

РУКОВОДСТВО: ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У ДЕТЕЙ.



Фото: Джастин Идэ



Второе издание: Март 2015 г.

Данное пособие было разработано и составлено в рамках Проекта по контролю за распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии (<http://sentinel-project.org/>).

Библиографическая ссылка: Краткое руководство. Лечение туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью у детей. Бостон, США: Проект по контролю за распространением туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии; Март 2015 г., второе издание.

РУКОВОДСТВО: ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У ДЕТЕЙ.

Второе издание: Март 2015 г.



© 2015, Проект по контролю за распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии

Проект по контролю за распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии объединяет множество исследовательских центров, попечителей больных детей и правозащитников, и направлен на разработку и внедрение научно-обоснованной медицинской практики, призванной предотвратить смертность среди детей в результате данного излечимого заболевания. Мы являемся образовательной организацией, деятельность которой направлена на сбор и распространение знаний и информации, которые помогают быстро оказывать помощь тем, кто в ней нуждается.

В основе второго издания этого пособия лежит «Краткое руководство. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей», Первое издание, ноябрь 2012 г., составлено в рамках Проекта по контролю за распространением туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии.

ВЫРАЖАЕМ БЛАГОДАРНОСТЬ

Главной редакционной коллегии в составе: Jennifer Furin, James Seddon и Carlos Perez-Velez.

Другим лицам, внесшим свой вклад в составление данного пособия: Tonya Arscott-Mills, Mercedes Becerra, Karen Day, Peter Drobac, Marianne Gale, Anthony Garcia-Prats, Chelsie GawneMark, Elizabeth Haraus, Anneke Hesselring, J. Keith Joseph, Ben Marais, Sharon Nachmann, Michael Rich, H. Simon Schaaf, Soumya Swaminathan, Jeffrey Starke, Arielle Tolman, Askar Yedilbayev и Courtney Yuen.

Авторам редакторских комментариев: Agnes Gebhard, Maria Insua, Ieva Leimane и Kwonjune Seung.

Авторы данного пособия также выражают благодарность бесконечному числу людей, которые вложили свой труд, знания и щедрую финансовую помощь для подготовки первого и второго издания руководства. В первую и главную очередь все наши мысли направлены на детей и их семьи, которые изо дня в день сражаются с этой болезнью. Их смелость вдохновляет нас на то, чтобы полностью искоренить детскую смертность в результате заболевания туберкулезом. Мы благодарны Проекту по контролю за распространением туберкулеза, за его ведущую роль в воплощении нашей работы в жизнь. Мы благодарим Программу партнерства «Остановите туберкулез» за ее финансовую и моральную поддержку, и отдельно Lucica Ditiu, которая заставила нас поверить, что возможно искоренить смертность от туберкулеза среди детей. И наконец, мы благодарим всех людей всего мира, которые осуществляют уход за больными детьми. Желаем всем, чтобы наступил тот день, когда у детей всего мира появится надежда на счастливую и здоровую жизнь.

В рамках взаимоотношений между Проектом по контролю за распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии (далее - «Проект по контролю») и вами, «Проект по контролю» и его лицензиары сохраняют все права, право на название и финансовую прибыль от издания «Краткое руководство. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей», включая все права интеллектуальной собственности. Вы имеете право копировать «Краткое руководство» или отдельные его части при условии, что (i) вы своевременно уведомите об этом «Проект по контролю» по электронной почте (sentinel_project@hms.harvard.edu) и (ii) 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 «Краткого руководства».

Использование «Краткого руководства» означает, что вы принимаете следующие условия: (i) авторы и спонсоры не гарантируют полноту и точность содержащейся в нем информации, (ii) «Краткое руководство» не представляет и не содержит полные данные, которые могут вам понадобиться, (iii) отдельные части «Краткого руководства» могут содержать устаревшую информацию, которая утратила свою силу в результате изменения действующего законодательства, норм и правил, а также в результате возникновения условий, оказывающих воздействие в целом на некоммерческие организации по здравоохранению, и (iv) авторы и спонсоры не обязаны обновлять информацию, содержащуюся в «Кратком руководстве», а в случае ее обновления, издавать обновленные версии «Краткого руководства».

Во всех установленных законом случаях ни один из авторов и спонсоров проекта ни при каких обстоятельствах и ни при каких-либо иных договорных отношениях, деликтах, теории права или других обстоятельствах не несет юридической ответственности за любые прямые, не прямые, намеренные, непредвиденные, случайные, косвенные или штрафные убытки или другой ущерб, возникший в результате или имеющий отношение к использованию или применению идей, инструкций, процедур или способов, описанных в приведенном здесь руководстве.

Пользуясь данным руководством, вы соглашаетесь и принимаете условия вышеприведенной статьи.

СОДЕРЖАНИЕ

Выражаем благодарность	5
Вступление	8
Раздел 1: Диагностика МЛУ-ТБ у детей	10
Диагностика и первичное лечение ребенка, с подозрением на МЛУ-ТБ	10
Алгоритм диагностики МЛУ-ТБ у детей	11
Клинические случаи: Подозрение на МЛУ-ТБ у ребенка	12
Работа с образцами, взятыми для диагностики	14
Типы образцов	16
Алгоритм обследования детей с признаками МЛУ-ТБ	19
Клинический случай: Пациент	20
Раздел 2: Составление режима лечения	21
Принципы планирования курса лечения: Педиатрические особенности	21
Клинические случаи: Составление режима лечения	22
Дозировка противотуберкулезных препаратов второго ряда при перикардите	25
Дозировка препаратов для детей по их массе	27
Раздел 3: Мониторинг	31
Предлагаемый график мониторинга	31
Диагностика и лечение побочных реакций	32
Сопутствующие заболевания	34
Алгоритм ведения детей, получающим лечение по поводу МЛУ-ТБ и ВИЧ	35
Приверженность к лечению	36
Клинические случаи: Приверженность к лечению	38
Мониторинг питания для детей с МЛУ-ТБ	40
Практические рекомендации по питанию для детей и семей с МЛУ-ТБ	41
Особые группы населения: новорожденные и подростки	42
Раздел 4: Инфекционный контроль	44
Инфекционный контроль на уровне медицинских учреждений	44
Наглядный пример: Инфекционный контроль	45
Инфекционный контроль в условиях общины	45
Клинический случай: Инфекционный контроль	46
Использованная литература (выборочная)	47
Приложение А: Образец формы приема	49
Приложение В: Препараты, используемые для лечения МЛУ-ТБ	54
Приложение С: Форма ведения детей из контакта с больным МЛУ-ТБ	56
Приложение D: Протоколы забора проб	58
Аспирация желудочного содержимого	58
Индукцирование мокроты	59



Фото любезно предоставлено Дженифер Фурин

ВСТУПЛЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой все возрастающий глобальный кризис в системе мирового здравоохранения. МЛУ-ТБ характеризуется, как острый туберкулез с лабораторной устойчивостью как минимум к изониазиду и рифампину. Сегодня в мире количество инфицированных людей и людей, страдающих от различных форм туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью, оценивается на уровне свыше пяти миллионов человек (Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.). Значительную часть таких больных составляют дети, которые в отличие от взрослых не имеют такого же доступа к средствам диагностики и лечению. Недавний мета-анализ среди больных МЛУ-ТБ детей показал, что в более чем в 80% случаев лечение дало положительный результат, и педиатрические пациенты хорошо перенесли лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда (Ettehad, D. et al., 2012). Тем не

менее, в этот анализ был включен всего лишь 351 ребенок, что говорит о том, что диагностика и лечение МЛУ-ТБ доступны лишь небольшому количеству детей. Чтобы заполнить этот пробел, требуется незамедлительная помощь. Опыт лечения детей больных ВИЧ показывает, что дети с МЛУ-ТБ могут получить равноценную помощь только при систематическом развитии средств диагностики и лечения, а также при широком распространении в педиатрии противотуберкулезных препаратов второго ряда. Данный справочник предназначен для помощи практикующим врачам, которые работают с детьми больными МЛУ-ТБ и детьми, находящимися в группе риска инфицирования этой болезнью. По примеру организации «Врачи без границ» (ВБГ), которая опубликовала работу «Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Что для этого необходимо», данный справочник фокусирует внимание на вопросах, связанных с клинической и программной практикой и не предлагает таких фундаментальных материалов по лечению МЛУ-ТБ, которые можно найти во множестве других пособий (ВБГ, 2011). Данное краткое руководство следует рассматривать, как дополнение к уже существующим рекомендациям.

В целом, подобные пособия должны составляться на основании научно-обоснованных медицинских исследований. К сожалению, на сегодняшний день существует очень мало эмпирических исследований по вопросам МЛУ-ТБ у детей. И в то же самое время в большинстве стран мира к врачам обращаются дети с риском инфицирования МЛУ-ТБ и дети, уже заболевшие МЛУ-ТБ и нуждающиеся в срочном лечении. Данное пособие было разработано группой специалистов, которые последние два года совместно занимались лечением больных МЛУ-ТБ детей по всему миру. Мы надеемся, что оно окажет воздействие на увеличение числа детей, получающих лечение от МЛУ-ТБ. В пособии содержится много примеров, которые показывают, как данные рекомендации можно применить на практике.

Деятельность по лечению детей с МЛУ-ТБ по возможности следует координировать с Национальными программами по контролю за распространением туберкулеза (НПКТ). Это дает много преимуществ: осуществляется контекстный подход, проводится интеграция с другими инициативами в области здравоохранения и укрепляется общая система здравоохранения. Если эта деятельность осуществляется не под эгидой НПКТ, то все усилия следует направить на составление стандартизированных отчетов о результатах лечения и при любой возможности вступить во взаимодействие с НПКТ.

И наконец, мы осознаем, что термин «дети» включает в себя широкий круг лиц самых разных возрастов и с самыми разными потребностями. Двухлетний ребенок требует к себе подхода, который отличается от подхода к 12-летнему ребенку, и поэтому методы их лечения нельзя унифицировать раз и навсегда. В целом, детей старше 12 лет можно лечить, как взрослых, хотя при этом следует учитывать специфическое эмоциональное состояние подростков и их опекающих их взрослых. В основном мы концентрируем наше внимание на маленьких детях, которые относятся к самой проблемной категории, и надеемся составить сборник практических случаев, который будет полезен как при разработке программ лечения, так и в работе организаций, оказывающих помощь детям с МЛУ-ТБ. Мы верим, что этот наш первый шаг будет получать дальнейшее развитие по мере того, как в последующие годы мир будет накапливать все больше знания и опыта по борьбе с МЛУ-ТБ среди этих забытых и брошенных людей.

РАЗДЕЛ 1: ДИАГНОСТИКА МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ

Диагностику туберкулеза у детей можно проводить на основании данных клинико-рентгенологических исследований, даже в тех случаях, когда провести бактериологический анализ не представляется возможным. К тому же, у большинства детей старше 8 лет можно провести бактериологическое исследование мокроты и произвести тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Учитывая, что у детей как правило, отсутствует бактериовыделение и присутствуют внелегочные формы туберкулеза, а также учитывая, что у маленьких детей сложно получить мокроту, проведение бактериологического анализа и ТЛЧ может быть затруднено или не представляться возможным. Поэтому, специалистам необходимо быть высоко настороженными и готовыми назначить эмпирическое лечение МЛУ-ТБ. К лечению детей из контактов с МЛУ-ТБ необходимо подходить комплексно. В данном разделе обсуждаются следующие вопросы:

- Диагностика педиатрического МЛУ-ТБ
- Диагностические образцы, подготовка и проведение исследований
- Лечение детей из контактов

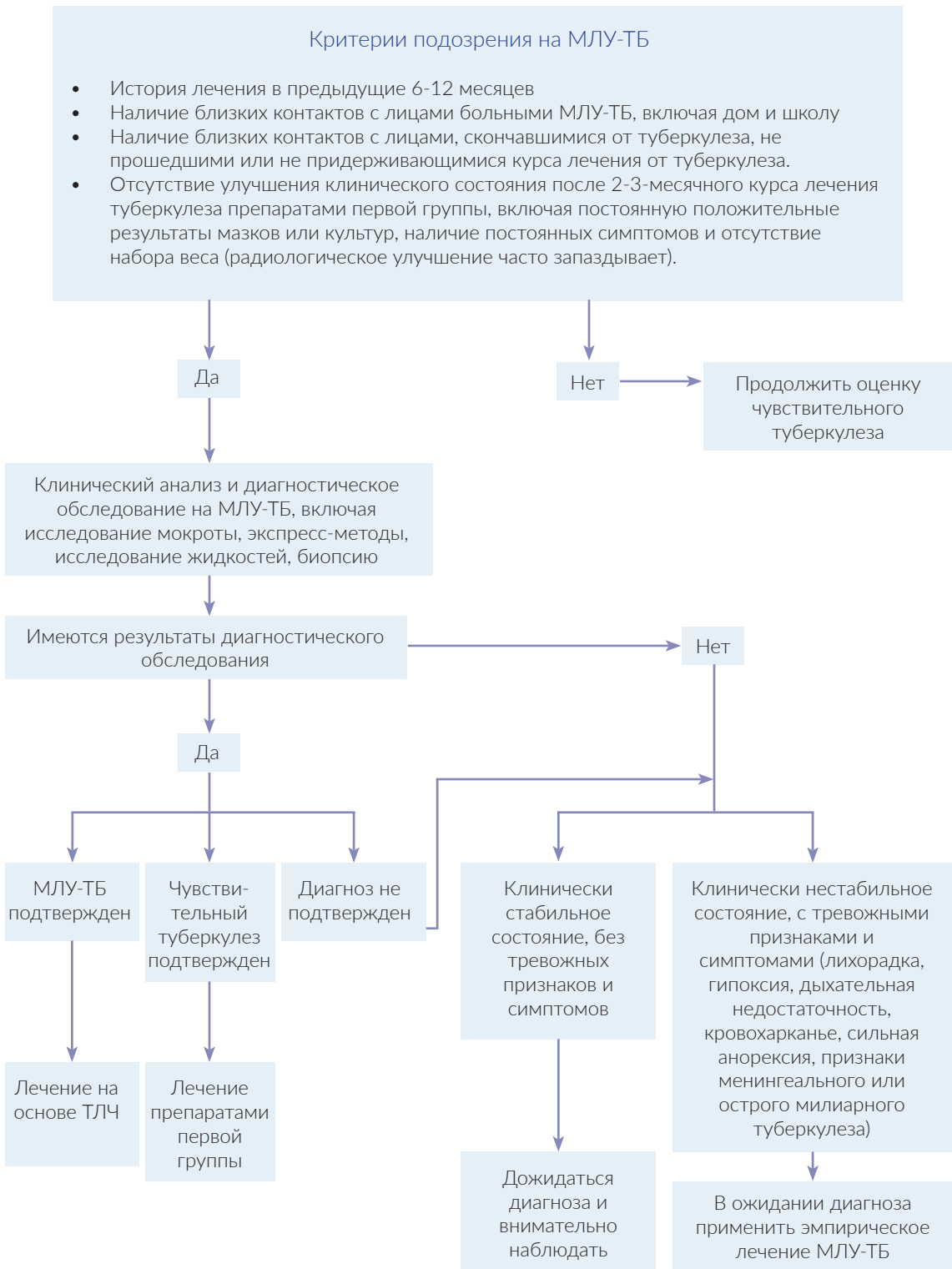
Диагностика и первичное лечение ребенка, с подозрением на МЛУ-ТБ

Туберкулез должен быть включен в список дифференциальной диагностики любого ребенка с неухаживающим кашлем, высокой температурой, потерей веса или с такими явными признаками, указывающими на наличие туберкулеза, как лимфаденит, деформация позвоночника, асцит и эффузия суставов.

Сокращения препаратов, использованные в данном справочнике

INH	изониазид	ТНА	этионамид
RIF	рифампицин	РТО	протионамид
EMB	этамбутол	LVX	левофлоксацин
PZA	пиразинамид	МФХ	моксифлоксацин
SM	стрептомицин	ОФХ	офлоксацин
CM	капреомицин	CS	циклосерин
KM	канамицин	TZD	теризидон
AMK	амикацин	PAS	парааминосалициловая кислота

Алгоритм диагностики МЛУ-ТБ у детей



Диагностика МЛУ-ТБ у детей является сложной задачей и требует повышенной настороженности. Алгоритм, приведенный на следующей странице, предлагает стратегию диагностики, которая поможет определить факторы риска возникновения МЛУ-ТБ у детей, у которых подозревается или подтверждено наличие туберкулеза.

Клинические случаи: Подозрение на МЛУ-ТБ у ребенка

Колумбия

Антонио, 7-летний мальчик, который поступил в клинику с высокой температурой, сохранявшейся на протяжении 3 недель, кашлем и опухшим правым коленом. Его отец отметил, что мальчик в школе постоянно был «сонным» и не хотел больше играть с друзьями в футбол. На вопрос о том, как он себя чувствует, Антонио сказал: «Болит нога», но других жалоб не было. Его отец также сообщил, что мать Антонио умерла месяц назад. «Говорят, что от туберкулеза, но я не знаю. Она каждый день принимала препараты от туберкулеза, и за ней присматривала медсестра». Других случаев туберкулеза выявлено не было, и до этого Антонио был здоровым, растущим ребенком, которому были сделаны все рекомендованные прививки.

При осмотре Антонио имеет бледные кожные покровы, апатичный вид. Температура тела 39,6°C, вес всего 16 кг, что ниже его 5-го перцентиля. Кривая его роста упала на 15% по сравнению с предыдущим периодом. Выявлена шейная лимфаденопатия, при аускультации слышны хрипы в районе верхней доли правого легкого, при осмотре правого колена выявлена обширная отечность.

Учитывая, что его мать скончалась от туберкулеза при лечении препаратами первой группы, вы подозреваете у мальчика туберкулез и опасаетесь наличия МЛУ-ТБ. Антонио клинически стабилен, без явных признаков заболевания, указывающих на необходимость начала лечения МЛУ-ТБ. Были взяты образцы мокроты для проведения микроскопического и культурального исследований, дополнительно в лабораторию был отправлен экссудат из коленного сустава. Вы делаете запрос в Национальную лабораторию на проведение генотипного экспресс-теста (GeneXpert®). Рентгенограмма органов грудной полости указывает на наличие инфильтрата в верхней доле правого легкого. Когда отец снова приносит его в клинику с температурой 40,5°C и затрудненным дыханием, результат всех анализов - отрицательный. Учитывая его клиническую нестабильность и факторы риска заболевания МЛУ-ТБ, в виду отсутствия данных бактериологического подтверждения, вы назначаете эмпирический курс лечения МЛУ-ТБ. Диагноз МЛУ-ТБ так и не подтвердился.

Кения

Шамба - 7-летний мальчик, которого в клинику привела его мама после того, как заметила «комочки» на шее и, что ребенок «постоянно кашляет». Шамба говорит, что «постоянно чувствует усталость и потеет». Он начинает плакать и говорит, что скучает за папой, который умер в прошлом году. При дальнейших расспросах мать

Шамбы шепотом сообщает, что ее муж в прошлом году скончался от туберкулеза, несмотря на то, что принимал все назначенные препараты.

При обследовании выявлено, что Шамба находится в истощенном состоянии. У него обнаружен жар (39°C) и тахикардия (137 ударов в минуту). При обследовании в шейной области определяются увеличенные лимфатические узлы, холодные на ощупь, округлой формы и твердой консистенции. При аускультации сердца выявлен систолический шум на 2/6. При осмотре обнаружена ригидность стенки грудной клетки и неполное расправление справа сверху. При перкуссии правой половины грудной клетки определяется глухой звук, при аускультации дыхание снижено.

Шамба находится в критическом состоянии, ему проводится торакоцентез, в ходе которого удаляется 600 мл бледно-желтой жидкости. У него удается взять пробу мокроты, которая направляется для проведения микроскопического исследования, посева и экспресс-теста на лекарственную чувствительность. В виду тяжелого состояния и учитывая, что отец мальчика скончался от туберкулеза в процессе лечения, Шамбе назначается лечение по поводу МЛУ-ТБ. Через два дня результаты экспресс-теста на лекарственную чувствительность указывают на устойчивость к RIF, а результаты посева мокроты показывают устойчивость к INH, RIF, EMB и SM. Так как лечение было начато незамедлительно, Шамба полностью выздоровел и стал активным 9-летним ребенком (после 2 лет лечения, когда ему было 7 лет), лучшим в своем классе.

Казахстан

Айжан, 11-летняя девочка, которую привезли в клинику с высокой температурой, потерей веса, кашлем и кровохарканьем. Айжан четвертый месяц проходит курс лечения под непосредственным наблюдением от туберкулеза в фазе продолжения схемой с изониазидом и рифампицином в рамках Национальной программы борьбы с туберкулезом.

Первый диагноз был поставлен Айжан четыре месяца назад, когда при обращении в клинику, результаты мазка мокроты показали наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ). Ей были назначены изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол ежедневно в туберкулезном диспансере по месту жительства. Пропуска доз приемов препаратов не было. В первый месяц лечения результаты мазка мокроты были отрицательными, а после того, как исчез кашель и высокая температура, девочка сказала, что стала лучше себя чувствовать. Но на второй месяц лечения кашель вновь возобновился, и у нее развилось сильное ночное потовыделение. Результат микроскопии мазка мокроты на втором месяце был отрицательным, и после второго месяца ей назначили изониазид и рифампицин. Симптомы ухудшились, ежедневно стала повышаться температура тела. Результаты микроскопии мазка мокроты, взятого в клинике на третьем месяце, показал «незначительное наличие КУБ», которое ее лечащие врачи посчитали «загрязнением», после того как повторный мазок был получен с отрицательным результатом. Прием изониазида и рифампицина было продолжен. Уровень приверженности к лечению был высокий.

Теперь ее привезли в больницу после того, как она выкашляла «две чашки» крови. Также больная отмечает потерю веса на 6 кг, ежедневное повышение температуры

тела, сильный кашель и одышку. При осмотре у пациентки болезненный и изможденный вид, отмечается тахикардия, в легких отмечается диффузная крепитация и хрипы по всем полям. Получена мокрота с примесью крови, однако микроскопию мазка провести удалось. Результат показал наличие КУБ. В ходе повторного опроса Айжан и ее мать отрицали контакт с другими больными туберкулезом, делая особый акцент на том, что они не вступали в контакт с больными МЛУ-ТБ или пациентами из групп риска. Экспресс-тест на ВИЧ был отрицательным.

У Айжан имеется высокая степень риска заболевания МЛУ-ТБ, так как у нее не наблюдается эффекта от проводимой терапии препаратами первого ряда под непосредственным наблюдением. Мокрота отправлена для проведения культурального исследования и ТЛЧ. В это же время ей назначен курс лечения, включающий в себя КМ, LVX, ТНА, CS, PAS, EMB и PZA. После двух недель пребывания в стационаре девочка была выписана для продолжения лечения по месту жительства. В диспансере по месту жительства больная ежедневно получала инъекционный препарат и остальные препараты под непосредственным наблюдением. Ее состояние улучшилось, и через два месяца мазок показал отрицательный результат. Получен результат ТЛЧ с устойчивостью к INH, RIF, EMB и SM. Был продолжен курс лечения КМ, LVX, ТНА, CS, PAS и PZA под непосредственным наблюдением и мониторингом побочных реакций.

Ключевые моменты

- Высокий уровень клинической настороженности при своевременном диагностировании МЛУ-ТБ у детей.
- Оценка факторов риска на основании данных о предыдущих курсах лечения, фактов развития неблагоприятного исхода при лечении препаратов первого ряда, информации о контактах с больными МЛУ-ТБ, контактах с больными, которые скончались от туберкулеза в процессе лечения или лечение которых не было успешным.
- При отсутствии данных бактериологического подтверждения, в основе эмпирического курса лечения должен лежать тест на лекарственную чувствительность пациента или результаты ТЛЧ, полученные при анализе образцов, взятых у ребенка (при возможности).
- Для обеспечения хороших результатов крайне важно как можно раньше назначить курс лечения.

Работа с образцами, взятыми для диагностики

Для диагностики МЛУ-ТБ у ребенка можно взять множество образцов для проведения различных анализов. Среди них: микроскопия мазка, культуральное исследование на жидких средах (MGIT), культуральное исследование на твердых средах, биопсия или экспресс-тест с помощью GeneXpert® или line-probe assay

GenoType® MTBDRplus. Необходимо рассматривать возможность проведения всех возможных видов исследований. Проведение нескольких исследований одной или нескольких проб из широкого выбора образцов значительно увеличивает шансы на правильной постановки диагноза. Ниже описаны принципы забора образцов и работы с ними. Форма для заполнения для заборе образцов приведена в Приложении А.

Меры санитарно-эпидемического контроля

Любой ребенок с легочной формой туберкулеза при кашле может являться распространителем инфекции. Поскольку некоторые процедуры неизменно индуцируют кашель, при их проведении необходимо предпринимать дополнительные меры предосторожности по защите дыхательных путей - проводить сбор мокроты на открытом воздухе или в хорошо вентилируемом помещении. По возможности сбор мокроты всегда следует производить вне помещения. При проведении индуцировании мокроты медицинский работник, проводящий данную процедуру, должен использовать респиратор N95, а все оборудование перед повторным использованием должно быть хорошо простерилизовано.

Общие правила отбора образцов

Правильный отбор образцов для микробиологических исследований (особенно культур) - это самый важный этап в процессе выявления *Mycobacterium tuberculosis*. Неправильно собранный образец может привести к ошибочному результату, как не обнаружение *M. tuberculosis* и/или к загрязнению другими микроорганизмами, включая нетуберкулезные микробактерии. Для правильного сбора образцов мокроты необходимо:

- Избегать попадания в образец соседствующих выделений и тканей.
- Проводить сбор мокроты в оптимальное время (например, желудочная аспирация проводится натощак ранним утром, перед началом активного дня, индуцированный сбор мокроты проводится через 2-4 часа после еды, а мокрота после откашливания - ранним утром).
- Всегда стараться отобрать оптимальный объем образца, который колеблется в зависимости от ее типа. Существуют минимальные рекомендованные объемы, в то время как большие объемы (на единицу), как правило, дают лучшие результаты бактериологического анализа.
- Использовать соответствующее оборудование для сбора мокроты (например, стерильные контейнеры с вакуумными уплотнителями). Если образцы (напр. мокроты) требуют обработки в центрифуге, то, по возможности, их следует собирать непосредственно в центрифужную пробирку объемом 50 мл, чтобы потом не было необходимости переносить их из одного контейнера в другой.
- Использовать соответствующие среды для транспортировки. Избегать попадания солевых растворов и других жидкостей, которые могут содержать антимикобактериальные консерванты, не помещать образцы биопсии в формальдегид, а при осуществлении процедуры желудочной аспирации проводить нейтрализацию желудочного сока.

Типы образцов

Образец	Краткое описание процедуры отбора образцов	Рекомендованная возрастная группа	Рекомендованный минимальный объем для анализа*	Оптимальное время отбора	Комментарии / советы
Спонтанная мокрота	Мокрота, взятая при откашливании без предварительного распыления физиологического раствора	>7 лет	3 мл	Рано утром	Если ребенок не может произвести мокроту в достаточном количестве, необходимо провести индукцирование мокроты.
Стимулированный отбор мокроты / ларингофарингическая аспирация	Откашливание мокроты с предварительным распылением гипертонического раствора	Любой возраст	3 мл	Рано утром	Если ребенок не в состоянии произвести отхаркивание, необходимо провести ларингофарингическую аспирацию.
Гастральная (желудочная) аспирация (ГА)	Назогастральная аспирация желудочного сока, в котором содержится проглоченная мокрота	<7 лет	5 мл	Рано утром, пока ребенок не встал с постели	При пробуждении, в сидячем и стоячем положении начинается перистальтика, желудок постепенно опорожняется, уменьшаясь в объеме.
Промывание желудка (ПЖ)	Назогастральная аспирация желудочного сока, в котором содержится проглоченная мокрота	<7 лет	10 мл	Рано утром	Рекомендуется только в тех случаях, когда при гастральной аспирации невозможно получить 3 мл образца
Нитевой тест	Эзофагогастро-дуоденальная нейлоновая нить, впитывающая проглоченную мокроту	>4 лет	Н.д.	Неизвестно, более важным фактором является продолжительность самой процедуры	В тех случаях, когда невозможно произвести отбор образцов хорошего качества и в нужном количестве.

*Данные значения являются минимально рекомендованными. Большие объемы позволяют получить более точные данные при бактериологическом анализе.

Образец	Краткое описание процедуры отбора образцов	Рекомендованная возрастная группа	Рекомендованный минимальный объем для анализа*	Оптимальное время отбора	Комментарии / советы
Назофарингальная аспирация	Назофарингальный отсос из носоглотки для отбора секрета верхних дыхательных путей, но при стимулировании кашельного рефлекса возможен отбор секрета и из нижних дыхательных путей	≤5 лет	2 мл	Неизвестно, но скорее всего утром можно отобрать наибольший объем	Бактериологический выход при назофарингальной аспирации обычно такой же или меньше, чем выход при стимулированном отборе мокроты или при ГА/ПЖ.
Кал	Произвольный отбор образцов кала без примесей мочи или загрязнений от туалета	Любой возраст	1 столовая ложка (5 г)	Любое время	Бактериологический выход при отборе образцов кала пока что был меньшим, чем выход при отборе образцов мокроты и при ГА/ПЖ.
Бронхоальвеолярное промывание (БАП)	Бронхоскопия	Любой возраст	3 мл	Любое время	Бактериологический выход при БАП, не превышает выход при стандартном стимулированном отборе мокроты или при ГА/ПЖ.
Спинно-мозговая жидкость	Люмбальная пункция	Любой возраст	2 мл	Любое время	Передайте на анализ культуры 3-ю и 4-ю пробирки, чтобы снизить риск загрязнения образца кожной флорой.
Серозная жидкость и ткани**	Аспирация серозной жидкости вслед за биопсией серозной ткани	Любой возраст	1 мл	Любое время	Бактериологический выход при отборе образца серозной ткани значительно выше, чем при отборе жидкости. Биохимические маркеры полезны во всех жидкостях.

**Серозные жидкости включают в себя плевральную, перикардальную, перитональную и синовиальную жидкости.

Образец	Краткое описание процедуры отбора образцов	Рекомендованная возрастная группа	Рекомендованный минимальный объем для анализа*	Оптимальное время отбора	Комментарии / советы
Моча	Чистая моча, полученная в середине процесса мочеиспускания	Любой возраст	2 мл	При первом утреннем мочеиспускании	Бактериологический выход низкий, за исключением случаев туберкулеза мочеиспускательного канала. У пациентов больных ВИЧ с серьезным поражением иммунной системы выявление антигена липоарабинозида происходит с высокой чувствительностью.
Кровь	Флеботомия	Любой возраст	5 мл	Любое время	Бактериологический выход очень низкий. Использовать для пациентов, тяжело больных ВИЧ.
Тонкоигольный пунктат	Тонкоигольный пунктат и/или биопсия, в зависимости от типа ткани и клинической картины	Любой возраст	В зависимости от типа	Любое время	Также является полезным, т.к. при этом можно диагностировать гистопатологические признаки, присущие туберкулезу.

- Сбор образцов мокроты проводить до проведения противотуберкулезной терапии.
- Все образцы правильно маркировать (полное имя, точный тип источника образца, дата и время отбора). Проверить, чтобы ярлык был укреплен на контейнере, а не на крышке.
- Свести до минимума время транспортировки.
- В промежутке между отбором образца и его доставкой в лабораторию поддерживать соответствующий микроклимат (идеальная температура 5-15°C).
- При задержке с транспортировкой поместить образец в холодильник (идеальная температура 1-5°C); заморозить образцы для молекулярного анализа (PCR).
- Упаковать каждый образец отдельно в герметичную сумку для транспортировки.

Стандартные операционные протоколы по некоторым образцам приведены в Приложении D.

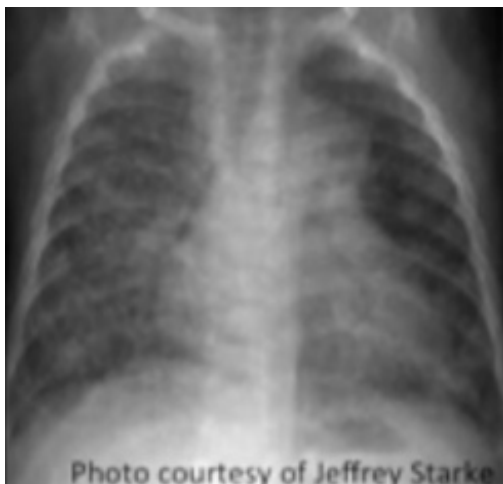
Клинический случай: Пациент

Южно-Африканская Республика

Лелету, 2-годовалая девочка, которую привезли для обследования в клинику, поскольку она находилась в контакте с больным МЛУ-ТБ. Больной МЛУ-ТБ - ее дядя, который живет в том же доме, но спит в отдельной комнате. На протяжении нескольких месяцев у больного наблюдался кашель несмотря на проводимую лечение в течение 5 месяцев препаратами первого ряда, прежде чем у него был диагностирован МЛУ-ТБ. Большую часть времени Лелету находится на попечении дяди, так как ее родители днем работают. Ко времени обращения он в течение двух месяцев проходил курс лечения от МЛУ-ТБ и чувствует себя намного лучше. Он ежедневно посещает клинику, где ему делаются уколы. Мама Лелету мало знает о туберкулезе своего родственника, поэтому вы обращаетесь в лабораторию для того, чтобы получить результаты его анализов. Из них видно, что анализ микроскопии мазка дал положительный результат (3+), и его туберкулез является устойчивым к INH и RIF, но восприимчивым к OFX, АМК и ТНА.

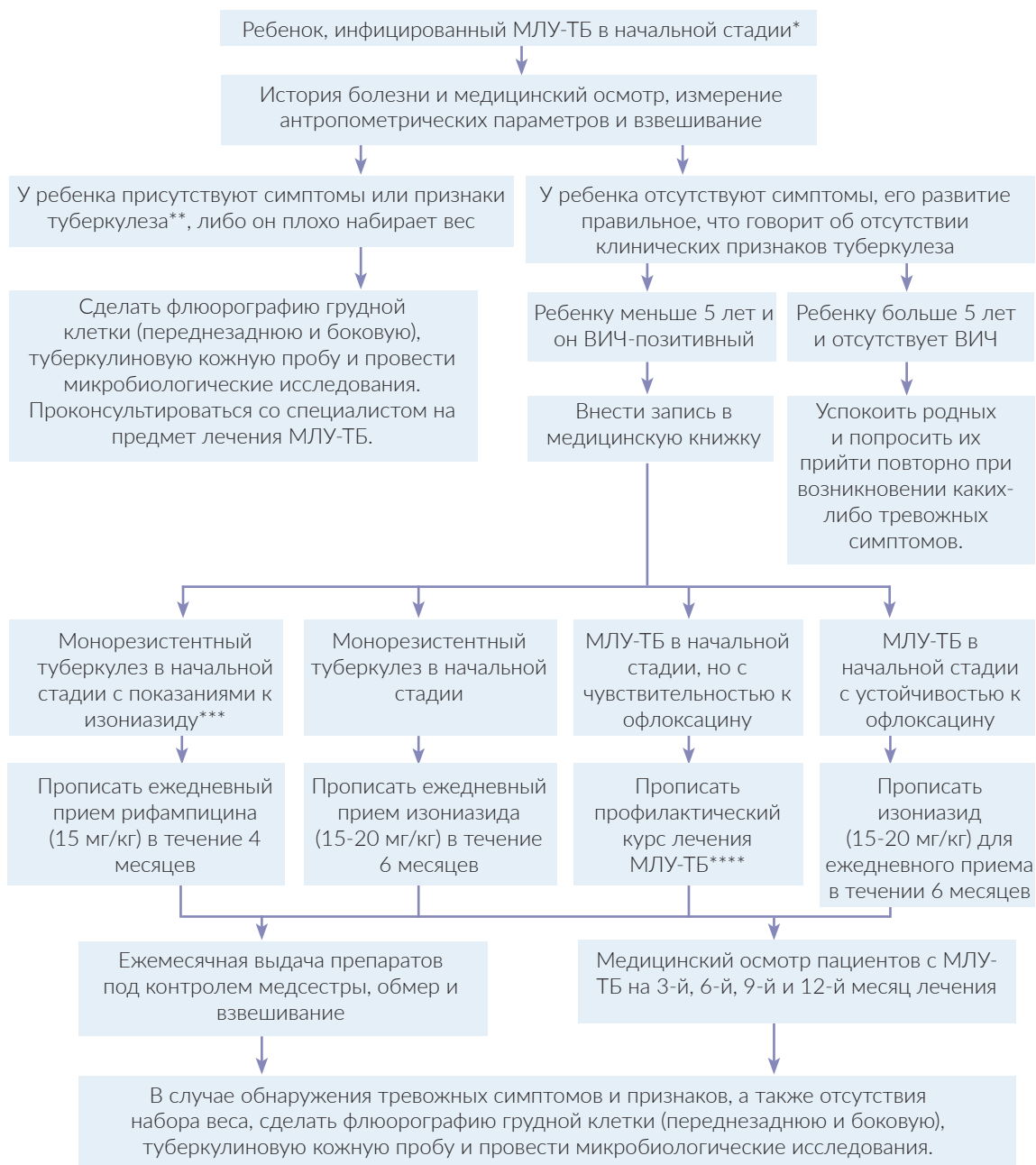
Лелету чувствует себя очень хорошо, и на протяжении всего обследования она бегаёт по комнате и играет со всеми предметами, производя впечатление вполне счастливого ребенка. Ее мать сообщает вам, что она не кашляет, у нее не наблюдается повышения температуры и потливость. Вы ее взвешиваете, измеряете ее рост, окружность грудной клетки в середине плечевого сустава (ОГК СПС) и просите ее медицинскую карту. Похоже, что ребенок очень хорошо растет по 25-му процентилю. Клиническое обследование дало абсолютно нормальные результаты.

Вы принимаете решение с превентивной целью назначить ей препараты для лечения МЛУ-ТБ. В пилотной программе в Западно-Капской провинции Южно-Африканской Республики содержится рекомендация назначать 6-месячный курс лечения, который включает в себя ежедневный прием INH в больших дозах (15-20 мг/кг), ЕМВ (20-25 мг/кг) и OFX (15-20 мг). Вы также назначаете тест на ВИЧ, несмотря на то, что ее мать утверждает, что она прошла этот тест во время беременности, и он был отрицательным. Тест отрицательный. Раз в месяц Лелету осматривает медицинская сестра, которая ее взвешивает, проверяет ее чувствительность к препаратам и расспрашивает о возможных проблемах. Раз в три месяца Лелету посещает клинику, где ее осматривает медицинская сестра и врач. В течении 6 месяцев она с профилактической целью принимает препараты, и на 12-й месяц она по-прежнему здорова и подвижна. Ее рост и вес увеличились. После чего ее отпускают домой.



На снимке показан милиарный туберкулез у ребенка. Фото Jeffrey Starke

Алгоритм обследования детей с признаками МЛУ-ТБ



*Инфекционным называется пульмонарный туберкулез с положительным анализом мазка и культуры

**Кашель, пониженная подвижность, высокая температура, сонливость, абнормальное развитие костей и суставов, отсутствие набора веса

***При диагностировании при помощи G^{eneXpert}®, предполагать наличие МЛУ-ТБ до тех пор, пока не будет проведен анализ линейным зондом (АЛЗ) или ТЛЧ

****Профилактический курс лечения зависит от Национальной программы, но при этом он может включать в себя: (1) флуороквинолон и INH в больших дозах, (2) флуороквинолон, ЕМВ и INH в больших дозах, (3) флуороквинолон и ЕМВ, (4) только INH в больших дозах, (5) только флуороквинолон. В настоящий момент проводятся дополнительные исследования, для сбора доказательной базы для разработки рекомендаций по профилактической терапии. Дети, находившиеся под наблюдением в самой большой когорте, проходили профилактику МЛУ-ТБ, получив шестимесячный курс лечения следующими препаратами: INH (15-20 мг/кг/день), ЕМВ (20-25мг/кг/день) и OFX (15-20мг/кг/день) (S^{eddon}, J. et al. C^{lin Infect D}^{is}, 2013).

Форма для заполнения при контактном лечении приведена в Приложении С.

РАЗДЕЛ 2: СОСТАВЛЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

При планировании курса лечения для детей соблюдаются те же основные принципы, что и для взрослых, больных МЛУ-ТБ. Единственным принципиальным различием является то, что схема лечения для детей часто назначается при отсутствии данных бактериологического подтверждения и основывается на данных о лекарственной чувствительности больных из близкого контакта ребенка. При лечении детей больных МЛУ-ТБ используются те же препараты, что и для взрослых. Тем не менее, большинство противотуберкулезных препаратов второго ряда не приспособлены для приема детьми и их приготовление является трудоемким. Тестирование фармакодинамики и фармакокинетики противотуберкулезных препаратов второго ряда на детях не проводилось. В настоящее время рекомендации по дозировке для детей основываются на дозировках для взрослых (мг/кг). В данном разделе обсуждаются следующие вопросы:

- Принципы составления режима лечения для детей
- Рекомендации по дозировке препаратов второго ряда для детей

Список препаратов первого и второго ряда, которые обычно используются в курсе лечения, приведен в Приложении В.

Принципы планирования курса лечения: Педиатрические особенности

Лечение детей с МЛУ-ТБ должно проводиться согласно тех же принципов, что применяются в терапии для взрослых. Они включают в себя:

- Использование препаратов первого ряда, чувствительность к которым имеет либо документальное подтверждение, либо высокую степень вероятности (пилотные исследования показали, что в связи с тем, что риск возникновения побочных реакций довольно низок, а потенциальная вероятность положительного эффекта высока, INH в высоких дозах можно включать в стандартный курс лечения во всех случаях, кроме тех, где имеется документальное подтверждение устойчивости к INH Kat-G мутации).
- Использование не менее четырех препаратов второго ряда, к которым вероятнее всего сохранена лекарственная чувствительность штамма. Один из этих препаратов должен быть инъекционным, второй - антибиотиком из группы фторхинолонов (по возможности лучше всего использовать фторхинолон последнего поколения), а также должен быть продолжен курс лечения PZA.
- По возможности следует использовать максимально допустимые дозы.
- Все дозы должны выдаваться под непосредственным наблюдением.
- Длительность курса лечения должна составлять 18-24 месяцев. Не менее 12

месяцев после последнего положительного результата мазка/культуры для легких форм болезни и 18 месяцев для тяжелых форм болезни (полости в легких или обширного поражения легочной паренхимы).

Лечение обычно назначается на основании спектра лекарственной устойчивости пациента, хотя нам известно, что у больных из близкого контакта данные о лекарственной чувствительности не всегда могут совпадать с данными источника заболевания (Cohen, T. et al., 2011). Ниже приведены практические рекомендации:

- Рассмотрите возможность применения INH и RIF, если есть доказательства того, что они все еще эффективны (т.е. пациент еще не принимал эти препараты и есть документальное подтверждение о сохраненной лекарственной чувствительности к ним), кроме тех случаев, когда ребенок эти препараты уже принимал ранее. Это два самых эффективных противотуберкулезных препарата, и если пациент их ранее не принимал, то необходимо считать, что к ним сохранена лекарственная чувствительность. Однако следует заметить, что RIF во многом может усиливать взаимодействие лекарственных препаратов, в особенности при назначении у детей, получающих антиретровирусную терапию. Необходимо тщательно взвесить все за и против. Чрезмерная медикаментозная нагрузка может послужить причиной отказа от приема препаратов, а при приеме INH и RIF в особенности следует проводить тщательный мониторинг приверженности к лечению.
- В эмпирической терапии следует придерживаться сильного режима лечения, который включает в себя не менее четырех новых препаратов второго ряда, которые с наибольшей долей вероятности имеют сохраненную чувствительность к противотуберкулезным препаратам, при отсутствии данных бактериологического подтверждения заболевания. При необходимости курс лечения можно пересмотреть, основываясь на данных ТЛЧ или при возникновении побочных реакций.
- Необходим взвешенный подход при составлении эффективной схемы лечения МЛУ-ТБ, чтобы учитывать потенциальную возможность возникновения побочных реакций. (см. Раздел 3). При этом необходимо учитывать статистику заболеваемости и смертности от туберкулеза с незавершенным курсом лечения и те же показатели у пациентов с наличием побочных реакций.
- Некоторые из новых противотуберкулезных препаратов, такие как деламамид и бедаквилин, еще не использовались при лечении детей, но их применение возможно рассмотреть в случаях широкой устойчивости или серьезных побочных реакций.

И наконец, дети, которые проходят курс лечения от МЛУ-ТБ, должны расти и набирать вес. Эти параметры необходимо контролировать ежемесячно и соответственно корректировать дозы препаратов в схеме лечения.

Клинические случаи: Составление режима лечения

Бангладеш

Рами, 7-летний мальчик, который поступил в клинику с «комочками» на шее.

Его мама сообщила, что вот уже несколько недель он плохо себя чувствует. Он малоподвижен и плохо ест. Также она сообщила, что у него поднимается температура, и он кашляет. Она рассказывает вам, что у его тети, которая спит с ним в одной кровати, туберкулез, и она проходит курс лечения по специальной программе для людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Физическое обследование Рами и флюорография грудной клетки подтвердили наличие туберкулеза. Экспресс-тест на ВИЧ дал отрицательный результат. Он не может откашлять мокроту даже при стимуляции. Поэтому проведено две гастральные аспирации, которые позволили взять образцы и отправить их на микроскопию мазка мокроты и посев. В том месте, где живет Рами, можно сделать бронхоскопию. Несмотря на то, что в данном случае в соответствии с международным протоколом рекомендуется начать лечение МЛУ-ТБ при отсутствии данных бактериологического подтверждения, пациенту назначается короткий курс амоксициллина с указанием последующего контроля через две недели.

При повторном посещении клиники, выясняется, что клиническое состояние Рами ухудшилось. Он похудел на 1 кг, а его мама говорит, что он целыми днями спит. Его мазки дали отрицательный результат, а анализ посева еще находится в работе. Пациент вялый. Проведена люмбальная пункция, которая показывает наличие 15 ядросодержащих клеток, 80% из которых лимфоциты. В спинномозговой жидкости кислотоустойчивых бактерий не обнаружено.

От врачей его тети вы получили результаты ее анализов, из которых видно, что у нее наблюдается устойчивость к INH, RIF, EMB и SM.

Рами ставится диагноз туберкулезный менингит с диссеминацией. Учитывая его критическое состояние, он нуждается в немедленном лечении. Вероятнее всего он заразился от своей тети, с которой он спит в одной постели, и которая имеет документально подтвержденную устойчивость к HRES. Тем не менее, исследования показали, что дети не всегда имеют тот же спектр лекарственной устойчивости, что и лица, от которых они заразились. Все зависит от степени их взаимодействия. Поэтому существует вероятность того, что у Рами может быть чувствительная форма туберкулеза, и, учитывая его клинический случай, ему не следует отказываться в приеме INH и RIF, которые являются самыми мощными противотуберкулезными препаратами. Рами не назначается лечение антиретровирусными препаратами, и у него нет противопоказаний по приему RIF.

Рами начинает принимать INH и RIF. В дополнение к этому ему назначаются новые препараты на основании спектра лекарственной устойчивости лица, от которого он заразился, которые включают в себя PZA, LVX, KM, THA и CS. Он также начинает получать преднизолон, т.к. кортикостероиды показаны при туберкулезном менингите.

Роста колоний гастрального аспирата и спинномозговой жидкости не было отмечено. Рами поправляется, через 6 месяцев прием INH, RIF и KM прекращается и в следующие 18 месяцев он принимает только PZA, LVX, THA и CS. Его клиническое состояние улучшается и после 24-месячной терапии, на основании этого, а также на основании анализа флюорографии грудной клетки и разрешения лимфоденопатии, сообщается, что он полностью излечился и набрал вес 5 кг.

Гаити

Анжели, 12-летняя девочка, которую доставили в центральную больницу, после того, как неудачно был проведен курс лечения туберкулеза препаратами первого ряда. Анжели ежедневно принимала препараты под прямым наблюдением. При диагностике мазок ее мокроты показал положительный результат. Через два месяца был проведен повторный анализ, который дал отрицательный результат, а через шесть месяцев результат снова был положительным. По условиям программы посев мокроты не проводился.

Ее состояние описывается, как болезненное, сопровождается кашлем, затрудненным дыханием и повышенной температурой. Она также теряет в весе. Девочка сообщает, что в первый месяц лечения она чувствовала себя «немного лучше», но со времени диагностики общее состояние ухудшилось. Она говорит, что ее отец умер от туберкулеза, когда находился в тюрьме. Она его очень любила и каждый месяц навещала.

После клинического обследования и флюорографии у нее обнаружен туберкулез с наличием полостей распада в верхней доле правого легкого. Анализ ее мокроты дает положительный результат на наличие кислотоустойчивых бактерий. Его отправляют на анализ культуры и экспресс-тест GeneXpert®. Экспресс-тест GeneXpert® дает положительный результат на наличие *M. tuberculosis*, а также выявляет резистентность к RIF. Тест на ВИЧ отрицательный.

Анжели возвращается в клинику через 5 дней с жалобами на кровохарканье и хрипы. Результаты посева мокроты все еще находятся в работе, но принимая во внимание наличие близкого контакта с человеком, больным туберкулезом, ухудшение ее клинического состояния, а также результат теста GeneXpert®, ей назначается курс лечения от МЛУ-ТБ. Ее отцу никогда не проводился тест на лекарственную чувствительность. Ей назначаются препараты INH, RIF, PZA и EMB.

Учитывая ее возможную чувствительность, она начинает с PZA и EMB. Учитывая, что большинство пациентов с резистивностью к RIF, имеют также и резистивность к INH, принимать INH она не начинает. Ей также назначаются пять новых препаратов, которые она раньше не принимала. Ее курс лечения выглядит следующим образом: PZA-EMB-LVX-KM-THA-PAS и CS. От хрипов ей также назначается ингалятор альбутерола. В первые две недели терапии у нее появляется сильная тошнота и рвота, поэтому доза THA уменьшается и разделяется на два приема - утренний и вечерний.

Через четыре недели приходит результат ее ТЛУ, который показывает резистивность к INH и RIF, но чувствительность ко всем остальным препаратам первого и второго ряда. Она продолжает проходить курс лечения, состоящий из EMB-PZA-KM-LVX и CS. После 6 месяцев лечения с получением последовательных отрицательных результатов посевов, прием KM прекращается, и она продолжает общий курс лечения в течение 18 месяцев с EMB-PZA-LVX и CS. Результаты микроскопии мазка мокроты и посевов продолжают быть отрицательными, девочка набрала вес, симптомы исчезли и после 18-месячной терапии курс лечения был рассмотрен как эффективный.

Ключевые моменты

- Следуйте основным принципам составления режима лечения для взрослых.
- Эмпирическое лечение при отсутствии данных бактериологического подтверждения в большей степени показано для детей. Оно должно включать в себя адекватный режим лечения, в который на основании теста ТЛЧ или при возникновении побочных реакций можно внести изменения.
- Рассмотрите возможность включения в курс лечения препаратов INH и RIF, при условии, что пациент не принимал их в прошлом или не имеет противопоказаний.
- В случае менингита, перикардита и диссеминированного процесса следует использовать кортикостероиды.

Дозировка противотуберкулезных препаратов второго ряда при перикардите

Выбор правильной дозировки препаратов второго ряда для детей обеспечивает хорошие результаты лечения и препятствует развитию дополнительной лекарственной устойчивости. К сожалению, предоставление рекомендаций по дозировке препаратов для детей связано с некоторыми сложностями. Это является результатом недостатка данных о фармакокинетике (т.е. информации о том, как организм усваивает лекарство) по большинству препаратов второго ряда для детей, поэтому оптимальные дозы еще ждут своего определения. Фармакокинетические исследования, которые в данное время проводятся в Южно-Африканской Республике, должны предоставить данные по всем препаратам второго ряда, используемым у детей; результаты по применению инъекционных препаратов, этионамида и фторхинолонов были представлены на конференциях МСБТЛЗ в Куала Лумпуре (2012) и Париже (2013).. Другой проблемой является то, что большинство препаратов, используемых для лечения МЛУ-ТБ у детей, не имеют педиатрической формы выпуска (за исключением нескольких фторхинолонов и PAS), в большинстве программ используются препараты для взрослых, что может привести к выбору неверной дозировки.

В ближайшее время в начале 2013 года должны выйти рекомендации по дозировке противотуберкулезных препаратов для детей, основанные на доказательных данных. Однако, детей продолжают лечить сегодня, в связи с чем требуются улучшенные рекомендации по дозировкам противотуберкулезных препаратов. Данное руководство указывает какие дозировки препаратов можно использовать на практике. В данном руководстве выпуска 2012 года представлена обновленная информация о применяемых дозировках у детей, в соответствии с имеющейся информацией из Южно-Африканской Республики. Эти указания можно использовать в программах по борьбе с туберкулезом, но при этом следует помнить, что скоро появятся новые рекомендации по дозировкам.

В качестве примера для расчета дозировки для ребенка весом 6,9 кг.

- Приводится расчет минимальной и максимальной доз по весу ребенка.
Для канамицина:
Минимальная доза: $15 \text{ мг/кг} \times 6,9 \text{ кг} = 103 \text{ мг}$
Максимальная доза: $20 \text{ мг/кг} \times 6,9 \text{ кг} = 138 \text{ мг}$
- После проведения расчетов выбирается среднее значение. Выберите среднюю дозу и округлите ее к большему значению. В данном случае: 125 мг в день, одна доза.
- Рассчитайте объем в мл, чтобы сделать отметку на шприце, основываясь на концентрации препарата в мг/мл.

Дозировка препаратов для детей по их массе

Группа 1: Противотуберкулезные препараты первого ряда для приема внутрь

Рифампицин (10-20 мг/кг)		
кг	150 мг таблетка	300 мг таблетка
1,0 - 2,9	не рекомендовано	
3,0 - 3,9	0.5 табл.	-
4,0 - 4,9	0.5 табл.	-
5,0 - 7,9	1 табл.	-
8,0 - 12,9	1.5 табл.	-
13,0 - 17,9	2 табл.	1 табл.
18,0 - 25,9	3 табл.	1.5 табл.
26,0 - 40,0	4 табл.	2 табл.

Изониазид (15-20 мг/кг)	
кг	100 мг таблетка
1,0 - 2,9	не рекомендовано
3,0 - 4,9	0.5 табл.
5,0 - 8,9	1 табл.
9,0 - 12,9	2 табл.
13,0 - 20,9	3 табл.
21,0 - 25,9	4 табл.
26,0 - 29,9	5 табл.

Для детей старшего возраста весом более 14 кг следует использовать таблетки для взрослых выпуском 300 мг в комбинации с таблетками выпуском 100 мг, чтобы снизить их количество.

Пиразинамид (30-40 мг/кг)		
кг	400 мг таблетка	500 мг таблетка
1,0 - 2,9	не рекомендовано	
3,0 - 4,9	0.25 табл.	0.25 табл.
5,0 - 5,9	0.5 табл.	0.25 табл.
6,0 - 9,9	0.5 табл.	0.5 табл.
10,0 - 11,9	1 табл.	0.5 табл.
12,0 - 14,9	1 табл.	1 табл.
15,0 - 18,9	1.5 табл.	1 табл.
19,0 - 20,9	1.5 табл.	1.5 табл.
21,0 - 25,9	2 табл.	1.5 табл.
26,0 - 26,9	2 табл.	2 табл.
27,0 - 29,9	2.5 табл.	2 табл.

Этамбутол (15-25 мг/кг)	
кг	100 мг таблетка
1,0 - 2,9	не рекомендовано
3,0 - 7,9	1 табл.
8,0 - 12,9	2 табл.
13,0 - 15,9	3 табл.
16,0 - 26,9	4 табл.
27,0 - 29,9	5 табл.

Для детей старшего возраста, весом более 16 кг следует использовать таблетки выпускаем 400 мг в комбинации с таблетками выпускаем 100 мг, чтобы снизить их количество.

Таблица дозировок предоставлена James Seddon, Karen Day, и Michael Rich.

Группа 2: Инъекционные противотуберкулезные препараты (инъекционные или парентальные вещества)

Препараты	Ежедневная доза	Максимальная ежедневная доза
Стрептомицин	20-40 мг/кг один раз в день	1000 мг
Амикацин	15-20 мг/кг один раз в день	1000 мг
Канамицин	15-20 мг/кг один раз в день	1000 мг
Капреомицин	15-20 мг/кг один раз в день	1000 мг

Группа 3: Фторхинолоны

Левифлоксацин (до 5 лет: 7,5-10 мг/кг, два раза в день (старше 5 лет: 7,5-10 мг/кг один раз в день))		
кг	250 мг таблетка	суспензия 25 мг/мл
1,0 - 2,9	не рекомендовано	
3,0 - 4,9	0.25 табл.	2.5 мл
5,0 - 8,9	0.5 табл.	5 мл
9,0 - 11,9	0.75 табл.	7.5 мл
12,0 - 16,9	1 табл.	10 мл
17,0 - 24,9	1.5 табл.	15 мл
25,0 - 29,9	2 табл.	20 мл

Левифлоксацин назначается детям до 5 лет дважды в день (суточная доза: 15-20 мг/кг) и один раз в день детям старше 5 лет (суточная доза: 7,5-10 мг/кг). Это делается потому, что у детей в возрасте до 5 лет метаболизм левифлоксацина происходит быстрее, чем у детей старше 5 лет. Поэтому детям до 5 лет следует давать дозу, указанную в этой таблице, дважды в день.

Моксифлоксацин (7,5-10 мг/кг)		
кг	400 мг таблетка	суспензия 20 мг/мл
1,0 - 2,9	не рекомендовано	
3,0 - 3,9	не рекомендовано	1.5 мл
4,0 - 4,9	не рекомендовано	2 мл
5,0 - 7,9	не рекомендовано	2.5 мл
8,0 - 13,9	не рекомендовано	5 мл
14,0 - 14,9	0.5 табл.	5 мл
15,0 - 19,9	0.5 табл.	7.5 мл
20,0 - 26,9	0.5 табл.	10 мл
27,0 - 29,9	0.5 табл.	12.5 мл

Суспензия моксифлоксацина не является коммерческим препаратом и ее нужно готовить.

Офлоксацин (15-20 мг/кг)	
кг	200 мг таблетка
1,0 - 2,9	не рекомендовано
3,0 - 7,9	0.5 табл.
8,0 - 14,9	1 табл.
15,0 - 20,9	1.5 табл.
21,0 - 26,9	2 табл.
27,0 - 29,9	2.5 табл.

Предпочтительнее использовать такие фторхинолоны последнего поколения, как левифлоксацин и моксифлоксацин, чем офлоксацин.

Группа 4: Бактериостатические препараты для применения внутрь

Циклосерин / Теризидон (10-20 мг/кг)		
кг	250 мг капсула	1 капсула на 10 мл воды
1,0 - 2,9	не рекомендовано	
3,0 - 5,9	0.25 кап.	2.5 мл
6,0 - 9,9	0.5 кап.	5 мл
10,0 - 11,9	0.75 кап.	7.5 мл
12,0 - 16,9	1 кап.	10 мл
17,0 - 24,9	1.5 кап.	15 мл
25,0 - 29,9	2 кап.	20 мл

Дети старшего возраста, которые не могут проглотить капсулу, могут принимать ее содержимое, растворенное в 10 мл воды, чтобы облегчить прием лекарства.

PAS (150 - 200 мг/кг)		
кг	PASER® в гранулах (4 г пакетик)	
	Раз в день	Два раза в день
1,0 - 2,9	не рекомендовано	
3,0 - 3,9	500 мг	250 мг
4,0 - 5,9	1000 мг	500 мг
6,0 - 8,9	1500 мг	750 мг
9,0 - 12,9	2000 мг	1000 мг
13,0 - 15,9	2500 мг	1250 мг
16,0 - 20,9	3000 мг	1500 мг
21,0 - 24,9	4000 мг	2000 мг
25,0 - 28,9	5000 мг	2500 мг
29,0 - 29,9	6000 мг	3000 мг

PASER® сохраняет свойства на протяжении 8 недель при температуре 40°C и 75% влажности, поэтому его можно выдавать пациенту раз в месяц в практически любых климатических условиях без необходимости соблюдения требований к хранению в холодных условиях. В случае потребности в хранении дольше 8 недель, препарат следует хранить в холодильнике при температуре ниже 15°C.

Протионамид / Этионамид (15-20 мг/кг)	
кг	250 мг таблетка
1,0 - 2,9	не рекомендовано
3,0 - 4,9	0.25 табл.
5,0 - 8,9	0.5 табл.
9,0 - 11,9	0.75 табл.
11,0 - 16,9	1 табл.
17,0 - 24,9	1.5 табл.
25,0 - 29,9	2 табл.

Группа 5: Противотуберкулезные препараты с неясной эффективностью или ролью в лечении МЛУ-ТБ

Препараты пятой группы не рекомендованы к рутинному применению Всемирной организацией здравоохранения при лечении МЛУ-ТБ, т.к. их эффективность при лечении не выяснена. Роль, которую они играют при лечении МЛУ-ТБ у детей, еще более не ясна. Большинство этих препаратов дорого стоят, в некоторых случаях требуют внутривенного введения и/или имеют серьезные побочные эффекты. Тем не менее, их применение возможно в тех случаях, когда консервативное лечение препаратами из групп 1-4 невозможно. Применять эти препараты следует после консультации со специалистом для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

В заключение, некоторые из новых противотуберкулезных препаратов, такие как деламанид и бедаквилин, еще не использовались у детей, но их применение возможно рассмотреть в случаях наличия широкой лекарственной устойчивости или серьезных побочных реакций.

Препарат	Ежедневная доза	Максимальная ежедневная доза
Клофазимин (CFZ)	2-3 мг/кг один раз в день; если ребенок <25 кг, давать 100 мг каждый второй день	200 мг
Амоксициллин- клавуланат (AMX-CLV)	80 мг/кг двумя дозами в зависимости от содержания амоксициллина	4000 мг амоксициллина и 500 мг клавуланата
Меропенем (MPN)	20-40 мг/кг каждые 8 часов	6000 мг
Линезолид (LZD)	10 мг/кг два раза в день для детей <10 лет; 300 мг в день для детей ≥10 лет (также давать витамин B6)	600 мг
Кларитромицин (CLR)	7,5 мг/кг, два раза в день	1000 мг

РАЗДЕЛ 3: МОНИТОРИНГ

Постановка диагноза МЛУ-ТБ у детей и выбор соответствующего режима лечения могут быть основными препятствиями в лечении МЛУ-ТБ у детей. Дополнительной проблемой является удержание пациента на лечении в течение 18-24 месяцев, и обеспечение тщательного мониторинга со стороны врачей, среднего медицинского персонала и других людей, вовлеченных в процесс терапии.

Предлагаемый график мониторинга

Все дети	Базовые показатели (исходный уровень)	Месяц											Текущие показатели
		1	2	3	4	5	6	9	12	15	18		
ВИЧ-статус	•												
Токсичность	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Рост и вес	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Аудиография ¹	•	•	•	•	•	•	•						
Тестирование восприятия цвета ²	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Рентгенография грудной клетки ³	•			•			•						
Культуральные исследования (посевы и ТЛЧ) ⁴	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Креатинин и калий ¹	•	•	•	•	•	•	•						
ТТГ, Т4 ⁵	•			•			•	•	•	•	•	•	•
Гематология (общий анализ крови, дифф.) ⁶	•	•	•		•		•	•	•	•	•	•	•
ВИЧ-инфицированные дети													
Печеночные пробы, холестерин ⁷	•						•					•	•
Количественное определение клеток CD4 и определение вирусной нагрузки	•						•					•	•

¹ Ежемесячно на протяжении приема инъекционного препарата и через 6 месяцев после прекращения интенсивной фазы лечения

² При проведении терапии этамбутолом

³ При наличии любого легочного поражения

⁴ Ежемесячно, если пациент достаточно взрослый, чтобы самостоятельно сдать мокроту; если пациент не в состоянии самостоятельно сдать мокроту и результат микроскопии мазка мокроты и/или посева на начало лечения положительный, ежемесячно, до наступления конверсии результатов посева, затем каждые три месяца; если результат микроскопии мазка мокроты и/или посева на начало лечения отрицательный, следует выполнять при наличии клинических показаний

⁵ При проведении терапии этионамидом, протионамидом или ПАСК

⁶ При проведении терапии линезолидом или, если пациент ВИЧ-инфицированный

⁷ Если пациент проходит АРВТ, в зависимости от режима лечения

Диагностика и лечение побочных реакций

Вид побочной реакции	Виновный препарат	Диагностика	Лечение
Гепато-токсичность	Изониазид, пиразинамид, рифампицин, тиамиды, ПАСК, Клофазимин (CFZ)	Чувствительная печень при пальпации, видимая желтуха	Прекратить прием всех препаратов. Подождать, пока восстановится функция печени. Повторно начать вводить препараты последовательно по одному, раз в 2 дня с мониторингом функции печени до введения следующего препарата.
Нарушение зрения	Этамбутол	Регулярное проведение теста Ишигара	Прекратить терапию этамбутолом или заменить альтернативным препаратом
Нарушение слуха	Амикацин, канамицин, капреомицин	Выявляется при аудиометрии или при наличии проблем при коммуникации	Рассмотреть возможность прекращения терапии инъекционным препаратом, замены альтернативным препаратом, снижения дозы или увеличения интервала между дозами.
Нарушение функции щитовидной железы	Этионамид (протионамид), ПАСК	Регулярное проведение анализов крови, клинический гипотиреоз или зоб	Рассмотреть дополнение терапии тироксином (0,05 мг в день), при (а) клиническом гипотиреозе, или (б) повышенном уровне ТТГ и пониженном уровне свободного Т4. При повышенном уровне ТТГ и нормальном уровне свободного Т4 повторить тест через 1 месяц.
Почечная недостаточность	Амикацин, канамицин, капреомицин	Регулярное проведение анализов крови, симптомы повышенного уровня калия	При повышении уровня креатинина или калия, прекратить проведение инъекционной терапии, заменить альтернативным препаратом, разбить дозировку препарата на три раза в неделю или снизить дозу.
Обильная сыпь (синдром Стивенса-Джонсона)	Любой препарат	Обильная сыпь, шелушение слизистых оболочек, плохое самочувствие ребенка	Прекратить прием всех препаратов. Подождать до улучшения клинического состояния. Повторно начать вводить препараты последовательно по одному, раз в 2 дня с проведением клинического мониторинга.
Тошнота и рвота	Этионамид (протионамид), этамбутол, ПАСК	Клинически	Рассмотреть возможность приема этионамида (протионамида) отдельно от других препаратов, принимая их вечером. Рассмотреть возможность снижения дозы этионамида (протионамида) и повышения дозы до полной дозы в течение 2 недель.

Вид побочной реакции	Виновный препарат	Диагностика	Лечение
Диарея	ПАСК	Клинически	Разделить дозу гранул, чтобы давать пациенту небольшие дозы в течение дня. Снизить дозу. Рассмотреть возможность приема лоперамида.
Периферическая нейропатия	Изониазид	Клинически	Начать прием или увеличить дозу пиридоксина. При персистирующем или тяжелом проявлении, прекратить прием изониозида.
Нервно-психические расстройства	Изониозид, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, тиазолидиндион, циклосерин	Судороги, головная боль, изменения в поведении, расстройства сна	Проверить правильность дозировки. Прекратить прием препарата, который, вероятнее всего, вызвал такую реакцию. При персистенции симптоматики начать повторно вводить и прекратить прием препарата, который, скорее всего, вызывает подобную реакцию. При наличии выраженных симптомов или персистенции, прекратить прием всех препаратов, которые, скорее всего, вызывает подобную реакцию или снизить дозу.
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы (суставы)	Пиразинамид, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин	Клинически	Проверить правильность дозировки. Рассмотреть возможность снижения дозы / прекратить прием препарата, который может вызвать такую реакцию. Рассмотреть возможность приема аллопуринола.
Боль в месте инъекции	Амикацин, канамицин, капреомици	Клинически	Добавить местный анестетик к препарату в равных объемах. Ежедневно проверять места введения препаратов. При наличии тяжелой симптоматики, рассмотреть возможность разделения дозы и вводить по половине дозы в двух разных местах.

Успех лечения детей с МЛУ-ТБ возможен только при наличии соответствующего мониторинга и последующего наблюдения. Мониторинг необходим для оценки эффективности проводимой терапии и предотвращения развития побочных реакций.

В данном разделе рассматриваются:

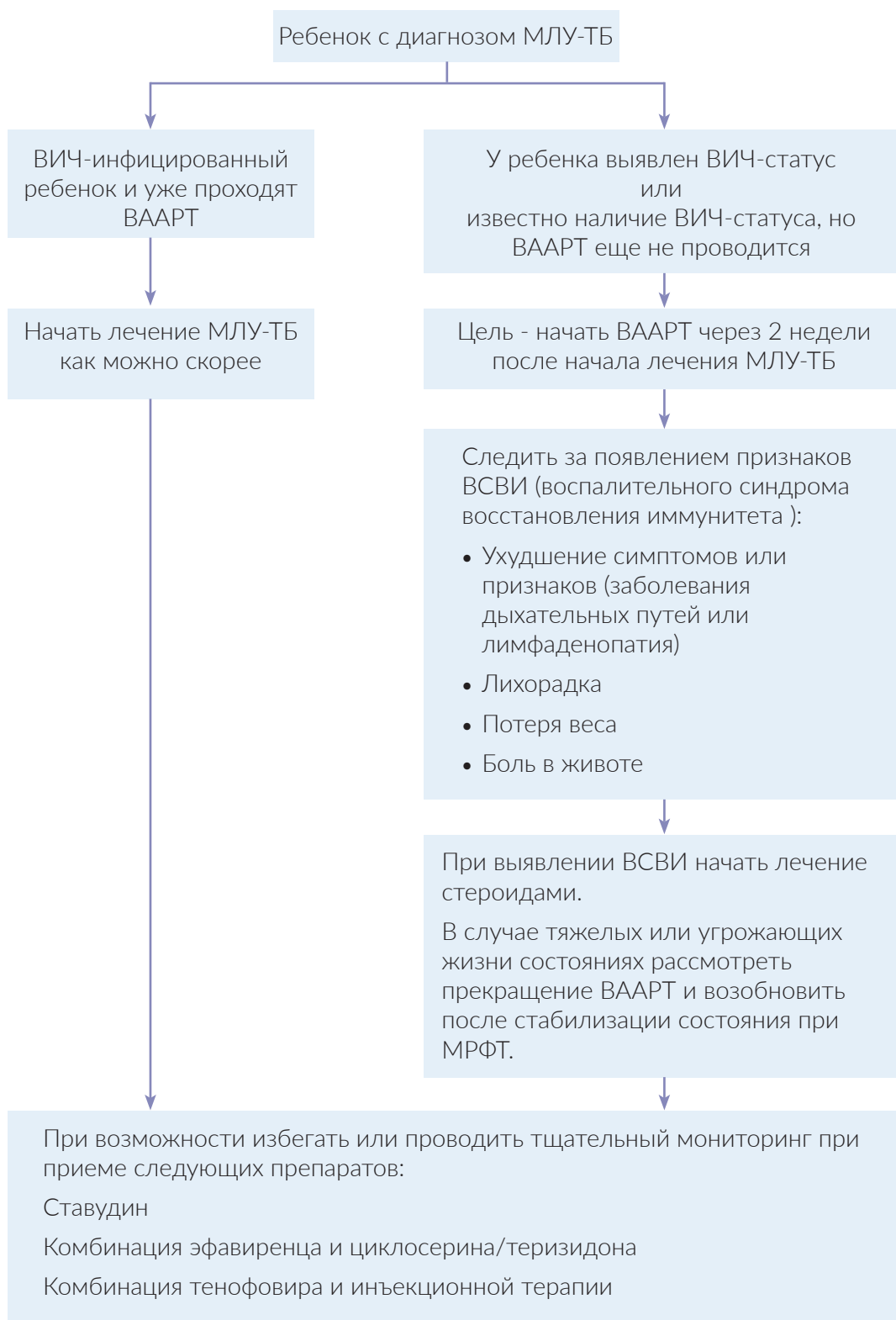
- Сроки и виды мониторинга
- Побочные реакции и стратегии их лечения
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Мероприятия по повышению приверженности к лечению
- Мониторинг питания и поддержка

Сопутствующие заболевания

Дети, больные МЛУ-ТБ, часто страдают от других заболеваний. Это могут быть уже существующие ранее заболевания, или развившиеся в результате МЛУ-ТБ или протекающие параллельно с МЛУ-ТБ. Распространенные сопутствующие заболевания, которые наблюдаются у детей с МЛУ-ТБ включают ВИЧ, сахарный диабет, ортопедические заболевания и реактивные заболевания дыхательных путей. В каждом из этих случаев, детям становится лучше с точки зрения результатов лечения МЛУ-ТБ при проведении интенсивной терапии и контроля сопутствующих заболеваний. При управлении сопутствующими заболеваниями необходимо следовать этим принципам:

- Лечение сопутствующих заболеваний должно происходить в то же время, что и лечение МЛУ-ТБ; ожидание завершения лечения МЛУ-ТБ или переводе его в «поддерживающую» фазу повышает риск развития неблагоприятного исхода обоих заболеваний.
- Лечение сопутствующих заболеваний должно проводиться в подготовленном месте, удобном для пациента и снижая риск передачи МЛУ-ТБ при других клинических состояниях (т.е. в специализированных учреждениях, где проводится лечение сахарного диабета, астмы).
- Следует проявлять осторожность, чтобы при возможности избежать приема препарата с перекрестной токсичностью.

Алгоритм ведения детей, получающим лечение по поводу МЛУ-ТБ и ВИЧ



Подробный алгоритм лечения детей с сопутствующими ВИЧ-инфекциями входит в данное руководство. Для других сопутствующих заболеваний, мы рекомендуем следующее:

- Сахарный диабет: Результаты анализа сахара в крови могут колебаться в при остром течении МЛУ-ТБ, в связи с чем необходим более частый мониторинг уровня сахара в крови. Кроме того, традиционные препараты, применяемые для лечения туберкулеза, могут усугубить проблемы контроля уровня глюкозы и вызывать перекрестную токсичность как с самим заболеванием (например, периферической нейропатией), так и с схемой лечения сахарного диабета (например, пероральные сахароснижающие препараты). Пациентам, возможно, потребуется скорректировать дозировку инсулина для более тщательного контроля, особенно на ранних этапах лечения. Кроме того, пациентам необходимо обеспечить поступление необходимого количества калорий для обеспечения здорового набора веса.
- Реактивные заболевания дыхательных путей: Активный МЛУ-ТБ может усугубить существующее реактивное заболевание дыхательных путей или вызвать реактивное заболевание дыхательных путей. Бронхолитические препараты необходимо использовать как в качестве поддерживающей терапии, так и при неотложных состояниях. Ингаляционные кортикостероиды можно безопасно использовать у детей с МЛУ-ТБ.
- Ортопедические заболевания: У детей могут развиваться туберкулез позвоночника или суставов, при которых необходимо использование шин или других поддерживающих устройств. Детям также может потребоваться проведение физиотерапии в рамках восстановления. При возможности следует использовать местные материалы для устройств и разработать простые схемы физиотерапии (например, похлопывание по грудной клетке), которые можно выполнять в домашних условиях.
- Все дети с МЛУ-ТБ должны быть вакцинированы в соответствии с календарем иммунизации. Важно проверять статус иммунизации при каждом посещении.

Приверженность к лечению

Соблюдение режима лечения МЛУ-ТБ является одним из фундаментальных элементов успеха терапии. Госпитализация не является обязательной для большинства детей МЛУ-ТБ, что может снизить показатели приверженности к лечению. Как и при ведении взрослых больных, лечение детских случаев должно быть строго контролируемым. Контролируемое лечение, проводимое в условиях стационара может стать чрезмерным бременем для пациентов и их семей, поэтому при возможности, следует рассмотреть организацию лечения под контролем по месту жительства. Если проведение терапии под прямым наблюдением по месту жительства организовать не представляется возможным, то пациентам необходимо оказывать поддержку в виде, к примеру, продуктовых наборов, льгот в виде оплаты транспортных расходов с целью повышения приверженности к лечению.

Дети, больные МЛУ-ТБ сталкиваются с особыми трудностями, связанными с приверженностью к лечению. Очень маленькие дети могут быть не в состоянии или не хотеть глотать таблетки. Пациенты-подростки могут использовать

несоблюдение терапии как способ утверждения своей личной независимости. Важно признать, что стратегии по повышению приверженности к лечению необходимо составлять с учетом индивидуальных особенностей пациента и они могут изменяться с течением времени даже для одного и того же пациента. Необходимо соблюдать некоторые общие принципы повышения приверженности к лечению у детей, страдающих МЛУ-ТБ. К ним относятся:

- Соответствующее возрасту обучение для ребенка и опекуна. Это чрезвычайно важная часть соблюдения терапии. Уровень предоставляемой информации и способ ее предоставления должны быть адаптированы в зависимости от возраста ребенка и местонахождения во время проведения курса лечения.
- При возможности избегайте использования физических ограничений и назогастрального зонда. Это может быть невозможным в любых условиях. При необходимости использования физических ограничений или назогастральных зондов, следует проводить ежедневную оценку данной необходимости.
- К вопросам соблюдения режима лечения следует подходить как к отношениям и при возможности предоставлять педиатрическим пациентам некоторый контроль над процессом (т.е. давать держать ложку с лекарством или дозатор; предоставлять возможность выбора порядка, в котором принимать препараты).
- Хотя давать все лекарственные препараты одновременно – это очень удобно, но может быть очень сложно выполнимым для детей. Для некоторых препаратов можно рассмотреть возможность приема два или три раза в день. Даже при дозировании препарата один раз в сутки, половину таблетки можно дать утром, а вторую половину вечером, при условии, если пациенты не принимают один и тот же препарат более одного раза в течение 24 часов.
- Можно рассмотреть возможность замещения одних препаратов другими для улучшения соблюдения терапии (то есть замену одного эффективного препарата другим с успешной схемой лечения, чтобы снизить риск возникновения или проявления побочной реакции) при условии, что замена не нарушит целостность схемы лечения.
- Соблюдение терапии детьми зависит от опекунов. Они должны быть вовлечены на всех этапах и помогать принимать решения о повышении приверженности к лечению.
- В зависимости от возраста детям следует ежедневно или еженедельно оказываться социальная поддержка. Они могут быть достаточно простыми, как, например, положительная отметка на учебном плакате, возможность спеть любимую песню, или съесть какое-нибудь особенное блюдо. Как оказалось, для подростков мощным стимулом могут стать дополнительные минуты для разговора по мобильному телефону. Стимулирующие факторы также необходимо предоставлять и опекунам.

Важно помнить, что дети зачастую намного способней к соблюдению режима лечения, чем могут представить себе опекуны. Несоблюдение терапии может также быть признаком психологического или эмоционального стресса и поэтому необходимо оказывать социальную поддержку как ребенку, так и опекуну.

Клинические случаи: Приверженность к лечению

Зимбабве

Лисвелича - 11-летний мальчик с диагнозом МЛУ-ТБ. Лечение было после получения результата ТЛЧ по схеме PZA-EMB-KM-LFX и РТО. Лечение было начато в стационаре, изначально все было хорошо, но после нескольких эпизодов рвоты, мальчик отказывается принимать «желтую таблетку» (т.е. протионамид), потому что «она плохо пахнет и после нее у меня болит живот». Он пытался убежать из больницы и один раз его обнаружили на дороге в поисках такси. Мальчик твердо уверен, что проблема в протионамиде и у него начала появляться преждевременная рвота на все препараты. Предпринимались попытки удержать его и заставить проглотить протионамид, но он продолжал рвать и вырываться. Ему установили назогастральный зонд, но он вытянул его в течение часа, даже с зафиксированными обеими руками.

Медсестра поговорила с Лисвеличем, и он снова заявил, что у него проблема именно с «желтой таблеткой». Он сказал, что будет принимать любые другие препараты - «даже позволять делать уколы» - до тех пор, пока он не будет принимать протионамид. Обзор теста на чувствительность к препаратам подтвердил чувствительность к цикloserину и в больнице имеется достаточный запас препарата. Прием протионамида прекращен, начат прием цикloserина, и Лисвелича стал соблюдать режим терапии, его проблемы с поведением устранены.

Лисвелича выписали из больницы и он хорошо прошел терапию в течение 7 месяцев, с задокументированным 100% соблюдением терапии. Он ежедневно ездит в местную клинику принимать лекарства. На десятом месяце лечения позвонили из клиники и сказали, что он не приходил в течение прошлой недели. Врач приехал к нему домой и его мать сообщила, что он переехал в лагерь для мальчиков, ищущих работу в городе. Лисвелича нашли в лагере, и он заявил, что больше не нуждается в лекарстве, так как он чувствует себя хорошо. Он также отметил, что теперь, когда ему уже 12 лет, он должен работать, чтобы зарабатывать деньги для своей семьи. Была проведена встреча с Лисвелича и его матерью, и он согласился вернуться домой и завершить лечение. Клиника согласилась предоставлять его семье месячный продуктовый набор за каждый месяц пройденной терапии Лисвелича. Он завершил 18-месячный курс лечения, потом переехал в другую страну для работы.

Грузия

Нино - 2-летняя девочка, которая проходит лечение по поводу МЛУ-ТБ. Отец девочки был диагностирован с МЛУ-ТБ и умер во время проведения лечения. Нино находится в больнице для проведения терапии, ее схема лечения включает PZA-KM-LVX-TBA и TZD, поскольку у ее отца была определена устойчивость к INH, RIF и EMB. Девочка также получает INH и RIF на случай, если у нее имеется сохраненная чувствительность к препаратам, и поскольку у нее нет противопоказаний к приему этих препаратов. Нино чувствует себя довольно плохо и у нее возникают большие проблемы с рвотной реакцией на препараты. Поскольку она находится в больнице,

средний медицинский персонал и опекающие люди могут давать ей препараты в течение дня, иначе, большой объем препаратов может вызвать у девочки рвоту. У Нино также образовались “уплотнения” в месте введения инъекций, и девочка очень сильно кричит, когда ей делают укол. Ее мать растеряна и угрожает забрать Нино домой.

Нино сделали катетеризацию вены для того, чтобы она смогла получать инъекции внутривенно в течение 7 дней. Благотворительная группа принесла куклы в больницу и Нино до безумия влюбилась в пупсика. Медсестры использовали куклу, чтобы успокоить Нино, когда она плачет, и она придумала игру, во время которой она делает вид, что делает укол кукле и дает лекарства, когда она должна принимать свои. Другой врач также порекомендовал смешать некоторое количество местного анестетика с инъекционным препаратом, чтобы облегчить боль. Через неделю ей удалили внутривенный катетер, но стали использовать меньшую иглу для уколов. Также на место инъекции ей накладывают теплый компресс, чтобы облегчить боль. Нино все еще плачет, но ее кукла позволяет ей чувствовать себя комфортно и победить некоторые из ее страхов. Она завершила 18-месячный курс терапии, и она и ее кукла вылечились.

Ключевые моменты:

- Дети в разном возрасте будут иметь различные потребности в соблюдении режима лечения, и эти потребности будут меняться с течением времени.
- Соответствующие возрасту партнерские отношения с детьми и опекающими их людьми являются ключевым фактором к улучшению приверженности к лечению.
- Некоторые побочные эффекты могут иметь ярко выраженный характер, и если имеется возможность внести изменения в схему лечения, не нарушив ее целостности, то к ним следует прибегать.
- Также следует разрешить возможные семейные вопросы, влияющие на соблюдение режима лечения педиатрическими пациентами.

Мониторинг питания для детей с МЛУ-ТБ

Одним из ключевых показателей клинического мониторинга у детей, которые проходят лечение МЛУ-ТБ, является улучшение состояния питания. Если у ребенка не происходит улучшение состояния питания во время лечения МЛУ-ТБ, то шансы на развитие благоприятного исхода в лечении ребенка невелики.

Существует несколько способов мониторинга состояния питания ребенка, проходящего курс лечения по поводу МЛУ-ТБ. У всех детей, страдающих МЛУ-ТБ, необходимо измерить вес, рост и антропометрическое измерение обхвата плеча. Обхват плеча является показателем острой недостаточности питания; если такое недоедание присутствует, необходимо принимать жесткие меры с целью улучшения питания в соответствии с принятыми в стране стандартами. Ежемесячно в рамках последующего наблюдения следует оценивать рост и вес. Необходимо составить график зависимости вес-возраст и вес-рост для всех детей от 0 до 5 лет, а также график индекса массы тела (ИМТ) для всех детей в возрасте от 5 до 19 лет. В то время как существует множество методов, которые можно использовать для оценки состояния питания, в наблюдении за больными МЛУ-ТБ особенно важно убедиться в том, что их процентиля улучшаются с течением времени и не уменьшаются в любой момент времени.

Если у ребенка не улучшается состояние питания, это сигнал к тому, что лечение МЛУ-ТБ проводится на не надлежащем уровне. Детям с МЛУ-ТБ необходимо более высококалорийное питание, чем их ровесникам по причине усиленного метаболизма, связанного с МЛУ-ТБ. Неудача в попытке улучшить состояния питания является ранним и ярким показателем того, что МЛУ-ТБ не находится под контролем.

В дополнение к тому, что активный МЛУ-ТБ способствует снижению состояния питания, многие дети и их семьи с МЛУ-ТБ часто живут в бедности. Таким образом, семьи не в состоянии удовлетворить свои основные потребности в продуктах питания. Поддержка в виде питания для детей и их семей является неотъемлемой частью лечения пациентов с МЛУ-ТБ. Врачи и медицинские сестры часто консультируют детей и их родителей по поводу того, что “ребенок должен лучше питаться”. Этот совет, однако, часто не выполняются, потому что семья не в состоянии получить доступ к необходимым продуктам питания. Однако это не значит, что в данных условиях следует отказываться от консультации по питанию, и некоторые практические советы предлагаются ниже.

В рамках некоторых программ состояние питания пытаются улучшить путем назначения витаминов пациентам с МЛУ-ТБ. Эти витамины могут быть важными источниками необходимых микроэлементов, а витамин В6 следует давать всем детям, получающих терапию по поводу МЛУ-ТБ. Однако, 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. Усилия программы должны быть направлены на обеспечение семей продуктами питания в достаточном объеме, чтобы прокормить ребенка, братьев и сестер, чтобы избежать чрезмерного разделения порций, получаемых только пациентом в МЛУ-ТБ.

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

Детям с МЛУ-ТБ и членам их семей часто говорят, что ребенок должен “питаться лучше”. Им дают мало практических советов, или же не дают совсем, особенно в условиях, когда семьи не могут позволить себе приобрести необходимые продукты питания. В этом разделе приводятся практические советы по консультированию детей и членов их семей с МЛУ-ТБ 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 других случаях, существуют дополнительные источники, которые занимаются предоставлением социальной помощи, такие как неправительственные организации, религиозные организации и общественные группы. Эти группы могут предоставлять семьям продукты питания ежемесячно или ежеквартально. Дополнительные группы - в том числе популярные кухни, общественные группы по продуктам питания, а также продовольственные склады - могут предоставлять питание на разовой или регулярной основе.
- Узнайте возможности пациента и его семьи. Вместо того, чтобы говорить им, что следует “лучше питаться”, спросите их о том, что они едят. Для начала спросите “сколько раз вы едите в день?” Затем перейдите к вопросам о составе блюд, кто ест первым в семье, и если есть какие-либо продукты, которые они избегают. В частности спросите, может ли ребенок пить молоко.
- Узнайте доступные местные основные продукты питания и составьте общий ценовой диапазон для этих продуктов. Это можно сделать путем небольшого похода по магазинам в окрестности. После того, как вы получите представление о доступных продуктах питания и о ценах, пациентам и членам их семей можно предоставить практические рекомендации по питанию. Например, вместо того, чтобы стимулировать их «есть больше белка» или «есть больше мяса», порекомендуйте яйца (которые содержат белок, но зачастую не настолько дорогие, как мясо) или различные куски мяса (например, печень или сердце), которые могут стоить дешевле других частей. Если ребенок может пить сухое молоко, то рекомендуется умножить рецепт приготовления молока “вдвое”, чтобы увеличить потребление калорий (т.е. добавить в два раза больше порошка с тем же количеством воды). Орехи, бобовые, и масло - все эти продукты содержат высокий уровень белка и могут быть более доступными, в зависимости от региона. То же самое касается листовых и зеленых овощей. Отговорить семьи от покупки дорогих витаминных добавок и побудить их вместо этого приобретать высококалорийные продукты.
- Порекомендовать членам семьи, чтобы ребенок ел в течение дня маленькими порциями. Для больного ребенка сидеть за большой тарелкой может быть непривычно. 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.

Особые группы населения: новорожденные и подростки

Новорожденные

Новорожденные подвержены высокому риску, как туберкулезной инфекции, так и заболевания туберкулезом. Кроме того, не имеется достаточно данных и опыта лечения МЛУ-ТБ у данной особо уязвимой группы детей. Как правило, если женщина больна МЛУ-ТБ и результаты посева в последний месяц беременности были положительными, можно предположить, что новорожденный был подвергнут риску инфицирования МЛУ-ТБ. Заболевание может передаваться ребенку внутриутробно или после рождения воздушнокапельным путем. Несмотря на ограниченность данных по лечению МЛУ-ТБ во время беременности, клинический опыт подсказывает, что для лечения могут использоваться наиболее используемые в терапии МЛУ-ТБ препараты. Однако по возможности следует избегать применения инъекционных лекарственных средств, особенно во время первого триместра беременности, вследствие их неблагоприятного воздействия на формирование у плода слухового органа. Выбор метода лечения МЛУ-ТБ во время беременности должен осуществляться на основе сопоставления рисков нелеченого МЛУ-ТБ — включая смерть матери и заражение новорожденного — с рисками токсического воздействия на новорожденного препаратов второго ряда. Все беременные женщины, проходящие лечение МЛУ-ТБ, должны получать пиридоксин (витамин В6).

Что же касается лечения детей, родившихся у женщин с МЛУ-ТБ, они должны быть обследованы для выявления признаков или симптомов активного заболевания сразу же после рождения, а затем обследоваться на регулярной основе. Туберкулиновая кожная проба и анализ секретиции гамма-интерферона (IGRA) не являются достаточно достоверными для новорожденных детей. Задача еще более осложняется тем, что у новорожденных с большей долей вероятности развивается диссеминированное поражение и нетипичные симптомы туберкулеза, включая раздражительность, плохой аппетит, спленомегалию и гепатомегалию. Для подтверждения диагноза МЛУ-ТБ у новорожденного, мать которого во время беременности имела активный МЛУ-ТБ, необходимо провести обследование плаценты. Дополнительные диагностические обследования детей с подозрением на МЛУ-ТБ, должны включать немедленное проведение аспирации желудочного содержимого, с последующим проведением трех дополнительных желудочных аспираций, спинномозговую пункцию, анализы крови, кожный мазок и другие необходимые мазки/пробы для микробиологических исследований, а также рентгенографию органов грудной клетки или другие диагностические исследования по показаниям. При подозрении на заболевание необходимо как можно скорее начать лечение, которое должно быть основано на результатах тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) матери. Применяются такие же рекомендации по дозировке, как и для более старших детей.

Дети, родившиеся у женщин, проходящих лечение МЛУ-ТБ, должны вскармливаться грудью, если мать в состоянии это делать. В грудном молоке присутствуют препараты второго ряда в небольшой концентрации, поэтому новорожденный должен получать пиридоксин (витамин В6). Во время кормления грудью женщины с положительным результатом посева должны надевать хирургическую маску, и ребенок не должен спать в одной кровати с матерью. Однако стандартный

протокол лечения МЛУ-ТБ не требует разделения матери и ребенка. Больные и подвергающиеся риску заболевания новорожденные должны наблюдаться предпочтительно неонатологом или клиническим врачом с опытом лечения МЛУ-ТБ у новорожденных.

Подростки

Подростки (к которым по определению ВОЗ относятся лица в возрасте от 10 до 19 лет) часто представляют собой группу, обходимую вниманием при обсуждении лечения МЛУ-ТБ у детей.

Клинические проявления ТБ у этой группы и возможность производить бактериологическое исследование мокроты часто приводит к тому, что они рассматриваются как взрослые пациенты. Однако данные многочисленных экспериментальных исследований показали, что у подростков наблюдаются худшие по сравнению с взрослыми результаты лечения, особенно если эти подростки инфицированы ВИЧ. У лиц этой группы, отличающихся быстроменяющимися эмоциональными и социальными потребностями, особого внимания требует соблюдение режима лечения, и кроме того, данные наблюдений показывают, что у подростков может наблюдаться более высокий, чем у взрослых уровень смертности. Большинство случаев смертности приходится на начальный период лечения, что может означать позднюю диагностику заболевания. По этим причинам очень важно учитывать специфические потребности этой особой группы при диагностировании МЛУ-ТБ и для обеспечения соблюдения режима лечения. Большую пользу для этой группы могут принести клубы поддержки подростков, подобные тем, которые использовались для подростков, инфицированных ВИЧ.



Фото любезно предоставлено Дженнифер Фурин

РАЗДЕЛ 4: ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

Инфекционный контроль имеет первостепенное значение в лечении МЛУ-ТБ у детей. Дети должны быть защищены от заражения МЛУ-ТБ как в медицинских учреждениях, так и дома. Лечение детей МЛУ-ТБ должно проходить в безопасных условиях, чтобы не вызвать у них ненужного психологического стресса, и избежать того, чтобы сделать их жертвами стигмы. Дети с МЛУ-ТБ обычно лучше переносят лечение в домашней обстановке и в условиях, когда они могут вернуться к нормальной деятельности, например, ходить в школу. В большинстве случаев, при условии, если ребенок находится на соответствующей терапии МЛУ-ТБ, риск передачи МЛУ-ТБ очень низкий. В этом разделе предоставляется практическое руководство по инфекционному контролю в медицинских учреждениях, дома и в обществе, в котором признается необходимость снижения риска передачи МЛУ-ТБ, в то же время признавая важные потребности развития растущего ребенка. В этом разделе рассматриваются:

- Все члены семьи детей с МЛУ-ТБ должны самостоятельно пройти обследование на туберкулез опытным специалистом
- Инфекционный контроль на уровне медицинских учреждений
- Инфекционный контроль в обществе

Инфекционный контроль на уровне медицинских учреждений

Несмотря на то, что изолированные палаты по принципу воздушного потока с отрицательным давлением и меры предосторожности являются золотым стандартом противотуберкулезного инфекционного контроля, существуют простые меры, которые можно легко выполнить, чтобы сделать нозокомиальную передачу МЛУ-ТБ менее вероятной. К ним относятся:

- Попросить пациентов ожидать на улице.
- Использовать окна для естественной вентиляции.
- Иметь в наличии выделенные зоны ожидания для больных туберкулезом и больных МЛУ-ТБ с отдельными входами и разным потоком воздуха.
- Рассмотреть возможность выделения зоны ожидания для пациентов с кашлем, если пространство это позволяет.
- Разделить зоны ожидания для пациентов с ВИЧ, которые имеют высокий риск быть инфицированными туберкулезом.
- Избегать совпадения в графиках визитов здоровых пациентов в те дни, когда проходит осмотр пациентов с наличием доказанного МЛУ-ТБ.
- Обеспечивать соответствующим лечением всех пациентов и поддерживать на должном уровне до его завершения
- Пациенты с активным кашлем должны носить хирургические маски, чтобы уменьшить риск передачи инфекции.

- Избегать ненужных госпитализаций.
- Выписывать пациентов из палат как можно быстрее, как только было начато проведение эффективной терапии и она может быть продолжена в общине. Это может занять от нескольких дней до нескольких недель до начала терапии МЛУ-ТБ.
- Принять специальные меры инфекционного контроля во время проведения опасных в инфекционном отношении диагностических процедур, таких как сбор индуцированной мокроты.

Наглядный пример: Инфекционный контроль

Руанда

В амбулатории первичной медицинской помощи в сельской части Руанды, медицинская сестра отмечает, что три пациента были диагностированы и в настоящее время проходят лечение по поводу МЛУ-ТБ. Один из них - 5-летний ребенок, которого наблюдали в клинике 6 месяцев назад с симптомами диареи. Медицинская сестра очень беспокоится о возможности передачи туберкулеза в стенах ее маленькой четырехкомнатной клиники. Она просит государственные службы предоставить ей несколько скамеек, чтобы пациенты могли ожидать снаружи, но она знает, что это не будет работать в сезон дождей. Она управляет женской консультацией по средам утром и клиникой вакцинации по утрам в среду и четверг. Она просит всех пациентов с туберкулезом приходить для сдачи мокроты и прохождения контролируемой терапии после 2 часов дня по средам и четвергам, и уходя из клиники она оставляет окна открытыми на ночь. Она также организывает проведение контролируемого лечения для своих пациентов с МЛУ-ТБ и посещает их ежемесячно дома с целью последующего наблюдения и для забора мокроты. Она также отправила запрос на установки небольшого навеса для клиники, чтобы сбор мокроты можно было проводить на улице даже в дождливую погоду.

Инфекционный контроль в условиях общины

Пациентов с МЛУ-ТБ можно безопасно лечить в амбулаторных условиях и риск текущей передачи является очень низким, если пациент получает соответствующую терапию по поводу МЛУ-ТБ. Следует принимать определенные общественные и бытовые меры безопасности для снижения риска передачи заболевания в семье или обществе. К этому относятся:

- Больные МЛУ-ТБ в идеале должны спать в отдельной комнате.
- Окна в доме больного МЛУ-ТБ должны быть открытыми как можно чаще.
- Больные МЛУ-ТБ должны больше времени проводить на улице, в том числе во время посещения друзьями и членами семьи.
- Больные МЛУ-ТБ должны быть обеспечены социальной поддержкой, чтобы иметь возможность остаться на терапии МЛУ-ТБ.

Члены семьи и общины часто опасаются заражения МЛУ-ТБ, когда ребенок с МЛУ-ТБ возвращается в общество. Пока ребенок получает надлежащее лечение МЛУ-ТБ, риск его инфекционной заразности является низким. После того, как результат его или ее мазка будет отрицательным, он или она должны вернуться к нормальной жизнедеятельности, включая посещение школы и спортивных секций, при условии, если его или ее клиническое состояние позволяет. Соответствующее обучение должно предоставляться членам семьи и ключевым членам сообщества (то есть учителям, тренерам, священнослужителям). Это позволит снизить уровень стигмы и дискриминации. Конкретные пункты, которые следует учитывать:

- После того, как ребенок начнет получать лечение МЛУ-ТБ, он или она имеет малую вероятность передачи заболевания.
- Если результат мазка отрицательный, ребенок не должен носить маску в общественных местах.
- Дети с МЛУ-ТБ могут совместно использовать ваннные комнаты, посуду, мячи, инструменты, мелки и т.д.
- Дети с МЛУ-ТБ чувствуют себя лучше физически и психологически, когда они могут вернуться в свою обычную среду и к обычной деятельности.

Клинический случай: Инфекционный контроль

Перу

Бланка - 9-летняя девочка, у которой был диагностирован МЛУ-ТБ 3 месяца назад. Ее клиническое состояние улучшилось, и она готова вернуться домой. Ее семья и друзья рады, что она возвращается, но они беспокоятся, что могут заразиться от нее. Они начинают сплетничать по соседству, и некоторые люди даже угрожают запретить ей входить в подъезд своего дома.

Взволнованная мать поговорила с местным священником, который согласился помочь ей поговорить о МЛУ-ТБ с общиной. Он читает проповедь в воскресенье перед возвращением Бланки домой, в которой он приводит сообществу факты о МЛУ-ТБ. Он и мать Бланки ответили на любые вопросы людей. Квартира Бланки очень маленькая и у нее нет возможности иметь свою собственную спальню. Тем не менее, церковь пожертвовала матрас для ее матери, и Бланка возвращается домой, где и будет спать. Через неделю после возвращения домой она вернулась в школу. На второй недели по возвращению ее учитель посылает записку домой, в которой говорится о том, что Бланка была наказана за то, что попросила карандаш у другого ребенка. Мать Бланки организовала встречу священника, чтобы также провести беседу в школе. Бланка каждый день проходит терапию под прямым наблюдением со стороны медицинского работника до того, как пойти в школу. Через 2 месяца, она полностью вернулась к полноценной жизни и играет за футбольную команду девочек.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА (ВЫБОРОЧНАЯ)

Это руководство призвано предоставить практические советы для врачей и программ, занимающихся ведением детей, инфицированных и больных МЛУ-ТБ. Большая часть материала в этом руководстве является резюме из собранных экспертных заключений. В дополнение к мнению экспертов, при разработке данного руководства были использованы некоторые ключевые ссылки. К ним относятся:

Рецензируемые статьи

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.

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 Feb 24: Epub ahead of print.

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.

Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis.* 2012 Feb 24: Epub ahead of print.

Seddon JA, Hesselning 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.

Книги, материалы конференций 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]
- 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. Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2010. [Accessed at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf]
- 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: ОБРАЗЕЦ ФОРМЫ ПРИЕМА

ЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ	
Имя:	Дата оценки:
Опекун:	Дата рождения:
Место жительства:	Возраст:
	Пол:
Номер телефона:	Номер медицинской карты:
	Адрес и номер мобильного телефона (если отличается от вышеуказанного):
Имя лица, проводившего оценку:	
Наименование медицинского учреждения:	
ИСТОРИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА	
<input type="checkbox"/> Никогда не диагностировали	Год, в котором впервые был диагностирован туберкулез:
Получал ли пациент прививку БЦЖ? <input type="checkbox"/> Да, год(-ы): _____ <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно	Диагноз поставлен при помощи: <input type="checkbox"/> Анализ на наличие КУБ <input type="checkbox"/> Другой метод (указать): <input type="checkbox"/> Посев культуры <input type="checkbox"/> Рентген грудной клетки
Подозреваемый первичный МЛУ-ТБ <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	
Проверьте все факторы риска, которые применяются: <input type="checkbox"/> Тесный контакт с человеком, с известным наличием МЛУ-ТБ <input type="checkbox"/> Тесный контакт с человеком, который умер от туберкулеза или прошел неудачное лечение туберкулеза <input type="checkbox"/> Предыдущее лечение <input type="checkbox"/> Неудача в текущего курса лечения туберкулеза	
Резюме препаратов, которые ранее применялись в ходе противотуберкулезной терапии (отметить каждый препарат, который пациент получал в течение >1 месяца) <input type="checkbox"/> INH <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> FQ <input type="checkbox"/> AMX-CLV <input type="checkbox"/> RIF <input type="checkbox"/> KM <input type="checkbox"/> THA/PTO <input type="checkbox"/> CFZ <input type="checkbox"/> EMB <input type="checkbox"/> AMK <input type="checkbox"/> CS <input type="checkbox"/> Другие: _____ <input type="checkbox"/> PZA <input type="checkbox"/> CM <input type="checkbox"/> PAS <input type="checkbox"/> Другие: _____	
ИСТОРИЯ ВАКЦИНАЦИИ	
Сделаны ли ребенку все прививки согласно возрасту: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Если нет, то каких вакцин не хватает?	Проводилась ли пациенту прививка БЦЖ? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Остался ли шрам от БЦЖ? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Посещает ли ребенок сейчас школу: <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Не известно	Кто осуществляет основной уход за ребенком?
Количество членов семьи:	Были ли наняты лица, осуществляющие уход за ребенком? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Количество членов семьи на момент постановки диагноза туберкулез:	Если да, кем они работают?
Количество членов семьи на момент постановки диагноза МЛУ-ТБ:	Проходили ли родители анализ на ВИЧ? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Насколько далеко пациент живет от медицинского учреждения?	Если да, укажите дату и результат:
Как пациент добирается до медицинского учреждения?	Сколько времени пациент добирается до медицинского учреждения?

ОБЗОР СИСТЕМ

Отметьте все подходящие пункты	
<input type="checkbox"/> Кашель <input type="checkbox"/> Отхождение мокроты <input type="checkbox"/> Плохой аппетит <input type="checkbox"/> Потеря веса <input type="checkbox"/> Бронхоспазм	<input type="checkbox"/> Одышка в покое <input type="checkbox"/> Одышка при физической нагрузке <input type="checkbox"/> Усталость, вялость, не хочет играть
<input type="checkbox"/> Отек или «образование узлов» на шее, руках или в паху <input type="checkbox"/> Боль в позвоночнике <input type="checkbox"/> Боль в спине <input type="checkbox"/> Другие: _____	
<input type="checkbox"/> Кровохарканье	Д ата первого эпизода кровохарканья:
Наибольшее количество в мл:	Дата последнего эпизода кровохарканья:
Последнее количество в мл:	Дата последнего эпизода кровохарканья:
Применяемые препараты в настоящее время:	Аллергии или побочные реакции:

ИСТОРИЯ ПРОШЛЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сахарный диабет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Астма <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет	Предыдущая (-ие) госпитализация (-ий)? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Другое:		Госпитализация (-ий) в пульмонологическом отделении? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Проходил ли пациенту анализ на ВИЧ? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Если да, укажите дату и результат:		Причина госпитализации (-ий): Наименование больницы (-):
Предыдущее переливание крови <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет		Дата предыдущего переливания крови: Показание к переливанию крови:

ИСТОРИЯ РОЖДЕНИЯ И ИСТОРИЯ ПРОШЛЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Родился ли пациент в домашних условиях? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Получала ли мать дородовой уход? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Были ли проблемы при рождении? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Если да, опишите	Прошлые хирургические вмешательства <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Процедура (-ы): Дата(-ы) хирургических вмешательств: Осложнения:
--	--

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Температура:	АД:	ЧЧС:	ЧДД:
Вес:	Рост:	ИМТ:	

Внешний вид

Голова, Глаза, Уши, Нос, Горло	Наличие лимфаденопатии?	Сердце	Легкие
Конъюнктивы:	Набухание шейных вен:	Тахикардия?	Одышка?
Склеры:	Увеличение щитовидной железы:	Шумы?	Влажные хрипы?
Ротоглотка:		Дополнительные тона сердца?	Бронхиальное дыхание?
Живот	Конечности	Неврологический статус	Статус развития
Кишечные шумы?	Отек?	Психическое состояние:	Опишите развитие согласно возрасту:
Органомегалия?	Цианоз?	Рефлексы:	
Чувствительность?	Пульсация?	Сила:	
		Походка:	

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ

Анализ чувствительности к препаратам:

Номер пробы	Дата забора пробы	Дата полученных результатов	Результат анализа на КУМ (Полож., Отриц., Неизвестно)	Лабораторные анализы	Резистентность 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			

Рентгенограмма грудной клетки:

Другие результаты лабораторных исследований:

Клиническое впечатление/план:

РЕЗЮМЕ ИЗВЕСТНЫХ КОНТАКТОВ С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

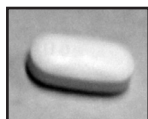
Имя контактируемого лица:	Связь с пациентом	Дата постановки диагноза туберкулез	Проживал в одном доме с больным ТБ?	Наличие нескольких курсов лечения в прошлом?	Умер во время лечения?	История подтвержденного диагноза МЛУ-ТБ?	Текущий статус КУМ*	Текущий статус контакта**	К каким препаратам имеется устойчивость?
			Д Н Н	Д Н Н	Д Н Н	Д Н Н	П О Н	В У Л С	
			Д О Н	Д О Н	Д О Н	Д О Н	П О Н	В У Л С	
			Д О Н	Д О Н	Д О Н	Д О Н	П О Н	В У Л С	
			Д О Н	Д О Н	Д О Н	Д О Н	П О Н	В У Л С	

Если не указано иное, укажите **Да**, **Нет**, или **Неизвестно**

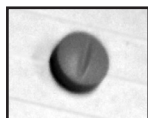
* Для КУМ-статуса, укажите **Положительный**, **Отрицательный** или **Неизвестно**

** Для текущего состояния, укажите **Вылечен**, проходите **Лечение**, имеются **Симптомы**, но лечение не получает, **Умер**, или **Неизвестно**.

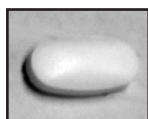
ПРИЛОЖЕНИЕ В: ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ



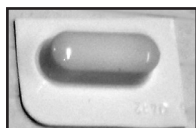
Кларитромицин (CLR)
Лекарственная форма: таблетки
Дозировка: 500 мг



Протионамид (РТО)
Лекарственная форма: таблетки
Дозировка: 250 мг



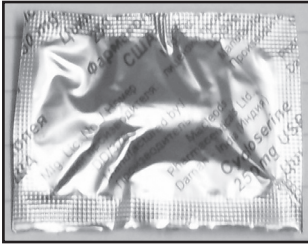
Амоксициллин-клавулановая кислота (AMX-CLV)
Лекарственная форма: таблетки
Дозировка: 500 мг



Моксифлоксацин (МФХ)
Лекарственная форма: таблетки
Дозировка: 400 мг



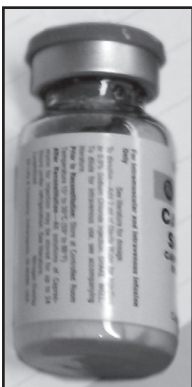
Клофазимин (CFZ)
Лекарственная форма: мягкий гель
Дозировка: 100 мг



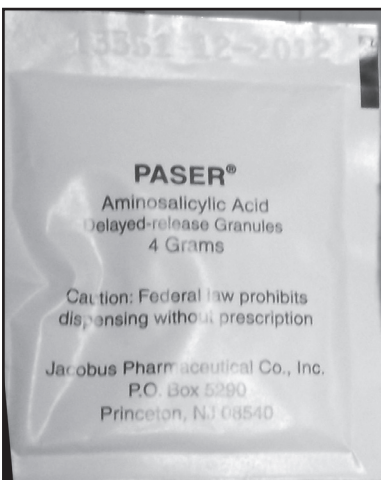
Циклосерин (CS)
Лекарственная форма: капсулы
Дозировка: 250 мг



Канамицин (KM)
Лекарственная форма: раствор для инъекций
Дозировка: 500 мг



Капреомицин (CM)
Лекарственная форма: лиофилизированный порошок
Дозировка: 1 г



Пара-аминосалициловая кислота (PAS)
Лекарственная форма: гранулы
Дозировка: 4 г

ПРИЛОЖЕНИЕ С: ФОРМА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ ИЗ КОНТАКТА С БОЛЬНЫМ МЛУ-ТБ

ЛИЧНЫЕ ДАННЫЕ РЕБЕНКА			
Имя ребенка:		Наименование клиники:	
Дата рождения ребенка:		Номер телефона больницы:	
Номер папки ребенка:		Номер факса больницы:	
Адрес ребенка:			
ИНФОРМАЦИЯ ПО СЛУЧАЮ			
Наименование случая:		Дата забора пробы:	
Связь с пациентом:		Результат анализа мокроты:	
Результат анализа на КУМ:			
	Устойчивость к	Чувствительность к	Анализ не проводился
Изониазид			
Рифампицин			
Офлоксацин			
Амикацин			
Этионамид			
ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ			
Вес:	Дата анализа на ВИЧ:	Дата анализа Манту:	Дата рентгена грудной клетки:
Рост/длина:	Результат анализа на ВИЧ:	Размер результата анализа Манту (мм):	Клиническое впечатление о рентгене грудной клетки:
Симптомы:		Ведение случая:	
<input type="checkbox"/> Кашель >2 недель <input type="checkbox"/> Высокая температура тела <input type="checkbox"/> Потеря веса <input type="checkbox"/> Ночная потливость <input type="checkbox"/> Снижение энергии <input type="checkbox"/> Патологии суставов /позвоночника		<input type="checkbox"/> Направление <input type="checkbox"/> Профилактика <input type="checkbox"/> Выписка/наблюдение	
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ			
	Дата начала проведения	Дозировка	Количество таблеток
Изониазид			
Офлоксацин			
Этамбутол			
Другое:			

ГРАФИК МОНИТОРИНГА

Месяц	Вес	Рост	Проведенный клинический обзор
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			

ПРИЛОЖЕНИЕ D: ПРОТОКОЛЫ ЗАБОРА ПРОБ

Аспирация желудочного содержимого

Аспирацию желудочного содержимого можно использовать у детей, в случае невозможности получить самостоятельно выделенную мокроту или индуцировать при помощи гипертонического раствора. Поскольку аспирация желудочного содержимого не является процедурой, вызывающей образование аэрозоля, риск передачи инфекции низкий. 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.

Процедуры аспирация желудочного содержимого описаны в соответствии с руководством ВОЗ, 2006 года. Видео с инструкциями данной процедуры доступно по ссылке: https://www.youtube.com/watch?v=IWI_TY_LbZk&feature=youtu.be

Противопоказания

- Ребенка принимал еду в течение последних 4 часов перед проведением процедуры
- Низкое число содержания тромбоцитов или склонность к кровотечениям

Необходимый материал

- Нестерильные перчатки
- Назогастральный зонд (10F)
- Шприц 5-30 мл с соответствующим разъемом для назогастрального зонда
- Лакмусовая бумага
- Контейнер для забора материала
- Формы лабораторных запросов
- Ручка
- Стерильная вода или физиологический раствор
- Раствором бикарбоната натрия (8%)
- Спирт/хлоргексидин

Процедура

- Положите ребенка на спину или в положении на боку
- Попросите ассистента поддержать ребенка.
- Измерьте расстояние между носом и животом, чтобы оценить расстояние, на которое потребуется вставить трубку в желудок.
- Прикрепите шприц к назогастральному зонду.
- Аккуратно вставьте назогастральный зонд через нос и продвигайте его в желудок.
- Извлеките содержимое желудка (2-5 мл), используя шприц, прикрепленный к назогастральному зонду.

- Чтобы проверить правильность размещения зонда, проверьте содержимое желудка с помощью лакмусовой бумаги: синяя лакмусовая бумага становится красной в ответ на реакцию с кислым содержимым желудка. Размещение зонда можно также проверить, введя 3-5 мл воздуха в желудок и при помощи прослушивания живота стетоскопом.
- Если жидкость не отсасывается, введите 5-10 мл стерильной воды или физиологического раствора и попытайтесь снова провести аспирацию. Если попытка не удалась, попробуйте снова. Не повторяйте попытку более чем три раза.
- Извлеките содержимое желудка (в идеале, по крайней мере 5-10 мл).
- Перенесите желудочную жидкость из шприца в стерильный контейнер.
- Добавить равный объем бикарбоната натрия в пробу для нейтрализации кислотного содержимого желудка и предотвращения разрушения микобактерий.

После проведения процедуры

- Протрите контейнер с собранным материалом спиртом / хлоргексидином, чтобы предотвратить перекрестное заражение и промаркируйте контейнер.
- Заполните формы лабораторного запроса.
- Как можно скорее отправьте образец в холодильной сумке в лабораторию для обработки (в течение 4 часов).
- Дайте ребенку обычную пищу, к которой он/она привык(-ла).

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 моменты

- С целью получения материала эту процедуру можно повторять дважды за один день с интервалом между процедурами не менее 4 часов.
- По причине риска возникновения бронхоспазма процедуру должен проводить только специально обученный медицинский персонал, предпочтительно медицинская сестра.
- Индуцирование мокроты является процедурой, вызывающей образование аэрозоля. Таким образом, должны быть приняты соответствующие меры инфекционного контроля. В частности:
 - Должно быть доступно соответствующее место. Минимальным требованием является небольшая комната с хорошей вентиляцией.
 - Персонал должен использовать респираторы, защитные очки и нестерильные перчатки.

Необходимый материал

Общее

- Маска (респиратор) для медицинского работника, выполняющего процедуру и лица, осуществляющего уход за пациентом (при наличии)
- Защитные очки и нестерильные перчатки для оператора
- Кислород
- Пульсоксиметр
- Форма запроса

Подготовка предварительно распыления

- Разделитель (удерживающая камера) и маска
- Дозированный ингалятор с сальбутамолом

Распыление

- Маска, камера и зонд
- Антибактериальный фильтр
- Распылитель (предпочтительным типом является ультразвуковой)
- Стерильный раствор 3-6% хлорида натрия, при возможности охлажденный (обладает более раздражающим действием)

Аспирация

Оборудование для отсасывания материала обычно требуется только для детей в возрасте до 5 лет.

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

Меры инфекционного контроля

Управление материалами

- Разделители (удерживающие камеры) должны быть либо простерилизованы после каждого пациента (предпочтительно) или продезинфицированы после каждого пациента путем замачивания в дезинфицирующем растворе течение не менее 15 минут. Затем их следует промыть и замочить снова в новой ванночке с дезинфицирующим раствором в течение 15 минут. Хорошо промыть и затем вытереть насухо.
- Все маски, зонды, отсасывающие катетеры и шприцы необходимо продезинфицировать в 2% растворе хлора, а затем выбросить.
- Антибактериальные фильтры следует устанавливать и заменять для каждого пациента, чтобы защитить распылитель, кислородный баллон (если используется), и любое аспирационное устройство (если используется).

Организация окружающей среды

Место проведения процедуры следует оставить с открытыми окнами или

включенным вентилятором, и не использовать по крайней мере в течение 30 минут после проведения процедуры, чтобы позволить провести адекватную замену воздуха в помещении. Никто не должен входить в эту комнату в течение данного периода без респиратора.

Противопоказания

- Пациент принимал еду в последние 2 часа перед проведением процедуры.
- Тяжелая дыхательная недостаточность.
- Оксигенация крови не менее 92%.
- Кровотечение - низкое число содержания тромбоцитов, кровотечения из носа или другой источник кровотечения.
- Спутанное сознание.
- Наличие в анамнезе данных о клинически значимой бронхиальной астме или хроническом обструктивном заболевании дыхательных путей.

Процедура

До распыления

- Разъяснить ход проведения процедуры пациенту и сопровождающему взрослому.
- Разместить пациента в положении сидя.
- Попросить детей более старшего возраста ополоснуть рот водой.
- Используйте пульсоксиметр для получения базового показателя насыщения кислородом.
- Проведите 2 вспыскивания сальбутамола с интервалом в 10 секунд. Используйте удерживающую камеру для всех детей. Подождите 5 минут перед началом распыления.
- Подготовьте контейнер для мокроты.

Распыление

- Заполните распылитель 5 мл 3-6% гипертонического раствора.
- Наденьте респиратор N95 или FFP2 и предоставьте еще один сопровождающему взрослому.
- Поместите распыляющую маску на лицо пациента.
- Попросите пациента вдохнуть.
- Остановите процедуру и получите пробу, как только у пациента начнется продуктивный кашель. У маленьких детей особое внимание необходимо уделить отсасыванию в нужный момент, чтобы избежать проглатывания пробы. Если отхождение мокроты не индуцируется во время процедуры, продолжите проведение процедуры пока резервуар пустой (не более 15 минут), затем попытайтесь провести забор пробы.

Необходимо наблюдать за пациентом во время процедуры на предмет возникновения дыхательной недостаточности. Следует остановить процедуру в любой момент, если развивается сильный кашель или возникают хрипы.

Отсасывание через носоглотку (как правило, требуется для детей <5 лет)

- Проведите похлопывание по грудной клетке от 1 до 2 минут.
- Положите ребенка на плоскую поверхность на бок, лицом в сторону от медицинского работника, осуществляющего процедуру.
- При наличии устройства для механического отсасывания или вытяжки слизи, используйте их. Если нет в наличии:
 - Установите отсасывающий катетер на шприц (50 мл). Смажьте конец катетера смазкой.
 - Измерьте расстояние от кончика носа до козелка уха. Вставьте отсасывающий катетер на данную глубину.
 - При введении и выведении зонда, потяните поршень шприца, чтобы провести отсасывание.
 - После того, как шприц наполнится воздухом и слизью, отсоедините его от отсасывающего катетера и удалите воздух (кончик должен быть обращен вверх), чтобы только слизь осталась в шприце.
 - Для сбора слизи, наберите 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида в шприц для ополаскивания, затем слейте содержимое в контейнер для образца.

Обратите внимание, что иногда мокрота может не производиться в течение 24 часов после проведения процедуры. Поэтому, если хороший образец мокроты не был произведен сразу, то детям старшего возраста могут дать контейнер для забора пробы домой.

Все пациенты должны наблюдаться в течение не менее 15 минут после проведения процедуры, чтобы убедиться в отсутствии признаков дыхательной недостаточности. Еще раз проверьте оксигенацию крови после проведения процедуры. Дайте пациенту подышать кислородом, если уровень насыщения ниже 90%.

Возможные побочные эффекты

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

- Приступы кашля (~ 40%)
В случае тяжелых побочных реакций остановите процедуру и назначьте сальбутамол. Кислород должен быть доступен, его применение может потребоваться в тяжелых случаях.
- Кровотечение из носа (~ 8%)
Прекратите проведение процедуры и примените постоянное давление на среднюю часть носа до остановки кровотечения. Обратите внимание, что очень часто можно увидеть кровь в пробах, отобранных из носоглотки методом отсасывания; это само по себе не является побочным эффектом.

- Одышка (<1%)

Внимательно следить за ребенком. Прекратите проведение процедуры, если одышка увеличивается. Назначьте сальбутамол и дайте подышать кислородом при тяжелой реакции.

- Рвота (<1%)

Прекратите проведение процедуры и наблюдайте за ребенком до прекращения рвоты.



Проект по контролю за распространением туберкулеза с множественной
лекарственной устойчивостью в педиатрии для передачи в Департамент
глобального здравоохранения и социальной медицины

Гарвардская медицинская школа
641 Хантингтон Авеню
Бостон, штат Массачусетс 02115
США

www.sentinel-project.org