard Medical School
641 Huntington Avenue
Boston, MA 02115
USA
www.sentinel-project.org