

Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей:

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Пятое издание, март 2022 г.

Это руководство было разработано и написано в рамках проекта «The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis» («Проект Sentinel по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом у детей») [(http:](http://sentinel-project.org/))/[/sentinel-project.org/).](http://sentinel-project.org/))

Предпочтительная цитата: Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей: практическое руководство. Бостон, США: «The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis» («Проект Sentinel по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом у детей»); ноябрь 2021 г., пятое издание

Diagram, shape

Description automatically generated

«The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis» («Проект Sentinel по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом у детей») представляет собой глобальное партнерство исследователей, опекунов и активистов, целью которого является разработка и внедрение научно обоснованных стратегий предотвращения детской смертности от этого излечимого заболевания. Мы — обучающая сеть, мы стремимся генерировать и распространять знания и данные для немедленных действий.

Пятое издание этого руководства основано на руководстве «Management of Multidrug- Resistant Tuberculosis in Children» («Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей»): практическое руководство, первое издание, ноябрь 2012 г., второе издание, март 2015 г., третье издание, ноябрь 2016 г., и четвертое издание, август 2018 г., ресурс, разработанный в рамках «The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis» («Проект Sentinel по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом у детей»)

*Фото на обложке предоставлено Марселой Томмази.*

***Благодарности***

В основной комитет по написанию этого руководства входили: Дженнифер Фурин, Джеймс Седдон и Мерседес Бесерра.

Среди других участников: Джей Ачар, Фархана Аманулла, Аннемике Брэндс, Граниа Бригден, Гунта Дравниеце, Энтони Гарсиа-Пратс, Малгожата Гжемска, Аннеке Хесселинг, Керри Холлоуэй, Чжэн Хуйвен, Александр Кей, Узма Хан, Икбал Мастер, Бен Марэ, Линдси МакКенна, Карлос Перес-Велес, Аня Рейтер, Х. Саймон Шааф, Джеффри Старке, Марсела Томмази, Пилар Устеро, Сабина Веркуйл, Джессика Винеберг, Аскар Едильбаев и Кортни Юэн.

Редакционные комментарии ко второму изданию предоставили Агнес Гебхард, Мария Инсуа, Иева Леймане и Квонджун Сынг. Следующие лица внесли свой вклад в более ранние издания этого практического руководства, которое легло в основу

этого четвертого издания: Тоня Арскотт-Миллс, Карен Дэй, Эрнан Дель Кастильо, Питер Дробак, Марианна Гейл, Челси Гон-Марк, Элизабет Харауш, Дж. Кейт Джозеф, Марина Маринкович, Шэрон Нахман, Майкл Рич, Уруваши Сингх, Сумья Сваминатан, Ариэль Толман, Чжэн Ян , Чжао Яньлинь, Аскар Едильбаев и Кортни Юэнь.

Авторы этого руководства благодарны бесчисленным людям за потраченное время, опыт и за их щедрость, которые привели к написанию более ранних изданий руководства. Прежде всего, мы думаем о детях и их семьях, которые ежедневно сталкиваются с этим заболеванием. Их храбрость вдохновляет нас, и именно ради них мы стремимся свести к нулю детскую заболеваемость туберкулезом и смертность. За финансирование и моральную поддержку

мы благодарим «Stop TB Partnership» (Партнерство «Остановить ТБ») и замечательных людей, которые там работают. Наконец, мы благодарим мужчин и женщин, которые заботятся о больных детях по всему миру. Пусть придет тот день, когда у всех детей появится надежда на счастливую и здоровую жизнь.

# СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 1: ДИАГНОЗ 10

РАЗДЕЛ 2: РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ 12

РАЗДЕЛ 3: МОНИТОРИНГ 32

РАЗДЕЛ 4: КОНТАКТЫ МЛУ-ТБ 80

РАЗДЕЛ 5: ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ 84

[ИЗБРАННЫЕ ССЫЛКИ 89](#_TOC_250001)

ПРИЛОЖЕНИЯ 93

[Приложение A. Образец бланка заявки 93](#_TOC_250000)

Приложение B1. Лекарства, используемые для лечения МЛУ-ТБ 100

Приложение B2. Избранные педиатрические составы

лекарств, используемых для лечения МЛУ-ТБ 102

Приложение C. Форма управления контактами 104

Приложение D. Процедуры сбора образцов 106

***Отказ от ответственности***

В отношениях между «The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis» («Проект Sentinel по борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом у детей») (далее именуемым «The Sentinel Project») и вами The Sentinel Project или его лицензиары всегда владеют и сохраняют за собой все права, права собственности и интересы в отношении руководства «Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей: практическое руководство», включая все права на интеллектуальную собственность. Вы можете использовать и копировать Практическое руководство

или его части, при условии, что вы (i) незамедлительно уведомите The Sentinel Project по электронной почте [sentinel\_project@hms.harvard.edu](mailto:sentinel_project@hms.harvard.edu) о любом таком использовании и (ii) воспроизведете все уведомления об авторских правах, претензиях или резервировании прав, указывающие на Практическое руководство, полученное вами, на всех копиях, сделанных в соответствии с этим предложением.

Используя Практическое руководство, вы признаете, что (i) участники и авторы не гарантируют полноту или точность информации, содержащейся в Практическом руководстве,

(ii) Практическое руководство не представляет и не включает в себя все данные или другую информацию, которая может иметь отношение к вам, (iii) части Практического руководства могут быть устаревшими и быть заменены в результате последующих изменений в применимом законодательстве, нормативных актах или условиях, влияющих на некоммерческие организации здравоохранения в целом, и (iv) Участники и Авторы не обязаны обновлять Практическое руководство или, в случае обновления, предоставлять дополнительные обновленные версии Практического руководства.

В максимальной степени, разрешенной применимым законодательством, ни один из Участников и Авторов не несет ответственности ни при каких обстоятельствах или в соответствии с какой-либо теорией права, деликта, контракта, строгой ответственности или иным образом за любые прямые, косвенные, специальные, случайные, вытекающие, примерные или штрафные санкции, или любые другие травмы и/или ущерб (фактические или предполагаемые), включая, помимо прочего, убытки, вызванные ошибками, упущениями или доверием, использованием или действием любых идей, инструкций, процедур, продуктов или методов содержащиеся в материалах, включенных в данное руководство.

Используя это руководство, вы признаете и соглашаетесь с условиями этого уведомления.



Фото предоставлено Дженнифер Фурин

# ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой растущий глобальный кризис в области здравоохранения; *МЛУ-ТБ*

определяется как заболевание ТБ, вызываемое штаммами *Mycobacterium* tuberculosis с устойчивостью in vitro, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину, и, по оценкам, сегодня в мире насчитывается более пяти миллионов человек, инфицированных и больных лекарственно-устойчивыми формами ТБ. По мере расширения использования Xpert MTB/RIF® для выявления как ТБ, так и устойчивости к рифампицину, все чаще используется термин «устойчивый к рифампицину ТБ» (РУ-ТБ). В целом, РУ-ТБ лечат так же, как и МЛУ-ТБ, поэтому термин МЛУ-ТБ будет использоваться в данном Практическом руководстве для обозначения РУ-ТБ.

Дети составляют значительную часть больных туберкулезом: ежегодно около 30 000 детей заболевают МЛУ-ТБ. Тем не менее, они не имеют такого же доступа к диагностике и лечению, как взрослые. Два метаанализа лечения МЛУ-ТБ среди детей показали, что около 80% имеют положительные результаты при лечении МЛУ-ТБ. Эти обзоры также показали, что, за исключением инъекционных препаратов, дети хорошо переносили препараты второго ряда. Однако менее 5% детей, заболевших МЛУ-ТБ, когда-либо получали надлежащее лечение.

Необходимы срочные действия для устранения этого огромного пробела в уходе. Основываясь на опыте детей с ВИЧ, равный доступ для детей с МЛУ-ТБ будет обеспечен только после того, как будут разработаны систематические подходы к диагностике и лечению детей и когда доступ к педиатрическим формам препаратов второго ряда станет широко распространенным. Это практическое руководство предназначено для использования в качестве пособия для практикующих врачей, работающих с детьми, подверженными риску инфицирования МЛУ-ТБ, и с больными МЛУ-ТБ. Следуя примеру организации «Médecins Sans Frontières» (MSF, «Врачи без границ») в публикации «Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза: что для этого нужно», данное руководство фокусируется на вопросах, актуальных для клинической и программной практики, а не

предлагает обширные справочные материалы по лечению МЛУ-ТБ, которые можно найти во многих других руководствах. Это практическое руководство следует рассматривать как дополнение к существующим рекомендациям.

В целом, руководство, подобное этому, должно разрабатываться на базе исследований, основанных на фактических данных. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила методологии разработки своих руководств, основанные на систематической оценке имеющихся данных. И хотя существует множество запланированных и текущих клинических испытаний, направленных на оптимальное лечение

инфекции и заболевания МЛУ-ТБ у детей, на сегодняшний день завершено лишь несколько исследований, которые легли бы в основу рекомендаций по лечению для детей. Хотя многие аспекты рекомендаций для взрослых применимы к детям, существуют некоторые уникальные аспекты педиатрического МЛУ-ТБ, которые могут потребовать различных подходов. Однако в ожидании результатов клинических испытаний с участием детей практикующие врачи в большинстве стран уже наблюдают детей, подверженных риску или больных

МЛУ-ТБ, которым требуется немедленный доступ к высококачественной помощи. Это практическое руководство было разработано группой экспертов, которые за последние два десятилетия в совокупности занимались лечением тысяч детей с МЛУ-ТБ

во всех регионах мира. Оно сочетает в самые передовые доступные научные данные с клиническим опытом. Мы надеемся, что руководство будет использовано в качестве инструмента для быстрого увеличения числа детей, получающих лечение от МЛУ-ТБ. Примеры из практики включены в руководство, чтобы показать, как эти рекомендации могут быть реализованы на практике. ВОЗ

поддержала разработку этого практического руководства, чтобы дать рекомендации, выходящие за рамки руководств ВОЗ.

По возможности лечение детей с МЛУ-ТБ должно осуществляться в рамках Национальной программы борьбы с туберкулезом (НПТ). Это дает множество преимуществ, включая контекстуальный подход, интеграцию с другими инициативами в области здравоохранения и укрепление систем здравоохранения. Если действия осуществляются за пределами НПТ, следует приложить все усилия, чтобы сообщать о стандартизированных результатах и по возможности сотрудничать с НПТ.

Наконец, мы признаем, что термин «дети» охватывает широкий круг лиц и возрастов с самыми разными потребностями. Подход к 2-летнему и 12-летнему ребенку будет отличаться, и лечение детей с МЛУ-ТБ никогда не будет «одним решением на все проблемы». Многие эксперты считают, что детей старше 10 лет можно лечить как

взрослых, используя те же методы диагностики и лекарства, хотя следует учитывать особые эмоциональные потребности подростков и лиц, осуществляющих уход за ними. Мы сосредоточены в основном на уходе за детьми младшего возраста, что является наиболее проблематичным для большинства практикующих врачей, и надеемся предложить сборник практического опыта, который может быть полезен для программ и поставщиков медицинских услуг, ухаживающих за детьми с МЛУ-ТБ. Мы надеемся, что эта обновленная попытка будет значительно расширена

и улучшена по мере того, как мир будет накапливать и документировать больше опыта работы с этой забытой группой населения в ближайшие годы.

Эта версия Практического руководства по проекту The Sentinel Project включает новые разделы, основанные на волнующих изменениях, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения в их недавнем всестороннем обновлении руководств по педиатрическому ТБ (https://[www.who.int/publications/i/](http://www.who.int/publications/i/)

item/9789240033450). Эти изменения включают: 1) рекомендации по использованию кала в качестве образца для тестирования на картридже Xpert Ultra; 2) расширение использования бедаквилина для детей всех возрастов; 3) расширение использования деламанида для детей всех возрастов. Обновленное

Практическое руководство также продолжает предоставлять инструменты передовой практики по дозированию с учетом веса, а также по использованию удобных для детей составов препаратов второго ряда. Кроме того, в этом документе также уделяется дополнительное внимание разделам, посвященным обеспечению поддерживающего, децентрализованного ухода за детьми и подростками в благоприятной для семьи среде.

# ДИАГНОСТИКА МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ

В диагностике МЛУ-ТБ у детей:

* + Диагноз МЛУ-ТБ у детей чаще всего ставится на основании клинических и рентгенологических данных с учетом факторов риска МЛУ-ТБ (например, недавний контакт с МЛУ-ТБ).
  + Следует предпринять попытку бактериологического подтверждения, но часто это невозможно из-за олигобациллярного или внелегочного заболевания.
  + Результаты бактериологического исследования часто бывают отрицательными, даже если у ребенка туберкулез (положительные результаты мазка мокроты <15%, XPert MTB/RIF, Xpert Ultra или посев).
  + Сбор качественных респираторных образцов может быть затруднен у маленьких детей, но дети

старше 5 лет обычно в состоянии предоставить образец мокроты. У детей младшего возраста можно провести сбор кала, аспирацию/промывание желудка, аспирацию из носоглотки или индуцированную мокроту.

* + Другие тесты для диагностики внебольничного туберкулеза следует проводить по мере необходимости. В этом разделе обсуждаются:
  + диагностика МЛУ-ТБ у детей;
  + диагностические образцы, подготовка и тестирование.

## Распознавание и первичное лечение ребенка с возможным МЛУ-ТБ

ТБ должен быть включен в список дифференциального диагноза любого ребенка с постоянным непрекращающимся кашлем или лихорадкой, потерей веса/отставанием в развитии или очаговыми проявлениями, указывающими на ТБ, такими как лимфаденит, деформации позвоночника, асцит и суставные выпоты. Опасные признаки возможного менингита включают вялость/сонливость, потерю сознания и судороги.

Диагностика МЛУ-ТБ у детей может быть сложной задачей и требует высокой степени настороженности. МЛУ-ТБ у детей может быть либо подтвержденным (у них клинические проявления туберкулеза, и образец, взятый у ребенка, показывает МЛУ-ТБ), либо клинически диагностированным (у ребенка клинические проявления туберкулеза и факторы риска лекарственной устойчивости). Клинически диагностированный МЛУ-ТБ может быть вероятным и возможным. В реальных условиях может пройти несколько недель между появлением у ребенка первых признаков и симптомов туберкулеза и получением результатов анализов, и в течение этого периода состояние ребенка может быстро ухудшаться. Таким образом, важно рассмотреть вопрос о начале лечения МЛУ-ТБ при отсутствии бактериологического подтверждения.

Некоторые определения, которые следует учитывать, представлены ниже:

* + **Подтвержденный МЛУ-ТБ:** МЛУ-ТБ выделен у ребенка.
  + **Вероятный МЛУ-ТБ:** симптомы/признаки и (или) рентгенологические данные, характерные для заболевания ТБ у ребенка, контактировавшего со взрослым, больным МЛУ-ТБ (>80% соответствия между образцами теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) у больных детей и вероятным исходным случаем).
  + **Возможный МЛУ-ТБ:** состояние ребенка не улучшается через 2-3 месяца терапии препаратами первой линии (с подтверждением приверженности лечению и исключением вероятного альтернативного диагноза)

или тесного контакта с больным, который: умер от туберкулеза; неудачное лечение ТБ или случай повторного лечения ТБ.

В своих новых рекомендациях ВОЗ указала, что для постановки диагноза вероятного туберкулеза у детей в возрасте десяти лет и младше можно использовать клинический алгоритм. Те же алгоритмы могут быть использованы для постановки диагноза вероятного МЛУ-ТБ, с той разницей, что

ребенок либо контактировал с больным МЛУ-ТБ, либо ранее лечился (> 1 месяца) от ТБ.

На рисунке 1 представлен подход к исследованию и лечению возможного и вероятного МЛУ-ТБ.

**Рисунок 1: Подход к лечению возможного и вероятного МЛУ-ТБ**

**ПОДТВЕРЖДЕН ДРУГОЙ ТЛЧ**

**ПОДТВЕРЖДЕН МЛУ-ТБ**

**НЕ ПОДТВЕРЖДЕН**

**ЗАВЕРШИТЬ ЛЕЧЕНИЕ МЛУ-ТБ**

Начать лечение МЛУ-ТБ

**ВОЗМОЖНЫЙ ИЛИ ВЕРОЯТНЫЙ МЛУ-ТБ**

Собрать биологический материал для лабораторных исследований

**ЛЕЧЕНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ТЛЧ**

**ОРГАНИЗМ ИЗОЛИРОВАН**

**ОРГАНИЗМ НЕ ИЗОЛИРОВАН**

**ЛЕЧЕНИЕ В СООТВЕТСТВИИ С РЕЗУЛЬТАТАМИ ТЛЧ**

**КОНТРОЛИРОВАТЬ ПРОГРЕСС, НО С ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ НАЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ МЛУ-ТБ**

Обдумать возможность выжидательной тактики (используется только, если состояние ребенка стабильное и его диагноз очень неопределенный)

**Таблица 1: Сокращения для лекарственных препаратов, используемых в этом руководстве**

|  |  |
| --- | --- |
| **Название препарата** | **Сокращение** |
| Амикацин | **Amk** |
| Амоксициллин + клавулановая кислота | **Amx-Clv** |
| Бедаквилин | **Bdq** |
| Капреомицин | **Cm** |
| Клофазимин | **Cfz** |
| Циклосерин | **Cs** |
| Деламанид | **Dlm** |
| Этамбутол | **Emb (E)** |
| Этионамид | **Eto** |
| Имипенем-циластатин | **Imp-Cln** |
| Изониазид | **Inh (H)** |
| Канамицин | **Km** |
| Левофлоксацин | **Lfx** |
| Линезолид | **Lzd** |
| Меропенем | **Mpm** |
| Моксифлоксацин | **Mfx** |
| Парааминосалициловая кислота | **PAS** |
| Протионамид | **Pto** |
| Пиразинамид | **Pza (Z)** |
| Рифампицин | **Rif (R)** |
| Стрептомицин | **Sm (S)** |
| Теризидон | **Trd** |

## Конкретные примеры: возможный МЛУ-ТБ у ребенка

### Колумбия

Антонио, мальчик 7 лет, доставлен в клинику с высокой температурой, кашлем, опухшим правым коленом. Симптомы появились 3 недели назад. Его отец отмечает, что в школе мальчик был сонным и потерял интерес к игре в футбол с друзьями. Когда мальчика спросили о самочувствии,

то Антонио сказал, что его «ноги болят», но других жалоб нет. Отец мальчика также говорит, что мать Антонио умерла в прошлом месяце. «Говорят, она умерла от туберкулеза, но я не знаю точно.

Она принимала лекарство от туберкулеза каждый день под присмотром медсестры». Другие случаи заражения туберкулезом неизвестны, и вплоть до этого случая Антонио был здоров, хорошо развивался и получил все рекомендованные прививки, включая прививку БЦЖ, наличие которой подтверждается шрамом.

На осмотре Антонио бледен и апатичен. Температура тела 38,1 °C, вес — всего 16 кг, что ниже пятого процентиля для него и меньше кривой роста, где он ранее находился на уровне пятнадцатого процентиля. У него шейная лимфаденопатия, осмотр правого колена показал артрит и небольшой выпот.

Вы подозреваете туберкулез и обеспокоены возможностью МЛУ-ТБ, принимая во внимание, что его мать умерла от туберкулеза, хотя она и получала лечение первой линии и строго соблюдала предписания врача. Антонио проходит тест на ВИЧ, результат отрицательный. Состояние Антонио

клинически стабильно без немедленного показания начать лечение МЛУ-ТБ. Он сдает мокроту на мазок и посев, кроме того, образец коленной жидкости отправляется в лабораторию для анализа. Вы уточняете возможность использования быстрого генотипического теста (GeneXpert) в Национальной лаборатории. На рентгенограмме грудной клетки виден очаговый инфильтрат в правой верхней доле. Все результаты проб отрицательные, когда отец привез его в клинику с температурой 40,5°C и нарушением дыхания. Учитывая его клиническую нестабильность и факторы риска

МЛУ-ТБ, вы начинаете лечение МЛУ-ТБ в отсутствие бактериологического подтверждения. МЛУ-ТБ так и не подтвердился. Мальчик хорошо переносит это лечение и излечивается от клинически диагностированного МЛУ-ТБ.

### Кения

Шамба, мальчик 7 лет, которого мать привела в медицинский центр после того, как заметила «шишки» на его шее и то, что ребенок «постоянно кашляет»” Шамба говорит, что чувствует себя усталым и «все время потеет». Он начинает плакать и говорит, что скучает по своему отцу, который умер в прошлом году. При дальнейшем расспросе мать Шамбы сообщает шепотом, что ее муж умер от туберкулеза в прошлом году, хотя он каждый день принимал противотуберкулезные препараты.

При осмотре у Шамбы отмечается кахексия. Его лихорадит до 39°C, у него тахикардия с частотой сердечных сокращений 137 уд./мин. При осмотре обнаружены множественные шейные лимфатические узлы, прохладные на ощупь, но круглые и эластичные. При обследовании сердца выявлен

систолический шум выброса 2/6. При обследовании легких выявлено втягивание грудной стенки с минимальным расширением правой половины грудной клетки. При перкуссии шумы правой стороны грудной клетки приглушенные, дыхательные шумы не прослушиваются.

Шамба находится в критическом состоянии, и ему проводится экстренный токароцентез с удалением 600 мл жидкости соломенного цвета. Шамба проходит тестирование на ВИЧ, которое дает отрицательный результат.

Он может сдать образец мокроты, который отправляется на мазок, посев и быстрый тест лекарственной чувствительности. Поскольку он так болен и учитывая тот факт, что его отец умер от туберкулеза во время лечения, Шамба начинает лечение МЛУ-ТБ. Через два дня результаты Xpert MTB/RIF™ показывают устойчивость к рифампицину, а последняя культуральная проба — устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину. Шамба полностью выздоравливает и остается активным, игривым 9-летним ребенком (завершив 12-месячный курс лечения в возрасте семи лет), лучшим в своем классе в школе.

### Казахстан

Айжан, девочка 11 лет, которая обратилась в поликлинику с высокой температурой, потерей веса, кашлем и кровохарканьем. Айжан находится на четвертом месяце лечения от туберкулеза и в настоящее время проходит фазу продолжения лечения в рамках Национальной программы по борьбе с туберкулезом по методу DOTS (лечение под непосредственным контролем коротким курсом).

Первоначальный диагноз Айжан был поставлен 4 месяца назад, когда у нее появились те же симптомы и был обнаружен положительный мазок на кислотоустойчивые бациллы; к сожалению, Xpert MTB/RIF или культуральное исследование не проводилось. Она начала принимать HRZE (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) и получала ежедневную контролируемую терапию в противотуберкулезном диспансере по месту жительства. Она не пропустила ни одной дозы терапии. В первый месяц лечения у нее был отрицательный мазок, и она сообщила, что чувствует себя «лучше», кашель и лихорадка прошли. Однако на втором месяце лечения у нее снова начался кашель и появилась проливная ночная потливость. Мазок мокроты на втором месяце лечения был отрицательным на КУМ, и после второго месяца терапии она перешла на фазу продолжения (изониазид и рифампицин). Симптомы пациентки ухудшились, и у нее началась ежедневная лихорадка. Она обратилась в клинику, и в мазке, взятом на третьем месяце, были обнаружены «редкие кислотоустойчивые бациллы», что было расценено медиками как «заражение», поскольку повторный мазок был отрицательным. Она продолжала принимать изониазид и рифампицин. Ежедневное соблюдение терапии подтверждено.

В этот раз она приходит в медицинский центр с кашлем с кровянистой мокротой. Она также отмечает потерю веса на 6 кг, ежедневное повышение температуры, сильный кашель и одышку. При осмотре у нее плохой внешний вид, кахексия и тахикардия, в легких — диффузные хрипы и хрипы по всем полям. В мокроте есть прожилки крови, но мазок

показал наличие КУМ. В ходе повторного сбора анамнеза Айжан и ее мать отрицают наличие контактов с другими больными туберкулезом и заявляют, что у них нет контактов с лицами с МЛУ-ТБ или других факторов риска. Экспресс-тест на ВИЧ отрицательный.

Айжан относится к группе высокого риска по МЛУ-ТБ, так как она не смогла пройти курс лечения препаратами первой линии, несмотря на отличную приверженность лечению. Ее мокроту отправляют на культуральный анализ и ТЛЧ. В это время ей начинают назначать схему лечения предполагаемого МЛУ-ТБ. Повторный ТЛЧ показывает устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину.

## Обращение с диагностическими образцами



**КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ:**

* Для своевременной диагностики МЛУ-ТБ у детей необходим высокий уровень клинической настороженности.
* Если у ребенка есть симптомы/признаки/радиология ТБ и он контактировал с человеком с инфекционным случаем МЛУ-ТБ, то следует считать, что у него вероятный МЛУ-ТБ.
* Факторы риска возможного МЛУ-ТБ включают историю предыдущего лечения (особенно в течение последних 12 месяцев), отсутствие клинического улучшения при лечении туберкулеза первой линии после 2-3 месяцев терапии (если не рассматривается IRIS), контакт с пациентом, который умер во время лечения туберкулеза или не прошел лечение туберкулеза.
* Лечение при отсутствии бактериологического подтверждения должно проводиться обычно.
* В случае вероятного МЛУ-ТБ лечение должно основываться на результатах ТЛЧ исходного случая.
* Раннее начало соответствующего лечения необходимо для обеспечения хороших результатов.

*(Фото предоставлено Марселой Томмаси)*

Для диагностики МЛУ-ТБ у детей может быть взято несколько типов образцов, которые можно отправить на различные анализы, включая мазок, культуру на жидкой среде, культуру на твердой среде (MGIT),

культуру твердой среды, патологию или экспресс-диагностику с помощью прибора GeneXpert®

Ultra, Xpert MTB/RIF или линейного зондового анализа (например, GenoType® MTBDRplus). Следует отметить, что у детей приоритетными должны быть Xpert MTB/RIF Ultra и культура на жидких средах. Следует рассмотреть все соответствующие и доступные тесты; проведение нескольких тестов на одном или нескольких образцах различных типов существенно повышает диагностический результат. Принципы сбора и обработки образцов описаны ниже. Образец формы для сбора образцов см. в Приложении А.

*Меры предосторожности при инфекционном контроле*

Правильный сбор образцов для микробиологических исследований (особенно Xpert MTB/ RIF и культур) является наиболее важным шагом в выявлении *туберкулеза*. Неправильно собранный образец может привести к неудаче в выявлении *туберкулеза* и (или) привести к

выделению загрязняющих организмов (включая нетуберкулезные микобактерии). По возможности, образцы должны быть взяты до начала лечения туберкулеза. Для правильного сбора образцов:

* собирайте образцы в оптимальное время (например, желудочный аспират натощак рано утром, до мобилизации; индуцированная мокрота после голодания в течение 2-4 часов; отхаркиваемая мокрота рано утром);
* всегда старайтесь собрать оптимальное количество образца, которое зависит от типа образца; большие объемы обычно обеспечивают более высокий бактериологический выход;
* используйте соответствующие приспособления для сбора (например, стерильные, герметичные контейнеры для образцов). Если образцы (например, мокрота) требуют центрифугирования, их предпочтительно собирать непосредственно в 50 мл центрифужные пробирки (Falcon), чтобы избежать необходимости их переноса из одного контейнера в другой;
* избегайте контаминации, отбирая только интересующие вас выделения/ткани и придерживаясь основных принципов стерильности/чистоты;
* используйте соответствующие транспортные среды. Избегайте физраствора или других растворов, которые могут содержать антимикобактериальные консерванты, не помещайте образцы биопсии в формальдегид и нейтрализуйте кислоту желудка, если собирается желудочный аспират (см. Приложение D);
* если возможно, собирайте образцы до приема противотуберкулезных препаратов. У тяжелобольных детей это может быть невозможно, но следует предпринять все попытки для получения образцов как можно быстрее;
* правильно маркируйте каждый образец (полные имена, точный тип источника образца, дата и время взятия). Убедитесь, что этикетка находится на контейнере, а не на крышке;
* минимизируйте время транспортировки;
* поддерживайте соответствующие условия (прохладная температура, оптимально 5-15°C) между сбором образцов и доставкой в лабораторию;
* если ожидается задержка в транспортировке, поместите образцы в холодильник (оптимально - 1-5°C); заморозьте образцы для молекулярного анализа (ПЦР);
* упакуйте каждый образец отдельно в герметичный транспортный пакет.

Стандартные операционные процедуры для наиболее важных образцов приведены в Приложении D.

## Типы образцов

(Все эти образцы могут быть протестированы на картриджных системах амплификации нуклеиновых кислот — хотя большинство данных получено с помощью Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra — и в культуре. Системы амплификации нуклеиновых кислот на основе картриджей не рекомендуются для плевральной жидкости.)

### Таблица 2. Виды сбора образцов из дыхательных путей и условия их использования

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Образец** | **Краткое описание процедуры взятия образца** | **Рекомендуемая возрастная группа** | **Рекомендуемый минимальный объем для исследований\*** | **Оптимальное время сбора** | **Комментарии/советы** |
| Спонтанная отхаркиваемая мокрота (СОМ) | Отхаркивание мокроты без  предварительной небулизации физраствором | >5 лет | 3 мл | Раннее утро | Если ребенок не может производить мокроту достаточного количества и качества, рассмотрите возможность индукции мокроты. |
| Индуцированная мокрота (ИМ) | Отхаркивание мокроты, которому предшествует небулизация гипертонического солевого раствора | Любой возраст | 3 мл | Раннее утро | Если ребенок не может отхаркивать мокроту (дети до 5 лет), рассмотрите возможность ларинго-фарингеального отсасывания. |
| Желудочный аспират (GA) | Назогастральная аспирация желудочного сока, содержащего проглоченную мокроту | <7 лет | 5 мл | Рано утром до того, как ребенок встанет с постели | При пробуждении, сидении и вставании начинается перистальтика, и желудок постепенно опорожняется, что приводит к нарушению его объема. |
| Промывание желудка (ПЖ) | Инстилляция раствора в носоглотку для «смывания» и восстановления мокроты, прилипшей к стенкам желудка | <7 лет | 10 мл | Раннее утро | Рекомендуется только в тех случаях, когда невозможно получить 3 мл желудочного аспирата. |
| Бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ) | Бронхоскопия | Любой возраст | 3 мл | В любое время | Бактериологический результат одного образца БАЛ  не превосходит таковой при серийном исследовании мокроты или GA/GL. |
| Назофарингеальный аспират (NPA) | Отсасывание из носоглотки  для сбора выделений из верхних дыхательных путей, но может также собирать выделения из нижних дыхательных путей, если стимулируется кашлевой рефлекс | <7 лет | 2 мл | Неизвестно, но, вероятно, более высокий выход в утренние часы | Бактериологический выход назофарингеального аспирата обычно такой же или ниже, чем у индуцированной мокроты или GA/GL, и это может быть хорошей альтернативой этим методам получения мокроты. |

\* Эти значения являются минимальным рекомендуемым объемом; большие объемы, как правило, имеют более высокий бактериологический выход.

### Таблица 3. Виды сбора нереспираторных образцов и условия их использования

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Образец** | **Краткое описание процедуры взятия образца** | **Рекомендуемая возрастная группа** | **Рекомендуемый минимальный объем для исследований\*** | **Оптимальное время сбора** | **Комментарии/советы** |
| Стул | Отбор проб случайного кала, не загрязненного мочой или унитазом | Любой возраст | 1 столовая ложка (5 г) | В любое время | Последние данные показывают, что анализ кала с помощью Xpert Ultra дает такие же результаты, как аспират желудка и промывание желудка. У детей образцы кала собрать легче, чем желудочные образцы.  Согласно обновленным рекомендациям ВОЗ по детскому туберкулезу от 2021 года, стул является приемлемым образцом для тестирования с помощью  Xpert Ultra. KNCV разработала простой одношаговый метод подготовки кала для тестирования на Xpert Ultra, который можно найти здесь: https://www.kncvtbc. org/en/sos-stoolbox/.  Следует отметить, что подготовленный таким образом кал  не может быть культивирован на *M. tuberculosis*, поэтому для отправки на культуру требуется дополнительный образец кала.  Как и в случае со всеми другими образцами, отрицательный образец кала, исследованный на  Xpert Ultra, НЕ исключает туберкулез. |
| Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) | Люмбальная пункция | Любой возраст | 2 мл | В любое время | Для снижения вероятности контаминации кожной флорой сдайте на культуру 3-ю или 4-ю пробирку. |
| Серозная жидкость и ткани\*\* | Аспират серозной жидкости с последующей биопсией серозной ткани | Любой возраст | 1 мл | В любое время | Бактериологическая ценность ткани значительно выше, чем жидкости. Биохимические маркеры полезны во всех жидкостях. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Образец** | **Краткое описание процедуры взятия образца** | **Рекомендуемая возрастная группа** | **Рекомендуемый минимальный объем для исследований\*** | **Оптимальное время сбора** | **Комментарии/советы** |
| Моча | Свежесобранная проба, моча в середине потока | Любой возраст | 2 мл | Первое мочеиспускание за утро | Бактериологический выход низкий, за исключением туберкулеза мочевыводящих путей. Обнаружен новый антиген липоарабиноманнан, обладающий высокой чувствительностью при тяжелом  иммунодефиците у ВИЧ-положительных пациентов.  Следует отметить, что увеличиваются  доказательства того, что обнаружение липоарабиноманнана в моче  (LAM) может быть полезным тестом для диагностики детей или лиц, живущих с ВИЧ, у которых наблюдаются симптомы, которые госпитализированы или у которых количество CD4 составляет менее 200 клеток/мкл. Анализ мочи на липоарабиноманнан более чувствителен, если также используется стадия усиления, как в тесте SILVAMP TB-LAM. |
| Кровь | Кровопускание | Любой возраст | 5 мл | В любое время | Бактериологический выход очень низкий; используется у тяжелобольных ВИЧ-положительных пациентов. |
| Тонкоигольная аспирационная биопсия | Тонкоигольная аспирационная биопсия, в зависимости от типа ткани и клинической ситуации | Любой возраст | В зависимости от типа | В любое время | Также полезно, поскольку гистопатологические признаки, соответствующие туберкулезу, могут быть диагностическими.  Обратите внимание, что эти данные относятся только к биопсии, а не к аспирации жидкости тонкой иглой. |
| Костный мозг | Аспират костного мозга | Любой возраст | 1 мл | В любое время | Необходимо рассмотреть возможность аспирации костного мозга у детей с диссеминированным заболеванием. Следует провести тестирование на другие патогены, особенно у детей с ВИЧ. |

\*\* Серозные жидкости включают плевру, перикард, брюшину и синовию.

# РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лекарства, используемые для лечения детей с МЛУ-ТБ, аналогичны тем, которые используются для лечения взрослых. Однако многие лекарственные препараты второго ряда не подходят для детей, и их приготовление может быть трудоемким. Однако в настоящее время существуют безопасные для детей качественные составы следующих лекарств, которые можно получить в Глобальном лекарственном фонде: бедаквилин (20 мг), клофазимин (50 мг), циклосерин (125 мг), этамбутол (100 мг), этионамид (125 мг), изониазид (100 мг), левофлоксацин (100 мг), моксифлоксацин (100 мг) и пиразинамид (150 мг).

Ожидается, что препараты линезолида (150 мг) и деламанида (25 мг), подходящие для детей, будут доступны в 4 квартале 2021 года. Подходящая для детей рецептура деламанида также доступна по программе благотворительного использования от компании на основе имени пациента.

[(http:](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))/[/www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs\_available.asp).](http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp))

Фармакокинетические и фармакодинамические испытания противотуберкулезных препаратов второго ряда все чаще включают детей, и в настоящее время имеются данные, подтверждающие многие рекомендуемые дозы препаратов второго ряда. В этом разделе рассматриваются следующие темы:

* + Принципы разработки схемы лечения у детей
  + Рекомендации по дозированию противотуберкулезных препаратов второй линии для детей

Фотографии часто используемых препаратов первой и второй линии включены в Приложение В.

### Принципы разработки схемы лечения: Педиатрические аспекты

В 2018 году Всемирная организация здравоохранения обновила свои рекомендации по ведению РР/МЛУ-ТБ. Главной из этих рекомендаций было изменение приоритета препаратов второго ряда на препараты группы А, группы В и группы С. Хотя данные, подтверждающие переклассификацию этого препарата, в основном получены для взрослых, принципы разработки схемы также применимы к детям. Ниже приводится краткое описание новых классификаций лекарств:

### Таблица 4. Новая классификация препаратов 2018 года для лечения МЛУ-ТБ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Группа** | **Препарат** | **Сокращение** |
| **Группа А**  Включает все три препарата (за исключением случаев, когда их невозможно использовать) | Левофлоксацин ИЛИ моксифлоксацин | LFX MFX |
| Бедаквилин | BDQ |
| Линезолид | LZD |
| **Группа B**  Добавлены оба препарата  (за исключением случаев, когда их невозможно использовать) | Клофазимин | CFZ |
| Циклосерин ИЛИ теризидон | CS/TRD |
| **Группа С**  Добавлены к полной схеме лечения и когда препараты из групп А и В не могут быть использованы | Этамбутол | EMB (E) |
| Деламанид | DLM |
| Пиразинамид | PZA (Z) |
| Имипенем-циластатин | IPM-CLN |
| Меропенем | MPM |
| Амикацин ИЛИ стрептомицин | AM SM (S) |
| Этионамид ИЛИ протионамид | ETO PTO |
| Пара-аминосалициловая кислота | PAS |

В целом, лечение детей с МЛУ-ТБ должно осуществляться в соответствии с теми же принципами, которыми руководствуются при лечении взрослых. Однако для детей рекомендуются следующие принципы, основанные на едином мнении экспертов, участвовавших в написании этого практического руководства:

* + Лечение должно основываться на тестировании лекарственной чувствительности наиболее вероятного источника заболевания, если у ребенка нет собственного тестирования лекарственной чувствительности;
  + С 2016 года ВОЗ рекомендует безинъекционные схемы лечения для детей с нетяжелыми заболеваниями, а в 2018 году ВОЗ рекомендовала полностью пероральные схемы для большинства

людей, живущих с МЛУ-ТБ. ДЕТЕЙ С МЛУ-ТБ ПОЧТИ ВО ВСЕХ СЛУЧАЯХ СЛЕДУЕТ ЛЕЧИТЬ БЕЗИНЪЕКЦИОННЫМИ СХЕМАМИ. Возможен небольшой

процент детей с высокорезистентными формами туберкулеза, которым требуется амикацин или карбапенемы в рамках схемы «восстановительной терапии». При назначении амикацина необходимо проводить формальный мониторинг слуха, поскольку любая степень потери слуха является губительной для ребенка или подростка. Некоторые эксперты также назначают детям, принимающим инъекционные препараты, N-ацетилцистеин (NAC) в рамках восстановительной терапии, и это можно рассматривать как вспомогательную терапию, чтобы попытаться свести к минимуму ототоксичность. БОЛЬШИНСТВУ ДЕТЕЙ С МЛУ-ТБ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧАТЬ ПОЛНОСТЬЮ ПЕРОРАЛЬНЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ.

* + Рекомендации по схемам лечения МЛУ-ТБ для взрослых также применимы к детям с тяжелыми формами внелегочного МЛУ-ТБ. Лечение менингита МЛУ-ТБ должно основываться на способности лекарств преодолевать гематоэнцефалический барьер. Более подробную информацию представлена в таблице 7.
  + Схемы лечения должны состоять по крайней мере из 4 препаратов, к которым организм будет вероятнее всего восприимчив в течение всего периода терапии, с возможным добавлением 5 препарата в течение первых нескольких месяцев терапии в случаях тяжелого заболевания. Использование более 5 препаратов увеличивает токсичность и при этом не обязательно повышает эффективность лечения, если используются препараты групп А и В и/или деламанид;

При составлении схемы лечения приоритетными должны быть препараты ВОЗ групп А и В, а также деламанид.

* + В настоящее время ВОЗ рекомендует бедаквилин и деламанид для детей всех возрастов. Хотя схемы лечения должны быть разработаны для каждого отдельного пациента с учетом уникальных моделей резистентности и рисков токсичности, рисунок 3 может быть использован для разработки схем лечения детей с МЛУ-ТБ. Следует отметить, что хотя лицензия на деламанид и бедаквилин обычно выписывается на шесть месяцев, не установлено никаких проблем с точки зрения безопасности при использовании этих препаратов дольше шести месяцев (хотя данные ограничены). Некоторым детям может быть полезно использовать эти препараты в течение всего периода их терапии. Кроме того, имеются ограниченные данные об использовании

бедаквилина и деламанида в комбинации; хотя существующие данные свидетельствуют о том, что комбинация двух препаратов не приводит к увеличению побочных эффектов. У детей с резистентностью к фторхинолонам или у тех, у кого возможности лечения ограничены, продление и комбинация бедаквилина и/или деламанида могут быть рассмотрены индивидуально для каждого пациента при тщательном наблюдении.

* + Хотя линезолид является препаратом группы А с доказанной эффективностью, его применение было связано с частой токсичностью. Токсичность зависит от продолжительности, и хотя применение на протяжении всего лечения, вероятно, повысит эффективность, побочные эффекты могут ограничить продолжительность применения первыми несколькими месяцами. У детей с минимальной степенью заболевания линезолид может быть исключен из схемы лечения, если нет документального подтверждения или риска развития резистентности к фторхинолонам и если можно разработать схему из четырех препаратов с использованием препаратов групп А и В и/или деламанида. В некоторых программах линезолид назначается на восемь недель, поскольку после восьми недель риск неврологических побочных явлений выше. Детям с тяжелым заболеванием и с документально подтвержденной или возможной резистентностью к фторхинолонам следует назначать линезолид и внимательно наблюдать за состоянием ребенка на предмет токсичности костного мозга, неврита зрительного нерва и периферической невропатии.
  + Амоксициллин-клавулановую кислоту следует назначать с каждой дозой имипенема-циластатина или меропенема, чтобы повысить их эффективность. Ее не следует рассматривать в качестве лекарственного средства в схеме лечения МЛУ-ТБ или использовать без карбапенемов при лечении МЛУ-ТБ.
  + Пиразинамид следует применять только при наличии доказанной чувствительности
  + Структура схем лечения МЛУ-ТБ у детей, живущих с ВИЧ, в целом одинакова. Как и в случае со взрослыми, имеются данные, подтверждающие использование

ингибиторов интеграз и эти препараты (например, долутегравир, ралтегравир) также должны составлять часть базовой терапии ВИЧ для детей. Детям, нуждающимся в бедаквилине, следует избегать приема эфавиренза на время лечения бедаквилином, поскольку эфавиренз снижает концентрацию бедаквилина.

* + Продолжительность терапии у детей должна зависеть от локализации и тяжести заболевания: детей с нетяжелым заболеванием можно лечить в течение 6-9 месяцев, в то время как детям с тяжелым заболеванием потребуется от 9 до 12 месяцев терапии в зависимости от их клинического прогресса (см. рисунок 4). Следует отметить, что рекомендации ВОЗ 2018 года определяют тяжелое заболевание следующим образом: «У детей младше 15 лет тяжелое заболевание обычно определяется наличием полостей или двусторонним поражением на рентгенографии грудной клетки или внелегочными формами заболевания, отличными от лимфаденопатии (периферические узлы или изолированная

масса средостения без компрессии)». У детей возникновение прогрессирующего недоедания (определяемого синдромом или метриками) прогрессирующей иммуносупрессии или положительной

бактериологией туберкулеза (мазок, Xpert MTB/RIF, культура) также может учитываться при определении продолжительности лечения. Данные исследования SHINE по лекарственно-чувствительному туберкулезу у детей подтверждают использование более коротких схем лечения у детей с нетяжелыми формами заболевания, и те же принципы, вероятно, применимы к схемам лечения МЛУ-ТБ. Появляются новые данные из многочисленных исследований терапии МЛУ-ТБ у взрослых, которые подтверждают сокращение продолжительности лечения до 6-9 месяцев, особенно если используются все три препарата группы А.

* + По возможности следует использовать препараты, подходящие для детей.
  + Мониторинг и контроль нежелательных явлений имеют важное значение;
  + Претоманид - это новый нитроимидазол, который был рекомендован управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как часть схемы, содержащей бедаквилин и линезолид для лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. Это одобрение было предоставлено в соответствии с законом об ограничении доступа населения к антибактериальным и противогрибковым препаратам и требовало лишь минимальных доказательств для одобрения (одиночное исследование с данными менее 100 человек и без контрольной группы). Претоманид был связан

с некоторыми специфическими для педиатрии проблемами безопасности у взрослых и пока препарат не будет исследован в отношении детей, он не может быть использован в этой возрастной группе.

Туберкулез встречается по всему спектру, начиная от инфекции и заканчивая легким или тяжелым заболеванием, и тяжесть заболевания часто связана с бактериальной нагрузкой у детей. Из-за этого детей с нетяжелым заболеванием обычно можно лечить более короткими курсами терапии. Нетяжелое заболевание можно определить как туберкулезное заболевание, которое локализуется в лимфатических узлах или поражает только одно из легких без появления полостей. Как правило, детям с нетяжелым заболеванием требуется всего 6-9 месяцев лечения. Для большинства детей лечение продолжительностью более 18 месяцев не является необходимым, и клинический опыт показывает, что более короткие сроки лечения (т. е. 9-12 месяцев) могут быть рассмотрены у детей с тяжелым заболеванием на основе их клинической эволюции, сопутствующих заболеваний и характера тестирования лекарственной чувствительности.

Бедаквилин и деламанид в настоящее время рекомендованы ВОЗ для детей всех возрастов, что означает, что эти новые препараты могут более широко использоваться для лечения МЛУ-ТБ у детей. Страны и программы, занимающиеся лечением детей, теперь будут иметь больше возможностей для полностью пероральных терапевтических схем. Существуют два различных подхода, которые страны могут использовать для обеспечения незамедлительного доступа детей к этим схемам. Первый подход - просто использовать

те же схемы, которые используются для взрослого населения, для детей с подтвержденным или клинически диагностированным МЛУ-ТБ, при этом детям назначаются дозы, основанные на весе. Претоманид пока нельзя безопасно назначать детям, поэтому это не относится к схемам, которые используются для взрослых, содержащим претоманид.

Второй подход является более «индивидуальным» подходом к включению бедаквилина и деламанида в схемы лечения МЛУ-ТБ у детей. Этот подход основан на экспертном мнении и еще не был оценен в официальных исследованиях. Индивидуальный подход не только позволил бы шире использовать эти новые препараты, но и опирался бы на новые данные исследований по сокращению сроков лечения МЛУ-ТБ у взрослых (т. е. TB-PRACTECAL), где эти высокоэффективные препараты группы А позволяют значительно сократить продолжительность терапии. Такой подход позволил бы

также опираться на новые данные по туберкулезу, чувствительному к лекарственным средствам у детей (т. е. SHINE), демонстрирующие, как лечение может быть стратифицировано по тяжести заболевания.

При индивидуальном подходе схемы лечения МЛУ-ТБ у детей будут составляться на основе тяжести заболевания и наличия резистентности к фторхинолонам (вероятной или подозреваемой). Детям с нетяжелым заболеванием можно предложить 6-месячный режим лечения, который можно продлить до

9 месяцев в зависимости от улучшения. Нетяжелое заболевание определяется как заболевание, при котором мазок мокроты не является положительным, не является полостным, односторонним или поражает только лимфатические узлы. Детям с тяжелым заболеванием может быть предложено лечение по 9-месячным схемам с возможностью продления до 12 месяцев в зависимости от улучшения. Следует отметить детей с остеоартикулярными заболеваниями, которые должны получать терапию минимум в течение 12 месяцев.

Что касается состава схемы, то детей, у которых нет резистентности к фторхинолонам или факторов риска развития резистентности к фторхинолонам, можно лечить бедаквилином, левофлоксацином, клофазимином и циклосерином, а линезолид можно давать в течение 8 недель (хотя для некоторых детей линезолид можно не назначать). У детей с документально подтвержденной резистентностью к фторхинолонам или факторами риска развития резистентности к фторхинолонам схема лечения может состоять из бедаквилина, деламанида, клофазимина, циклосерина и линезолида. Линезолид можно назначить на 8 недель или пока он переносится.

Детям с документально подтвержденной или возможной резистентностью к другим компонентам схемы лечения, особенно к препаратам группы А, следует назначать полностью индивидуальную схему. Этим детям, вероятно, потребуется лечение в течение как минимум 12 месяцев, а возможно, и дольше, в зависимости от того, какие препараты второго ряда им назначаются, и тяжести их заболевания.

**Рисунок 2. Принципы построения схемы лечения МЛУ-ТБ у детей**

**ДИАГНОСТИРОВАН МЛУ-ТБ**

**ИСПОЛЬЗУЙТЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ГРУППЫ А, КОТОРЫЕ МОЖЕТЕ**

**ИСПОЛЬЗУЙТЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ГРУППЫ B, КОТОРЫЕ МОЖЕТЕ**

**ДОБАВЛЯЙТЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ГРУППЫ С ДО ТЕХ ПОР, ПОКА НЕ БУДУТ НАЗНАЧЕНЫ ЧЕТЫРЕ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТА**

Деламанид Этионамид/протионамид *Пара*-аминосалициловая кислота Этамбутол

Пиразинамид Имипенем-циластатин Амикацин/стрептомицин

Клофазимин Циклосерин/теризидон

Левофлоксацин/моксифлоксацин Бедаквилин

Линезолид

**Рисунок 3. Предлагаемые схемы лечения для детей с различными профилями резистентности**

**РЕБЕНОК С МЛУ-ТБ (ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИ ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ)**

**ОПРЕДЕЛИТЕ, ЕСТЬ ЛИ У РЕБЕНКА ИЗВЕСТНАЯ ИЛИ ВОЗМОЖНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ФТОРХИНОЛОНАМ, ЧТОБЫ ПРИНЯТЬ РЕШЕНИЕ О СОСТАВЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ**

**НЕТЯЖЕЛОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ 6-9 МЕСЯЦЕВ**

**ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА ТУБЕРКУЛЕЗА 9-12 МЕСЯЦЕВ**

**ОПРЕДЕЛИТЕ ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕБЕНКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ**

Резистентность к фторхинолонам документально не подтверждена или маловероятна: BDQ-LFX-CFZ-CS-LZD\*

\* Линезолид можно назначать в течение 8 недель или отказаться от него у детей с нетяжелой формой заболевания и факторами риска, предрасполагающими

к развитию токсических реакций

Резистентность к фторхинолонам документально подтверждена или вероятна: BDQ-DLM-CFZ-CS-LZD\*

\* длительность приема линезолида зависит от тяжести протекания заболевания и факторов риска, предрасполагающих к развитию токсических реакций

**Рисунок 4. Тяжесть заболевания ТБ у детей**

ТБ-инфекция

Нетяжелая форма туберкулеза

Тяжелая форма туберкулеза

Нарастающая тяжесть заболевания

Алгоритм выбора схемы лечения представлен на рисунке 3.

## Конкретные примеры: разработка схемы лечения

### Бангладеш

Рами — трехлетний мальчик, который пришел в клинику с припухлостями на шее в виде «шишек»; мать сообщила, что он болеет уже несколько недель. Он меньше играет и плохо ест. Она также сообщила врачу, что у него температура и кашель. Мать говорит, что его тетя, которая спит с ним в одной кровати, больна туберкулезом и проходит лечение по специальной программе

для людей с лекарственно устойчивой формой заболевания. По результатам врачебного осмотра и рентгена грудной клетки Рами выявлен туберкулез. Экспресс-тест на ВИЧ отрицательный. Он не может откашлять мокроту, даже при стимуляции, у него дважды собирался желудочный аспират, и полученный материал был направлен на мазок и посев. В месте проживания Рами бронхоскопия не проводится. Ему назначили краткосрочный курс лечения амоксициллином и сказали прийти повторно через 2 недели.

При повторном посещении состояние Рами клинически ухудшилось. Он похудел на 1 кг, и его мать пожаловалась на сонливость ребенка. Результаты мазков мокроты отрицательные, а посев еще не готов. Ребенок выглядит вялым. Была выполнена люмбальная пункция, по результатам эритроциты не были в ней обнаружены, но обнаружено 15 ядросодержащих клеток, 80% из которых лимфоциты. В спинномозговой жидкости КУБ не обнаружены.

Результаты обследования тети показывают, что у нее есть устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину.

У Рами диагностирован туберкулезный менингит и диссеминированная форма заболевания. Учитывая его критическое состояние, лечение необходимо начать немедленно. Скорее всего, он заразился от тети, с которой спит в одной кровати, и у нее подтверждена лекарственная устойчивость.

Рами назначили пять препаратов в соответствии с профилем устойчивости источника инфекции, схема включает Lfx-Lzd-Dlm-Cs-Ethio. Поскольку у Рами ТБ менингит, линезолид важный препарат в схеме лечения. Лучше отдать предпочтение этионамиду, а не клофазимину,

так как он лучше проникает в центральную нервную систему. Бедаквилин также не назначается, поскольку он может не проникать в центральную нервную систему. Также начато лечение преднизолоном, одним из кортикостероидов, что показано в случае ТБ менингита.

Результат посева желудочного аспирата и спинномозговой жидкости на *M.tuberculosis* отрицательный. Состояние Рами улучшилось, и он продолжил лечение по данной схеме в течение 18 месяцев. Через 18 месяцев общей терапии Рами был излечен на основании клинического улучшения, рассасыванием признаков ТБ на рентгене грудной клетки, исчезновении лимфоаденопатии и хорошем наборе веса.

### Гаити

Анджели, 12-летняя девочка, обратилась в центральную больницу после неудачного лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда. Анджели ежедневно принимала препараты первого ряда под прямым наблюдением. На момент постановки диагноза у нее был положительный результат мазка мокроты, и через два месяца была достигнута его негативация, но на шестой месяц лечения у нее снова был положительный результат мазка мокроты.

На посев мокрота не направлялась.

Она жалуется на плохое самочувствие, кашель, одышку и повышенную температуру. Она также теряет вес. Девочка говорит, что в течение первого месяца лечения ей было «немного лучше», но в целом сейчас чувствует себя хуже, чем в момент постановки диагноза. Она упоминает, что ее отец умер от туберкулеза и что в то время он находился в тюрьме. Она близко с ним общалась и навещала ежемесячно.

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

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

Начато лечение четырьмя препаратами, которые она никогда ранее не принимала. Начато лечение схемой, состоящей из Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Девочке также назначены ингаляции с бронхолитическим средством из-за хрипов.

Через четыре недели были получены результаты исследования чувствительности, которые показали устойчивость к изониазиду и рифампицину, но чувствительность ко всем другим препаратом первого и второго ряда сохранена. Она продолжила лечение схемой, состоящей из Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Поскольку она принимает линезолид, ей ежемесячно делают полный анализ крови, проверяют остроту зрения, а также осматривают на наличие периферической нейропатии. Во время осмотра на четвертый месяц лечения у нее развилась анемия с уровнем гемоглобина 9,2 г/дл. Линезолид отменили и назначили циклосерин. После 6 месяцев негативации посева, бедаквилин отменили,

и через 15 месяцев завершилось лечение схемой Lfx-Cfz-Cs. Сохраняется отрицательный результат мазка и посева, она набрала вес, симптомы прошли, и после 15 месяцев лечения она была признана излеченной.

### Южная Африка

Джей, мальчик 7-ми лет, у матери которого диагностирован МЛУ-ТБ с дополнительной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам. Проводилось отслеживание контактов, и медсестра пришла домой к Джей, чтобы обследовать членов семьи. Она обнаружила, что Джей кашляет с мокротой в течение месяца, а также он похудел на 3 кг. Также у него повышенная температура и ночное потоотделение, и он не хочет играть в футбол в школе. Два месяца назад ему проводили тест на ВИЧ, и результат был отрицательный.

При осмотре у него наблюдалось потоотделение, бледность кожных покровов и повышенная температура. Его вес составил 26 кг. Слизистая оболочка глаза бледная, желтушность не наблюдается, у него нет лимфоаденопатии, нарушений в работе сердца не обнаружено. При аускультации слышны влажные хрипы, в верней части правого легкого бронхиальные дыхательные шумы. Брюшная полость и конечности в норме. На рентгене обнаружено большое полостное поражение в верхней части правого легкого. Образец мокроты был направлен на исследование Xpert MTB/RIF®,

выявлен *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину. Поскольку было известно о его контакте с больным ШЛУ-ТБ, ему эмпирически назначили схему для лечения ШЛУ-ТБ, пока не готовы результаты исследования чувствительности к препаратам второго ряда.

В начале лечения при проведении ЭКГ интервал QTc составил 411 мсек, отклонений в общем анализе крови не было. Начальная схема лечения включала Bdq-Lzd-Cfz-Cs-Dlm. Он принимал 50 мг деламанида дважды в день в соответствии с результатами исследования фармакокинетики и безопасности и рекомендациями ВОЗ. Дозирование бедаквилина составляло 200 мг ежедневно в течение

14 дней, а затем по 100 мг три раза в неделю в соответствии результатами исследований фармакокинетики и безопасности и рекомендациями ВОЗ.

Его состояние улучшается, он набирает вес, через месяц после начала лечения

он снова стал играть в футбол. Поскольку он принимает линезолид, ему ежемесячно делают полный анализ крови, проверяют остроту зрения, а также осматривают на наличие периферической нейропатии.

## Дозы препаратов второго ряда для лечения детей

Определение правильных доз препаратов второго ряда для лечения детей является основой для достижения благоприятных исходов и профилактики развития дальнейшей лекарственной устойчивости. Сейчас есть данные по фармакокинетике (т.е. о метаболизме препарата в организме) и дозам препаратов второго ряда, которые можно рекомендовать на основе этой информации. Следует

**КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ:**

* Большинство детей с МЛУ-ТБ нуждается в назначении терапии при отсутствии бактериологического подтверждения.
* Лечение должно назначаться согласно профилю устойчивости любого известного близкого контакта, если у ребенка нет собственных результатов исследования чувствительности.
* По возможности не следует применять инъекционные препараты для лечения детей.
* Длительность лечения детей зависит от степени заболевания: дети с легкими формами лечатся от 6 до 9 месяцев, в то время как дети с тяжелой формой ТБ лечатся от 9 до 12 месяцев в зависимости от достижения клинического улучшения.
* Схема должна включать от 4 до 5 предположительно эффективных препаратов в течение всего курса лечения: применение большего числа препаратов увеличит токсичность и не обязательно увеличит эффективность, если используются препараты из групп А и В и/или деламанид.
* При составлении схемы нужно отдать предпочтение группам А и В согласно классификации ВОЗ, а также деламаниду.
* Мониторинг и контроль нежелательных явлений имеют важное значение;
* По возможности следует использовать препараты, подходящие для детей.
* В случае менингита, перикардита и диссеминированной формы заболевания необходимо использовать кортикостероиды.
* Всем детям с менингитом нужно назначать линезолид, поскольку его применение приводит к улучшению исходов лечения.

*(Фото предоставлено Марселой Томмаси)*

отметить, что определить рекомендованные дозы для детей самого младшего возраста (т.е. младше трех лет) является сложной задачей. Это связано с ограниченностью данных фармакокинетики основных препаратов второго ряда у детей, и оптимальные дозы еще предстоит определить.

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

Еще одной важнейшей задачей является обеспечение оптимального лечения детям с ограниченным доступом к специальным педиатрическим лекарственным формам для лечения МЛУ-ТБ. В таблице 5 представлены лекарственные формы для лечения МЛУ-ТБ, которые, начиная с 2018 года, можно заказывать через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами, система заказа которого гарантирует их качество. В настоящий момент большинство программ делят таблетки для взрослых, что может привести к неправильным дозам и нарушает Надлежащую клиническую практику и Надлежащую фармацевтическую практику, но зачастую это единственный возможный вариант. При наличии препаратов следует отдавать предпочтение тем, которые предназначены для детей.

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Лекарственная форма** | **Разрешения** | **Поставщик** |
| Бедаквилин | 20 мг, диспергируемые таблетки | Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Левофлоксацин | 100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | Преквалификация ВОЗ () | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Моксифлоксацин | 100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | Преквалификация ВОЗ | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Линезолид | 150 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | На рассмотрении экспертной группы | Пока нет в наличии |
| Клофазимин | 50 мг, растворимая в воде таблетка | На рассмотрении экспертной группы | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Циклосерин | 125 мг, миникапсулы | Преквалификация ВОЗ | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Деламанид | 25 мг, диспергируемые таблетки | Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Этамбутол | 100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | Преквалификация ВОЗ | Через GDF |
| Пиразинамид | 150 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | Преквалификация ВОЗ | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Этионамид | 125 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | Преквалификация ВОЗ | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |
| Изониазид | 100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома | Преквалификация ВОЗ | Через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF) |

## Определение дозы в соответствии с весом ребенка

*ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ А*

Таблетки со следующей дозировкой (6a-6n) предназначены для обеспечения оптимального лечения детей, больных МЛУ-ТБ. Диапазон доз основан на самых последних данных фармакокинетики. Однако важно понимать, что рекомендуемые дозы могут изменяться по мере завершения дополнительных исследований, и данные рекомендации будут обновлены. Дозы, определенные в соответствии с весом, соответствуют рекомендациям руководства ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ за 2018 год. Однако некоторые весовые категории отличаются, и ВОЗ начинает весовые категории с 5 кг. При использовании диспергируемых лекарственных форм можно обеспечить более точные дозы в более узком диапазоне веса. Диапазоны веса определены следующим образом: «целое число плюс 0,99», поэтому 1 кг обозначает 1,0-1,99 кг; 2 кг обозначает 2,0-2,99 кг и т. д.

**Таблица 6a: Левофлоксацин**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Левофлоксацин, 100 мг, диспергируемые таблетки с линией разлома**  Рекомендуемые дозы: 15-20 мг/кг/день дозирование с учетом веса | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Количество таблеток 100 мг** | **Количество таблеток 250 мг** |
| 1 кг | 20 мг | Растворите таблетку 100 мг в 10 мл воды  и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси | - |
| 2 кг | 40 мг | Растворите таблетку 100 мг в 10 мл воды  и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси | - |
| 3 кг | 50 мг | 0,5 | - |
| 4-6 кг | 100 мг | 1 | 0,5 |
| 7-9 кг | 150 мг | 1,5 | 0,5 |
| 10-12 кг | 200-250 мг | от 2,0 до 2,5 | 1 |
| 13-15 кг | 300 мг | 3 | 1-1,5 |
| 16-18 кг | 300-350 мг | 3-3,5 | 1,5 |
| 19-20 кг | 400 мг | 4 | 1,5 |
| 21-23 кг | 400-450 мг | 4-4,5 | 2 |
| 24-25 кг | 500 мг | - | 2 |
| 26-35 кг | 750 мг | - | 3 |

**Таблица 6b: Моксифлоксацин**

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

**Таблица 6c: Линезолид**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Линезолид**  Рекомендуемые дозы: 15 мг/кг один раз в день для детей весом < 16 кг и 10-12 мг/кг/день > 16 кг  Дозирование с учетом веса | | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки 150 мг (пока не доступны)** | **Таблетка 600 мг** | **Суспензия 20 мг/мл** |
| 1 кг | 15 мг раз в день | Растворите таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1,5 мл полученной смеси | - | 1 мл раз в день |
| 2 кг | 30 мг раз в день | Растворите таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 3 мл полученной смеси | - | 1,5 мл раз в день |
| 3 кг | 45 мг раз в день | Растворите таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4,5 мл полученной смеси | - | 2,5 мл раз в день |
| 4 кг | 60 мг раз в день | Растворите таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 6 мл полученной смеси | - | 3 мл раз в день |
| 5 кг | 75 мг раз в день | 0,5 от таблетки 150 мг | - | 4 мл |
| 6 кг | 90 мг раз в день | Растворите таблетку 150 мг в 15 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 9 мл полученной смеси | 0,25 | 4 мл |
| 7-9 кг | 75-150 мг раз в день | 0,5-1,0 таблетка | 0,25 | 6 мл |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки 150 мг (пока не доступны)** | **Таблетка 600 мг** | **Суспензия 20 мг/мл** |
| 10-15 кг | 150-225 мг раз в день | 1-1,5 таблетки | 0,25 | 8 мл |
| 16-20 кг | 225-250 мг раз в день | 1,5-2 таблетки | 0,5 | 11 мл |
| 21-25 кг | 300 мг раз в день, если возраст < 12 лет | 2 | 0,5 | 14 мл |
| 36-35 кг | 300 мг раз в день, если возраст < 12 лет | - | 0,5 | - |

**Таблица 6d: Бедаквилин**

*Дети в возрасте до 3 месяцев должны получать бедаквилин в дозе 30 мг ежедневно в течение 14 дней, а затем по 10 мг три раза в неделю, и эту дозу следует использовать независимо от веса. Дети в возрасте от 3 до 6 месяцев должны получать бедаквилин в дозе 60 мг ежедневно в течение 14 дней, а затем по 20 мг три раза в неделю, и эту дозу следует использовать независимо от веса. Для детей в возрасте 6 месяцев и старше следует использовать дозировку, основанную на весе, как указано в таблице 6d.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Бедаквилин**  Дозировка в зависимости от веса для детей в возрасте 6 месяцев и старше | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки по 20 мг** | **Таблетки по 100 мг** |
| 3-4,99 кг | 60 мг в день в течение 14 дней, затем по 20 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | 3 таблетки в день в течение первых 14 дней, затем по одной таблетке три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | --- |
| 5-6,99 кг | 60 мг в день в течение 14 дней, затем по 20 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | 3 таблетки в день в течение первых 14 дней, затем по одной таблетке три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | --- |
| 7-9.99 кг | 80 мг в день в течение 14 дней, затем по 40 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | 4 таблетки в день в течение первых 14 дней, затем по 2 таблетки три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | --- |
| 10-15.99 кг | 120 мг в день в течение 14 дней, затем по 60 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | таблетка 100 мг плюс таблетка 20 мг ежедневно в течение первых 14 дней, затем перейдите на 3 таблетки по 20 мг три раза в неделю (т.е.  Пн/Ср/Пт) | 1 таблетка в день в течение первых 14 дней с одной таблеткой 20 мг, затем переход на диспергируемые таблетки 20 мг, которые будут даваться по 3 таблетки три раза в неделю.  Пн/Ср/Пт) |
| 16-23.99 кг | 200 мг в день в течение 14 дней, затем по 100 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | --- | 2 таблетки в день в течение первых 14 дней, затем по 1 таблетке три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) |
| 24-29.99 кг | 200 мг в день в течение 14 дней, затем по 100 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | --- | 2 таблетки в день в течение первых 14 дней, затем по 1 таблетке три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) |
| >30 кг | 400 мг в день в течение 14 дней, затем по 200 мг три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) | --- | 4 таблетки в день в течение первых 14 дней, затем по 2 таблетки три раза в неделю (т.е. Пн/Ср/Пт) |

*ЛЕКАРСТВА ГРУППЫ Б*

**Таблица 6e: Клофазимин**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Клофазимин**  Рекомендуемые дозы: 2-5 мг/кг/день Доза в соответствии с весом | | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки по 50 мг** | **Желатиновые капсулы по 50 мг** | **Желатиновые капсулы по 100 мг** |
| <5 кг | 15 мг | Смешайте таблетку 50 мг в 10 мл воды, чтобы получилась суспензия 5 мг/мл. Немедленно введите 3 мл этого  препарата для экстемпорального применения 5 мг/мл. | Давайте 1 желатиновую капсулу Пн/Пт | Проконсультируйтесь со специалистом |
| 5-6 кг | 10-30 мг | 1/2 таблетки | Давайте 1 желатиновую капсулу в альтернативные дни | 1 желатиновая капсула Пн/Ср/Пт |
| 7-9 кг | 15-30 мг | 1/2 таблетки | Давайте 1 желатиновую капсулу в альтернативные дни | 1 желатиновая капсула Пн/Ср/Пт |
| 10-15 кг | 20-75 мг | 1 таблетка | Давайте 1 желатиновую капсулу каждый день | 1 желатиновая капсула  Пн/Ср/Пт |
| 16-23 кг | 32-115 мг | 1 таблетка | Давайте 1 желатиновую капсулу ежедневно | 1 желатиновая капсула в альтернативные дни |
| 24-35 кг | 100 мг | 2 таблетки | Давайте 2 желатиновые капсулы ежедневно | 1 желатиновая капсула ежедневно |

**Таблица 6f: Циклосерин**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Циклосерин**  Рекомендуемые дозы: 15-20 мг/кг/день дозирование с учетом веса | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **125 мг, миникапсулы** | **250 мг капсулы** |
| 1 кг | 20 мг | Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси | - |
| 2 кг | 40 мг | Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси | - |
| 3-4 кг | 62.5 мг | Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 6 мл полученной смеси | - |
| 5-9 кг | 125 мг | 1 | - |
| 10-15 кг | 250 мг | 2 | 1 |
| 16-23 кг | 375 мг | 3 | 2 |
| 24-35 кг | 500 мг | 4 | 2 |

*ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ C (в порядке их применения)*

**Таблица 6g: Деламанид**

*Дети в возрасте до 3 месяцев должны получать деламанид в дозе 25 мг в день, и эту дозу следует использовать независимо от веса. Для детей в возрасте 3 месяцев и старше следует использовать дозировку, основанную на весе, как указано в таблице 6g.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Деламанид**  Дозировка в зависимости от веса для детей в возрасте 3 месяцев и старше | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки по 25 мг** | **Таблетки по 50 мг** |
| 3-4,99 кг | 25 мг раз в день | 1 таблетка в день | Половина таблетки (0,5 таблетки) в день |
| 5-6,99 кг | 25 мг два раза в день | 1 таблетка два раза в день | Половина таблетки (0,5 таблетки) два раза в день |
| 7-9.99 кг | 25 мг два раза в день | 1 таблетка два раза в день | Половина таблетки (0,5 таблетки) два раза в день |
| 10-15.99 кг | 25 мг два раза в день | 1 таблетка два раза в день | Половина таблетки (0,5 таблетки) два раза в день |
| 16-23.99 кг | 50 мг утром, 25 мг вечером | 2 таблетки утром, одна таблетка вечером | Одна таблетка утром, половина таблетки (0,5 таблетки) вечером |
| 24-29.99 кг | 50 мг утром, 25 мг вечером | 2 таблетки утром, одна таблетка вечером | Одна таблетка утром, половина таблетки (0,5 таблетки) вечером |
| 30-49.99 кг | 50 мг два раза в день | 2 таблетки два раза в день | Одна таблетка два раза в день |
| > 50 кг | 100 мг два раза в день | 4 таблетки два раза в день | Две таблетки два раза в день |

Обратите внимание, что 50 мг таблетка деламанида при измельчении, обработке или смешивании не приводит к таким же уровням препарата в крови, как 25 мг педиатрической формы. Пока не появится педиатрическая лекарственная форма 25 мг, таблетку 50 мг следует использовать с осторожностью. Таблетки, разделенные на части, не следует сохранять для последующего приема в течение периодов времени, превышающих 12 часов.

**Таблица 6h: Этамбутол**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Этамбутол 100 мг**  Рекомендуемые дозы: 15-25 мг/кг/день Доза в соответствии с весом | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки по 100 мг** | **Таблетки по 400 мг** |
| 1 кг | 20 мг | Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси | - |
| 2 кг | 40 мг | Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси | - |
| 3 кг | 70 мг | Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 7 мл полученной смеси | - |
| 4-6 кг | 100 мг | 1 | - |
| 7-9 кг | 200 мг | 2 | - |
| 10-12 кг | 250 мг | 2.5 | - |
| 13-15 кг | 300 мг | 3 | - |
| 16-18 кг | 350 мг | 3.5 | - |
| 19-20 кг | 400 мг | 4 | 1 |
| 21-23 кг | 450 мг | 4.5 | 1 |
| 24-31 кг | 500 мг | 5 | 1,5 |
| 31-35 кг | 800 мг | - | 2 |

**Таблица 6i: Пиразинамид**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Пиразинамид**  Рекомендуемые дозы: 30-35 мг/кг/день Доза в соответствии с весом | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **150 мг, диспергируемые таблетки** | **Таблетка по 500 мг** |
| 1 кг | 30 мг | Размешайте таблетку 150 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси | - |
| 2 кг | 60 мг | Размешайте таблетку 150 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси | - |
| 3 кг | 90 мг | Размешайте таблетку 150 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 6 мл полученной смеси | - |
| 4-6 кг | 150 мг | 1 | - |
| 7-9 кг | 225 мг | 2 | - |
| 10-12 кг | 375 мг | 2.5 | - |
| 13-15 кг | 450 мг | 3 | - |
| 16-18 кг | 525 мг | 3.5 | 1 |
| 19-20 кг | 600 мг | 4 | 1.25 |
| 21-23 кг | 675 мг | 4.5 | 1,5 |
| 24-30 кг | 750 мг | 5 | 1.5-2 |
| 31-35 кг | 1250 мг |  | 2.5 |

**Таблица 6j: Этионамид**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Этионамид**  Рекомендуемые дозы: 15-20 мг/кг/день дозирование с учетом веса | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **Таблетки по 125 мг** | **Таблетки по 250 мг** |
| 1 кг | 20 мг | Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 2 мл полученной смеси | - |
| 2 кг | 40 мг | Размешайте таблетку 125 мг в 12 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 4 мл полученной смеси. | - |
| 3-4 кг | 62.5 мг | 0,5 | - |
| 5-6 кг | 125 мг | 1 | 0,5 |
| 7-9 кг | 187.5 мг | 1,5 | 0,5 |
| 10-13 кг | 250 мг | 2 | 1 |
| 14-15 кг | 312.5 мг | 2.5 | 1 |
| 16-20 кг | 375 мг | 3 | 2 |
| 21-23 кг | 437.5 мг | 3.5 | 2 |
| 24-30 кг | 500 мг | 4 | 2 |
| 31-35 кг | 500 мг | - | 2 |

**Таблица 6k: PAS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Парааминосалициловая кислота (ПАС либо кислота, либо натриевая соль)**  Рекомендуемые дозы: 200-300 мг/кг, разделенные на 2 приема в день  Некоторые клинические центры назначают 200 мг/кг ПАСК в виде однократной суточной дозы, и такую дозу можно рассматривать. Следует использовать с мерной ложкой для более точного дозирования  Дозирование с учетом веса | |
| **Вес (кг)** | **Доза** |
| 1 кг | 150 мг два раза в день |
| 2 кг | 300 мг два раза в день |
| 3-4 кг | 500 мг два раза в день |
| 5-6 кг | 0.5-0.75 г два раза в день |
| 7-9 кг | 0.75-1.0 г два раза в день |
| 11-13 кг | 1 г два раза в день |
| 14-15 кг | 2 г два раза в день |
| 16-20 кг | 2.5 г два раза в день |
| 21-23 кг | 3 г два раза в день |
| 24-30 кг | 3.5 г два раза в день |
| 31-35 кг | 4 г два раза в день |

PASER® (PAS Acid) стабилен до 8 недель при температуре 40°C и влажности 75%, поэтому его можно ежемесячно распределять среди пациентов в большинстве сред без холодовой цепи. Если требуется хранение более 8 недель, необходимо охладить до температуры ниже 15°C.

**Таблица 6l: Меропенем**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Меропенем/амоксициллин-клавуланат** | | |
| **Препарат** | **Дневная Доза** | **Максимальная суточная доза** |
| Амоксициллин-клавуланат\* | 40 мг/кг два раза в день в зависимости от компонента амоксициллина | 4000 мг амоксициллина и 500 мг клавуланата |
| Меропенем | 20–40 мг/кг внутривенно каждые 8 часов | 6000 мг |

\* Амоксициллин-клавуланат следует назначать только в комбинации с меропенемом. Его следует вводить за 30 минут до внутривенной инфузии меропенема или имипенема.

**Таблица 6m: Амикацин**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Амикацин** | | |
| **Препарат** | **Дневная Доза** | **Максимальная суточная доза** |
| Амикацин | 15-20мг/кг один раз в день | 1000 мг |

Амикацин следует использовать только в условиях, когда подтверждена восприимчивость и где можно проводить ежемесячный формальный мониторинг слуха (например, отоакустическая эмиссия у детей в возрасте до 5 лет, тональная аудиометрия у детей в возрасте 5 лет и старше). N-ацетилцистеин можно

назначать детям, которым требуется амикацин, как часть терапии спасения, поскольку он может снизить риск ототоксичности.

**Таблица 6n: Изониазид**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Изониазид 100 мг\***  Рекомендуемые дозы: 15-20 мг/кг Доза в соответствии с весом | | | |
| **Вес (кг)** | **Доза** | **100 мг, диспергируемые таблетки** | **Таблетка по 300 мг** |
| 1 кг | 15 мг | Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 1.5 мл полученной смеси | - |
| 2 кг | 30 мг | Размешайте таблетку 100 мг в 10 мл воды и незамедлительно дайте пациенту 3 мл полученной смеси | - |
| 3 кг | 50 мг | 0,5 | - |
| 4-6 кг | 100 мг | 1 | - |
| 7-9 кг | 150 мг | 1,5 | - |
| 10-15 кг | 200 мг | 2 | - |
| 16-18 кг | 250 мг | 2.5 | - |
| 19-20 кг | 300 мг | 3 | 1 |
| 21-23 кг | 350 мг | 3.5 | 1 |
| 24-30 кг | 400 мг | 4 | 1,5 |
| 31-35 кг | 600 мг | - | 2 |

\*Роль HD-INH в лечении МЛУ-ТБ до сих пор неясна, но этот препарат можно рассматривать у детей с мутациями inhA, если нет других вариантов для построения адекватной схемы.

Пиридоксин всегда следует назначать с высокими дозами изониазида у детей (12,5 мг в день для детей младше 5 лет и 25 мг в день для детей старше 4 лет).

**Таблица 7: Проникновение препаратов второго ряда в центральную нервную систему**

|  |  |
| --- | --- |
| **Лекарственные препараты** | **Проникновение в ЦНС** |
| Амикацин | Плохая пенетрация, за исключением случаев воспаления мозговых оболочек |
| Бедаквилин | Небольшие исследования предполагают хорошее проникновение в ЦСЖ |
| Клофазимин | Доступны ограниченные данные |
| Циклосерин | Уровни CSF аналогичны уровням в сыворотке |
| Деламанид | Ограниченные данные о людях, но хорошее проникновение в спинномозговую жидкость у мышей: исследования продолжаются |
| Этамбутол | Плохое проникновение |
| Этионамид (протионамид) | Уровни в спинномозговой жидкости аналогичны уровням в сыворотке, но для детей рекомендуется более высокая конечная доза (20 мг/кг) |
| Изониазид | Ниже концентрации в сыворотке, за исключением случаев воспаления мозговых оболочек |
| Левофлоксацин | Вероятно адекватное по сравнению с концентрациями в сыворотке |
| Линезолид | Исследования на животных показывают, что уровни в ЦСЖ составляют 30% от уровней в сыворотке: широко используется у людей с отличными результатами |
| Меропенем | Отличное |
| Моксифлоксацин | Хорошее проникновение у животных |
| PAS | Плохая пенетрация, за исключением случаев воспаления мозговых оболочек |
| Пиразинамид | Уровни CSF аналогичны уровням в сыворотке |

# МОНИТОРИНГ

Диагностика детей с МЛУ-ТБ и разработка надлежащей схемы лечения могут быть серьезными препятствиями в лечении детского МЛУ-ТБ. Еще одна проблема заключается в том, чтобы поддерживать пациента на терапии в течение 9-18 месяцев и убедиться, что за ним/ней внимательно следят врачи, медсестры, медицинские работники и лица, осуществляющие уход. Детей успешно лечат от МЛУ-ТБ, но только при соответствующем мониторинге и последующем наблюдении. Мониторинг необходим для оценки терапевтической эффективности и предотвращения развития нежелательных явлений. В этом разделе рассматриваются следующие темы:

* + Сроки и виды мониторинга
  + Побочные эффекты и стратегии лечения
  + Лечение сопутствующих заболеваний
  + Поддержка приверженности
  + Мониторинг и поддержка питания

**Таблица 8: Предлагаемый график мониторинга лечения**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все дети** | **Исходный уровень** | **Месяц** | | | | | | | | | | **Продолжается в настоящее время** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **9** | **12** | **15** | **18** |
| Статус ВИЧ | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Токсичность (симптомы, признаки) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Рост и вес | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Аудиология 1 | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |
| Проверка остроты зрения | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Проверка цветового зрения 2 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Рентгенограмма Грудной Клетки3 | • |  |  | • |  |  | • |  |  |  |  |  |
| Культура ТБ и ТЛЧ 4 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| ТТГ, T45 | • |  |  | • |  |  | • | • | • | • | • | • |
| Гематология (ОАК, диф.) 6 | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| ФПП, включая АСТ, АЛТ и общий билирубин | • |  |  | • |  |  | • | • | • | • | • |  |
| ЭКГ для оценки интервала QT 7 | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |
| Психосоциальное консультирование и поддержка приверженности | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| **ВИЧ-положительные дети** | **Исходный уровень** | **Месяц** | | | | | | | | | | **Продолжается в настоящее время** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **9** | **12** | **15** | **18** |
| Холестерин 8 | • |  |  |  |  |  | • |  |  |  | • | • |
| Количество CD4 и вирусная нагрузка | • |  |  |  |  |  | • |  |  |  | • | • |

1 Ежемесячно во время приема инъекционных препаратов и через 6 месяцев после прекращения приема инъекционных препаратов

2 Если на этамбутоле

3 Если какое-либо поражение легких

4 Ежемесячно если достаточно взрослый, чтобы отхаркивать; если невозможно откашлять мокроту и первоначально положительный результат мазка или посева, ежемесячно до конверсии посева, затем каждые три месяца; если исходный мазок и посев отрицательные, выполните по клиническим показаниям. НЕ рекомендуется ежемесячно повторять аспирацию желудочного содержимого в целях мониторинга. ТЛЧ следует проводить только на образцах, которые являются положительными, после документально подтвержденного отрицательного результата посева.

5 При приеме этионамида, протионамида или ПАСК

6 При приеме линезолида или если ВИЧ-положительный

7 Для детей, принимающих бедаквилин, клофазимин, моксифлоксацин или деламанид. Появляется все больше данных о безопасности бедаквилина и деламанида для сердца, и мониторинг можно проводить ежеквартально, если исходный уровень и интервалы QtcF в 1-м месяце нормальны и у ребенка нет рвоты или диареи.

8 Для пациентов на АРТ, в зависимости от схемы

**Таблица 9: Предлагаемый мониторинг препаратами второго ряда (в алфавитном порядке)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лекарственные препараты** | **Предлагаемые контрольные испытания (периодичность согласно таблице 8)** | **Комментарии** |
| Амикацин | Электролиты, слух, функционирование почек, | Необходимо провести формальное тестирование слуха, включая аудиометрию чистого тона и/или отоакустическую эмиссию.  Если потеря слуха не может быть официально оценена, амикацин не следует применять |
| Бедаквилин | Электролиты, функционирование печени, интервал QT |  |
| Клофазимин | Электролиты, функционирование печени, интервал QT | Пациенты и члены их семей должны быть проинформированы об изменениях цвета кожи, поскольку это может негативно сказаться на соблюдении правил и /или привести к непреднамеренному разглашению информации. |
| Циклосерин | Психосоциальные рекомендации |  |
| Деламанид | Электролиты, функционирование печени, интервал QT, мониторинг режима сна, психологическое консультирование | Все чаще поступают сообщения о нейропсихиатрических побочных эффектах деламанида у детей, включая ночные кошмары и галлюцинации. Семьи должны быть проинформированы об этом, а ребенок должен находиться под наблюдением на предмет проблем со сном и/или изменений в поведении. |
| Этамбутол | Цветоощущение и острота зрения |  |
| Этионамид или протионамид | Функционирование печени, ТТГ/ Т4 |  |
| Изониазид | Функционирование печени, периферическая нейропатия | Следует назначать вместе с витамином В6 |
| Левофлоксацин | Электролиты, интервал QT | С меньшей вероятностью вызывает удлинение интервала QT, чем моксифлоксацин |
| Линезолид | Острота зрения, цветоощущение, общий анализ крови, периферическая невропатия |  |
| Меропенем |  |  |
| Моксифлоксацин | Электролиты, интервал QT | С меньшей вероятностью вызывает удлинение интервала QT, чем левофлоксацин |
| PAS | Электролиты, функционирование печени, ТТГ/Т4 |  |
| Пиразинамид | Функционирование печени |  |

### Мониторинг безопасности использования новых и перепрофилированных препаратов

Новые препараты (бедаквилин, деламанид) и препараты группы А и В нового назначения (линезолид, клофазимин) рекомендуются детям с мультирезистентной формой туберкулёза (эти препараты гораздо предпочтительнее средств для инъекций, поскольку инъекционные препараты могут привести к необратимой потере слуха и другим худшим исходам). Было установлено, что эти препараты безопасны и эффективны для взрослых. Поставщики медицинских услуг могут быть не знакомы с оптимальными стратегиями мониторинга и лечения побочных эффектов этих препаратов у детей. Ключевые моменты, которые следует учитывать у детей, принимающих эти лекарства:

* Сообщалось о продлении QT при применении клофазимина, бедаквилина и деламанида (а также фторхинолонов моксифлоксацина и левофлоксацина). У детей должны быть определены интервалы QT на исходном уровне и при необходимости внедрены корректирующие элементы (например, замена электролитов, пищевые добавки). Значения интервала QT у детей такие же, как и у взрослых. Норма для мужчин QT < 450 мс. Норма для женщин QTcF< 470 мс. При профилактике удлиненного интервала QT у детей должно следовать тем же шагам, что и у взрослых с оценкой симптомов, повторением ЭКГ, заменой электролитов, оценкой питания и обзором других лекарств и возможных клинических состояний. Если у пациента есть симптомы или QT превышает 500 мс, то необходимо отказаться от противотуберкулезных препаратов (обычно начиная с фторхинолонов, поскольку у них самый короткий период полувыведения), а затем, возможно, повторно ввести, в зависимости от клинической ситуации ребенка. Точный порядок прекращения и повторного введения противотуберкулезных препаратов будет зависеть от клинического состояния ребенка, от того, как долго он проходит терапию, и от их известной или вероятной восприимчивости. Следует отметить, что использование проводников / электродов для детей может быть проблематичным, учитывая размер грудной клетки ребенка. По возможности следует обратиться в педиатрическое отделение.
* Токсичность костного мозга, проявляющаяся в виде анемии, тромбоцитопении или лейкопении, может наблюдаться у детей, принимающих линезолид. Токсичность костного мозга может быстро прогрессировать. Следует проверить исходный общий анализ крови и повторить его через 2 недели приема линезолида. Затем делать его ежемесячно. Любые симптомы, указывающие на анемию, тромбоцитопению или лейкопению, должны сопровождаться выполнением полного анализа крови. Любое снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов на 1 или более процентов должно сопровождаться еженедельным полным

анализом крови и прекращением (по крайней мере временно) приема линезолида до тех пор, пока не будут выявлены другие причины таких результатов анализов. Линезолид можно возобновить в более низкой дозе, если он является основным препаратом в схеме лечения. Анемия обычно есть у детей с МЛУ (а также у детей с ВИЧ и детей с нарушением в питании). Любое снижение на 1 процент должно сопровождаться тщательным

и постоянным наблюдением. Любая симптоматическая анемия или анемия 3 или 4 степени должна привести к отмене линезолида, до тех пор, пока не будут выявлены другие причины. Линезолид можно возобновить в более низкой дозе, если он является основным препаратом в схеме лечения.

Хотя существуют различные методы оценки тяжести гематологических отклонений, мы рекомендуем следующие (на основе CTCAE доступной версии 5.0 https:// ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\_applications/docs/ctcae\_v5\_quick\_ reference\_8.5x11.pdf в таблице 10, которая представлена ниже.

**Таблица 10: Критерии оценки тяжести гематологических нарушений**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Отклонение от нормы** | **Первая степень (легкая)** | **Вторая степень (умеренная)** | **Третья степень (тяжелая)** |
| Гемоглобин | < нижние пределы нормы до 10 г/дл | 8.09.9 г/дл | <8.0 г/дл |
| Количество тромбоцитов | < нижние пределы нормы до 75,000 г/дл | 50,000-74,000 г/дл | 25,000-49,000  г/дл |
| Уровень лейкоцитов в крови | Лимфоциты: < нижние пределы нормы до 800/мм3 | 500-799/ мм3 | 200-499/ мм3 |
|  | Нейтрофилы: < нижние пределы |  |  |
|  | в норме до 1500/мм3 | 1000-1499/ мм3 | 500-999/ мм3 |

* Периферическая нейропатия может быть вызвана линезолидом. Всех детей и лиц, ухаживающих за ними, следует расспросить о любых симптомах нейропатии или о том, испытывает ли ребенок проблемы с тем, чтобы не спотыкаться и не наступать на предметы и т.д. Все дети должны проходить обследование периферической нервной системы — особенно рефлексов — вся информация должна проверяться и быть задокументирована при каждом посещении. При наличии признаков или симптомов периферической нейропатии, прием линезолида следует прекратить до выявления других причин невропатии. Линезолид можно возобновить в более низкой дозе, если он является основным препаратом в схеме лечения.
* Неврит зрительного нерва также может быть вызван линезолидом. Первым признаком этого обычно является потеря остроты зрения. Детям следует проверять зрение на начальном этапе — с использованием соответствующих возрасту инструментов, включая графические диаграммы, отслеживание объектов и папиллярные реакции — и ежемесячно во время приема линезолида. Любые изменения остроты зрения следует дополнительно исследовать при приеме линезолида. Кортикостероиды следует назначать, если есть опасения по поводу нейропатии зрительного нерва, так как они помогут сохранить зрение. Линезолид следует отменить и не вводить повторно, если не удается обнаружить другие причины изменения зрения.
* При приеме клофазимина обычно наблюдаются изменения цвета кожи/гиперпигментация. Хотя эти изменения пройдут через несколько месяцев после прекращения лечения, пациенты и их семьи должны быть проинформированы об этом. Изменения кожи могут вызывать беспокойство и могут привести к непреднамеренному выявлению туберкулеза.
* Деламанид был связан с нейропсихиатрическими побочными эффектами, включая ночные кошмары и галлюцинации. Семьи и дети должны быть проинформированы об этих возможных побочных эффектах. Специалисты должны регулярно следить за сном, поведением и настроением, и, в случае развития проблем, прием деламанида может быть продолжен или прекращен, если это не ставит под угрозу эффективность медикаментозного режима. В то время как кошмары и ночные страхи могут быть обычным явлением у детей в зависимости от их возраста, те, которые начинаются с лечения и проходят при приеме деламанида, скорее всего, являются побочным эффектом лекарства.

**Таблица 11: Мониторинг и предотвращение побочных эффектов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вид побочного действия** | **Препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию** | **Идентификация** | **Предотвращение** |
| Гепатотоксичность | Пиразинамид, рифампицин, этионамид/протионамид, бедаквилин, PAS, клофазимин, деламанид | Болезненная печень, видимая желтуха | Прекратите прием всех препаратов, если АЛТ/АСТ> в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (7-55 Ед/л для АЛТ и 8-33 Ед/л для АСТ);  Подождите, пока функционирование печени вернется к норме; Повторно вводите препараты последовательно один за другим, каждые 2 дня с мониторингом функций печени перед введением следующей дозы препарата. Наименее гепатотоксичные препараты должны быть  введены первыми: E-Cfz-Lzd, Mfx/Lfx, Dlm. Затем вводите более гепатотоксичные препараты по одному каждые три дня: Bdq, Eto-H-Z во время проведения тестов контроля функций печени, чтобы определить содействующий препарат |
| Проблемы со зрением | Этамбутол, линезолид | Регулярное (т.е. базовое и ежемесячное) тестирование с использованием диаграммы Снеллена и Исихары (или соответствующего возрасту показателя, включающего папиллярные реакции и реакцию “фиксируй и следуй” для детей в возрасте до 2 лет и символьные диаграммы для детей в возрасте 3-5 лет) | Прекратите прием этамбутола или линезолида (и не вводите повторно), направьте пациента к офтальмологу для дальнейшего обследования, начните прием преднизолона (1 мг/кг/сут с запланированным снижением дозы) и замените его альтернативным препаратом. |
| Анемия | Линезолид | Ежемесячный мониторинг CBC необходим для детей, принимающих линезолид | При средней или тяжелой степени анемии прекратите прием линезолида до тех пор, пока анемия не пройдет. Можно возобновить прием в более низкой дозе (например, 10 мг/кг один раз в день)  У маленьких детей можно рассмотреть возможность более короткого курса приема линезолида |
| Тромбоцитопения | Линезолид | Ежемесячный мониторинг CBC необходим для детей, принимающих линезолид | При средней или тяжелой степени тромбоцитопении, прекратите прием линезолида до тех пор, пока тромбоцитопения не пройдет. Можно возобновить прием в более низкой дозе (например, 10 мг/кг один раз в день)  У маленьких детей можно рассмотреть возможность более короткого курса приема линезолида |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вид побочного действия** | **Препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию** | **Идентификация** | **Предотвращение** |
| Лейкопения | Линезолид | Ежемесячный мониторинг CBC необходим для детей, принимающих линезолид | При средней или тяжелой степени лейкопении, прекратите прием линезолида до тех пор, пока лейкопения не пройдет. Можно возобновить прием в более низкой дозе (например, 10 мг/кг один раз в день)  У маленьких детей можно рассмотреть возможность более короткого курса приема линезолида |
| Проблемы со слухом | Амикацин, стрептомицин, | Выявленные с помощью аудиометрии или проблем в общении | Прекращает прием инъекционного препарата, если потеря слуха > 26 дБ (1 степень), заменяя его альтернативным препаратом, таким как деламанид.  Инъекционные препараты не следует использовать, если потеря слуха не может быть официально установлена с помощью аудиометрии |
| **Нарушение функции щитовидной железы** | Этионамид или протионамид, PAS | Регулярный анализ крови (ТТГ), клинический гипотиреоз или зоб | Рассмотрите возможность приема добавок с тироксином, если   1. клинический гипотиреоз или 2. повышенный уровень ТТГ и сниженный уровень fT4;   Дети выводят тироксин быстрее, чем взрослые, поэтому суточные замены доз могут быть выше.  Дети (4-15 лет): 4 мкг/кг/сут (максимальная доза составляет 200 мкг).  Младенцы (1-3 года): 10-15 мкг/кг/сут (максимальная доза составляет 200 мкг).  Контролируйте уровень ТТГ каждый месяц и увеличивайте дозу на 25 мкг до тех пор, пока ТТГ не нормализуется (ТТГ < 5 мМЕ/л).  Если повышен ТТГ и нормален fT4, повторите тест через 1 месяц.  Дисфункция щитовидной железы проходит после прекращения приема  препарата, вызвавшего побочные действия. Заместительная гормональная терапия должна продолжаться по крайней мере 2-3 месяца после завершения лечения лекарственно-резистентного туберкулёз. |
| **Электролитные нарушения (гипокалиемия)** | Амикацин, стрептомицин, канамицин, капреомицин | Регулярный анализ крови (уровень калия в крови) | Если калия мало, замените его пероральным приемом калия и рассмотрите возможность замены  магния. Если калий < 2,5 мэкв, госпитализируйте и замените внутривенное введение. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вид побочного действия** | **Препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию** | **Идентификация** | **Предотвращение** |
| **Нарушение функции почек** | Амикацин, стрептомицин, | Регулярный анализ крови, симптомы повышенного содержания калия | Если повышается уровень креатинина или калия, прекратите инъекции, замените их другим препаратом, принимайте три раза в неделю или уменьшите дозу. |
| **Сильная сыпь (синдром Стивенса-Джонсона)** | Любой препарат, хотя некоторые препараты с большей вероятностью вызывают сыпь, такие как PZA | Сильная сыпь, шелушение слизистых оболочек, плохое самочувствие ребенка | Прекратите прием всех препаратов;  Подождите, пока клиническое состояние не улучшится;  Повторно вводите препараты по одному последовательно, каждые 2 дня, под клиническим контролем. |
| **Тошнота и рвота** | Этионамид или протионамид, PAS | Клинически | Рассмотрите возможность разделения дозировки этионамида/протионамида, а также PAS с другими  препаратами, вводя их вечером;  Рассмотрите возможность снижения дозы этионамида/протионамида и увеличения дозы до полной дозы в течение 2 недель.  При появлении тошноты и рвоты следует также учитывать гепатотоксичность, гепатит, панкреатит или повышение внутричерепного давления. |
| **Периферическая нейропатия** | Изониазид, линезолид и циклосерин с меньшей периодичностью | Клинически | Назначьте пиридоксин.  При клинически выраженной нейропатии, прекратите прием линезолида или изониазида и замените его другим эффективным препаратом (например, деламанидом). Можно рассмотреть возможность повторного введения линезолида в более низкой дозе, но необходимо проводить более частый мониторинг и отменить прием линезолида, если какие-либо побочные симптомы прогрессируют или появляются снова.  Мониторинг у маленьких детей может быть затруднен, поэтому маленьким детям можно назначить более короткий курс приема линезолида. |
| **Диарея** | PAS | Клинически | Рассмотрите другие причины; Назначьте профилактику обезвоживания, Уменьшите дозу препарата; Рассмотрите возможность замены препарата  Рассмотрите возможность применения лоперамида, если в кале нет крови или нет лихорадки. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вид побочного действия** | **Препарат, предположительно вызвавший нежелательную реакцию** | **Идентификация** | **Предотвращение** |
| **Нейропсихиатрические проблемы** | Теризидон, циклосерин, деламанид, изониазид, левофлоксацин, моксифлоксацин, | Судороги, головная боль, изменения в поведении, депрессия, нарушения сна | Проверьте правильность дозировки; Прекратите прием препарата, который может быть причиной состояния; Если симптомы сохраняются, повторно введите и прекратите прием следующего препарата; Если симптомы серьезные или не проходят, прекратите прием всех вероятных препаратов или уменьшите дозу. |
| **Проблемы с суставами** | Пиразинамид, левофлоксацин, моксифлоксацин | Клинически | Подтвердите правильную дозировку;  Рассмотрите возможность снижения дозы/прекращения приема препарата, который мог вызвать побочные эффекты.  Назначайте нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), например ибупрофен. Если сустав сильно припух и покраснел, рассмотрите возможность аспирации для постановки диагноза  подагры, инфекций, аутоиммунных заболеваний, туберкулезного артрита и т.д. |
| **Болезненные места инъекций** | Амикацин, стрептомицин, | Клинически | Добавляйте местный анестетик к лекарственному средству в равных объемах; Ежедневно меняйте место инъекции; Рассмотрите возможность прекращения инъекции и замены другим средством; При тяжелой форме следует разделить дозу и вводить половину препарата в два разных места. |
| **Удлинение интервала QT** | Моксифлоксацин, бедаквилин, клофазимин, деламанид | Ежемесячный контроль ЭКГ  Обморок, учащенное сердцебиение и сильная боль в груди  Интервал QT считается увеличенным, если он составляет > 500 мс или если он  > 50 мс, и у пациента появляются симптомы | Повторите ЭКГ;  Проверьте электролиты и при необходимости замените, повторите тест  Просмотрите вспомогательные препараты, чтобы узнать, продлевают ли какие-либо из них интервал QT; если да, прекратите прием препарата, который является вероятной причиной такого состояния;  Проверьте щитовидную железу (при гипотиреозе лечите соответствующим образом); Прекратите прием моксифлоксацина и проведите повторную оценку; если лечение все еще продолжается, прекратите прием клофазимина или бедаквилина. |
| **Пигментация/ обесцвечивание кожи** | Клофазимин | Во время приема лекарства кожа приобретает темно-коричневый или оранжевый цвет, а также может стать очень сухой | Заверьте пациента, что это улучшится через 2-3 месяца после прекращения лечения и кожа вернется к нормальному цвету;  При сухой коже используйте увлажняющие кремы. |

## Сопутствующие заболевания

Дети с МЛУ-ТБ часто страдают от других заболеваний. Они могут быть уже существующими или развиться в результате их МЛУ-ТБ или могут быть в сочетании с их МЛУ-ТБ. Распространенные сопутствующие заболевания, наблюдаемые у детей с МЛУ-ТБ, включают ВИЧ, сахарный диабет, ортопедические проблемы и реактивные заболевания дыхательных путей. В каждом из этих случаев дети добиваются лучших результатов в отношении МЛУ-ТБ, когда их сопутствующие заболевания также

лечатся и контролируются. Лечение сопутствующих заболеваний должно осуществляться в соответствии с этими принципами:

* Ведение должно проводиться одновременно с лечением МЛУ-ТБ; ожидание завершения лечения МЛУ-ТБ или перехода к фазе “продолжения” подвергает пациента риску неблагоприятных исходов при обоих состояниях.
* Лечение должно осуществляться в интегрированных условиях, облегчающих уход за пациентом и снижающих риск МЛУ-ТБ в других клинических условиях (например, в клинике диабета, в клинике астмы).
* Необходимо позаботиться о том, чтобы по возможности избегать назначения лекарств с перекрывающейся токсичностью.

Подробный алгоритм ведения детей с сопутствующей ВИЧ-инфекцией включен в это практическое руководство. При других сопутствующих заболеваниях мы рекомендуем следующее:

* Сахарный диабет: показатели сахара в крови могут колебаться в условиях острого МЛУ-ТБ, и, следовательно, необходимо более частое отслеживание уровня сахара в крови. Лекарства от диабета на начальном этапе, возможно, потребуется скорректировать. Кроме того, обычные препараты, используемые для лечения туберкулеза, могут усугублять проблемы с контролем уровня глюкозы и могут иметь перекрывающуюся токсичность как при самом заболевании (например, периферическая невропатия), так и при лечении диабета (например, пероральные антигипергликемические препараты). Пациентам, возможно, потребуется скорректировать дозировку инсулина для более жесткого контроля, особенно на ранних стадиях лечения. Кроме того, пациенты должны быть обеспечены достаточным количеством калорий для обеспечения здорового набора веса.
* Реактивный синдром дисфункции дыхательных путей: активный МЛУ-ТБ может вызвать или усугубить существующее реактивное заболевание дыхательных путей. Бронходилататоры следует применять как для профилактики, так и в спасательных ситуациях. Ингаляционные кортикостероиды можно безопасно применять у детей с МЛУ-ТБ.
* Ортопедические проблемы: у детей может развиться туберкулез позвоночника или суставов, требующий использования ортеза или других поддерживающих устройств. Дети также могут нуждаться в физиотерапии в рамках восстановления. По возможности для изготовления устройств следует использовать местные материалы и разработать простые схемы физиотерапии (например, похлопывание по груди), которые можно проводить дома.
* Все дети с МЛУ-ТБ должны пройти полный набор прививок. Важно проверять наличие прививок на каждом приеме.
* COVID-19, клинический синдром, вызываемый SARS-CoV-2, стал основной причиной глобальной заболеваемости и смертности в 2020 году и может затронуть детей всех возрастов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что у лиц, больных туберкулезом, более высокий уровень заболеваемости и смертности,

следовательно, детям с МЛУ-ТБ следует уделять приоритетное внимание иммунизации и профилактическим мерам против COVID-19. Дети должны пройти тест на COVID-19, если у них есть признаки и симптомы заболевания. Данные показывают, что у большинства детей не развивается тяжелая форма COVID-19. Но если дети проходят лечение от МЛУ-ТБ и госпитализированы с COVID-19, их терапию МЛУ-ТБ следует продолжать,

и они должны получать дексаметазон или другие кортикостероиды в соответствии с протоколами клинического ведения COVID-19. Лечение детей с МЛУ-ТБ вне стационара может быть одним из способов снижения внутрибольничной передачи COVID-19. Децентрализованные, ориентированные на семью подходы к терапии для поддержки детей и подростков в обществе могут помочь в борьбе с инфекцией.

**Рисунок 5. Алгоритм ведения детей, находящихся на лечении от МЛУ-ТБ и ВИЧ**

Начните лечение МЛУ-ТБ как можно скорее. Стремитесь начать ВААРТ (высокоактивную антиретровирусную терапию) через 2 недели после начала лечения МЛУ-ТБ (если нет МЛУ-ТБ ЦНС, в противном случае начало ВААРТ следует отложить)

**У РЕБЕНКА ДИАГНОСТИРОВАН МЛУ-ТБ**

Ребенок ВИЧ-положительный и уже проходит ВААРТ

Ребенок признан ВИЧ-положительным или известно, что он ВИЧ-положительный, но еще не проходит ВААРТ

Начните лечение МЛУ-ТБ как можно скорее. Проверьте количество CD4, вирусную нагрузку и рассмотрите возможное отсутствие эффективности ВААРТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Избегайте, если это возможно, или внимательно следите:   * Бедаквилин нельзя применять с эфавирензом, и всем детям, получающим лечение от МЛУ-ТБ, следует рассмотреть возможность применения ингибиторов интегразы. Если ингибитор интегразы не может быть использован, то следует рассмотреть возможность применения лопинавира/ритонавира во время приема бедаквилина | Следите за признаками синдрома восстановления иммунитета (парадоксальное ухудшение симптомов в процессе лечения): ухудшение симптомов или признаков (респираторные или лимфаденопатия), лихорадка, потеря веса, боль в животе | |
|  | Рассмотрите стероиды, если обнаружен IRIS, если состояние тяжелое или опасное для жизни, рассмотрите  прекращение ВААРТ и возобновление, когда МЛУ-ТБ более устоявшийся |
|  |
|  | |

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

## Отслеживание питания для детей с МЛУ-ТБ

Одним из ключевых показателей для клинического мониторинга у детей, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, является улучшение в плане питания. Если во время лечения от МЛУ-ТБ у ребенка не улучшается качество питания, у этого ребенка мало шансов на успешный исход лечения.

Существует несколько способов контролировать качество питания ребенка, проходящего лечение от МЛУ-ТБ. Всем детям с МЛУ-ТБ следует проводить базовое измерение веса, роста и средней окружности плеча (MUAC). MUAC является показателем острого недоедания; если такое недоедание присутствует, необходимы неотложные меры в плане питания в соответствии с местными стандартами. При ежемесячном наблюдении следует оценивать рост и вес. Соотношение веса к возрасту и веса к росту должно быть рассчитано для всех детей в возрасте от 0 до 5 лет, а индекс массы тела (ИМТ) должен быть рассчитан для всех детей в возрасте от 5 до 19 лет. Хотя существует множество методов, которые можно использовать для оценки качества питания, при наблюдении за пациентами с МЛУ-ТБ важно, чтобы их процентили улучшались с течением времени и ни в какой момент времени не снижались.

Если у ребенка не наблюдается улучшения качества питания, это признак того, что его МЛУ-ТБ не лечится надлежащим образом (или может быть другое основное клиническое состояние, которое необходимо диагностировать и лечить). Дети с МЛУ-ТБ нуждаются в более высоком потреблении калорий, чем их здоровые сверстники, из-за активного метаболизма, связанного с

МЛУ-ТБ. Неспособность улучшить качество питания является ранним и четким показателем того, что МЛУ-ТБ, возможно, не находится под контролем.

В дополнение к активному МЛУ-ТБ, способствующему плохому питанию, многие дети и их семьи с МЛУ-ТБ часто живут в бедности. Таким образом, семьи могут быть не в состоянии удовлетворить свои базовые потребности в питании. Продовольственная помощь детям и их семьям должна рассматриваться как обычная часть клинической помощи лицам с МЛУ-ТБ. Врачи и медсестры часто советуют детям и их родителям, что «ребенку нужно лучше питаться». Однако этому совету часто не следуют, потому что семья испытывает нехватку продовольствия.

Консультации по питанию все еще могут быть даны в этой ситуации, и некоторые практические советы предлагаются ниже.

Некоторые программы пытаются улучшить качество питания, предписывая детям с МЛУ-ТБ витамины. Эти витамины могут быть важными источниками необходимых микроэлементов, и витамин В6 необходимо давать всем детям, получающим терапию от МЛУ-ТБ. Однако слишком большое количество витаминов может увеличить нагрузку на организм ребенка и может плохо усваиваться. Всегда предпочтительнее давать ребенку витамины в сочетании с калориями в продуктах питания. Готовые к употреблению лечебные продукты питания могут быть важной формой пищевых добавок у детей с МЛУ-ТБ. Программы должны прилагать усилия для обеспечения семей продуктовой корзиной, достаточной для того, чтобы накормить ребенка, братьев и сестер, чтобы избежать чрезмерного разделения порций, получаемых только пациентом с МЛУ-ТБ.

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

Детям с МЛУ-ТБ и их семьям часто говорят, что ребенку нужно «лучше питаться». Им дается мало практических советов о том, как это сделать, если таковые вообще имеются, особенно в условиях, когда они не могут позволить себе продукты питания. В этом разделе предлагаются практические рекомендации по консультированию по вопросам питания для детей с МЛУ-ТБ и их семей.

* Знайте ресурсы в сообществе, которые предлагают помощь в области питания. Программы борьбы с туберкулезом могут предлагать помощь непосредственно пациентам и их семьям в лечении МЛУ-ТБ. В других случаях существуют дополнительные группы, работающие над обеспечением поддержки в области питания, такие как неправительственные организации, религиозные организации и общественные группы. Эти группы могут ежемесячно или ежеквартально раздавать семьям продукты питания. Дополнительные группы, включая популярные кухни, группы общественного питания и продовольственные кладовые, могут предоставлять одноразово или постоянно приготовленные блюда.
* Знайте ресурсы пациента и его семьи. Вместо того чтобы говорить им «питаться лучше», спросите их о еде, которой они питаются. Начните с вопроса: «Сколько раз в день вы принимаете пищу?» Затем приступайте к расспросам о составе блюд, о том, кто в семье ест первым, и есть ли какие-либо продукты, которых они избегают. Конкретно спросите, может ли ребенок пить молоко.
* Узнайте об основных местных продуктах питания и общих ценовых диапазонах на эти продукты. Это можно сделать, совершив небольшой поход по магазинам по соседству. Как только станет известно о наличии продуктов питания и их стоимости, пациентам и семьям можно будет дать практические рекомендации по питанию. Например, вместо того, чтобы призывать их «есть больше белка» или «есть больше мяса», рекомендуйте яйца (которые содержат белок, но часто не так дороги, как мясо) или различные мясные субпродукты (например, печень или сердце), которые могут стоить дешевле, чем другие мясные продукты. Если ребенок в состоянии пить сухое молоко, то рекомендуемый рецепт приготовления молока можно «удвоить», чтобы увеличить потребление калорий (т. е. добавить в два раза больше порошка к тому же количеству воды). Орехи, бобовые и растительное масло — все это продукты с высоким содержанием белка, которые могут быть более доступными в зависимости от условий. То же самое касается листовых и зеленых овощей. Отговаривайте семьи от покупки дорогих витаминных добавок и поощряйте их вместо этого вкладываться в продукты, богатые калориями.
* Порекомендуйте семье, чтобы ребенок съедал несколько небольших приемов пищи в течение дня. Больному ребенку может быть невыносимо садиться за большую тарелку с едой. Употребление нескольких небольших высококалорийных блюд может помочь ребенку набрать вес. Это может быть особенно полезно для детей с тошнотой и рвотой, которые часто встречаются у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию второй линии.



(Фото предоставлено Марселой Томмаси)

### Приверженность

Приверженность к терапии МЛУ-ТБ является одним из краеугольных камней успеха лечения. Госпитализация не является необходимой для большинства детей с МЛУ-ТБ и может фактически снизить показатели приверженности к лечению. Как и в случае со взрослыми, всем детям следует назначать лечение в соответствии с DOT (лечением под непосредственным контролем) для каждой дозы. DOT на базе клиники может налагать чрезмерное бремя на пациентов и их семьи, и там, где это возможно, следует рассмотреть DOT на базе общины (с использованием обученных медицинских работников для оказания лечения ребенку в семье или сообществе). В некоторых ситуациях может быть рассмотрена терапия, проводимая лицом, осуществляющим уход, при условии эффективного мониторинга и поддержки родителя/лица, осуществляющего уход. Если DOT на базе общины неосуществима, пациентам следует предоставить стимулы (например, продуктовые корзины) и вспомогательные средства (например, транспортные ваучеры), чтобы помочь в соблюдении режима лечения и ежемесячных последующих посещений. Предоставление

DOT должно выходить за рамки «контролируемого глотания» и включать в себя постоянную грамотность в лечении, мониторинг нежелательных явлений и оказание психосоциальной поддержки детям и их семьям.

Педиатрические пациенты с МЛУ-ТБ сталкиваются с особыми проблемами, связанными с приверженностью лечению. Очень маленькие дети могут не захотеть или быть не в состоянии глотать таблетки. Пациенты-подростки могут использовать несоблюдение правил как способ заявить о своей независимости. Важно признать, что стратегии соблюдения режима должны быть адаптированы к отдельному пациенту и могут меняться с течением времени, даже для одного и того же пациента. Для улучшения приверженности педиатрических пациентов с МЛУ-ТБ следует придерживаться некоторых общих принципов. К ним относятся:

* Соответствующее возрасту пациента обучение для ребенка и лица, осуществляющего уход. Это чрезвычайно важная часть соблюдения правил. Уровень предоставляемой информации и способ ее предоставления должны быть адаптированы в соответствии с возрастом ребенка и тем, где он проходит курс лечения.
* По возможности избегайте использования физических ограничений и назогастральных трубок. Избегание может быть невозможно во всех случаях. Там, где требуются ограничения или назогастральные трубки, следует проводить ежедневную оценку текущей необходимости.
* К приверженности следует подходить как к отношениям, и педиатрическим пациентам следует предлагать некоторый контроль над процессом, когда это возможно (например, держать ложку или дозатор лекарства вместе с лечащим врачом; решать, в каком порядке принимать лекарства).
* Может быть удобно дозировать все лекарства одновременно, но для детей это может оказаться непосильной задачей. Для некоторых лекарств (например, циклосерина, этионамида) может быть рекомендована дозировка два раза в день. Даже при однократном ежедневном приеме половину таблеток можно принимать утром, а половину вечером, при условии, что пациентам не вводят одно и то же лекарство более одного раза в 24 часа.
* Может быть рассмотрена замена препарата для улучшения приверженности (т. е. замена одного эффективного лекарства на другое в успешной схеме лечения для облегчения управления нежелательными явлениями), при условии, что замена не ставит под угрозу целостность схемы.
* Детская приверженность зависит от лиц, осуществляющих уход. Они должны быть вовлечены на всех этапах и должны помогать принимать решения об улучшении приверженности. Инструменты консультирования, ориентированные на семью, были разработаны организацией Sentinel Project, и их можно запросить по электронной почте [tbsentinelproject@gmail.com.](mailto:tbsentinelproject@gmail.com)
* Необходимо поощрять детей ежедневно или еженедельно, в зависимости от возраста. Это может быть положительная оценка в настенной таблице, любимая песня или особая еда. Было показано, что для подростков минуты/мобильные данные являются мощным стимулом. Лицам, осуществляющим уход, также следует предоставлять стимулы.

Важно помнить, что дети часто гораздо более привержены, чем их представляют себе медики. Несоблюдение также может быть признаком психологического или эмоционального расстройства, и социальная поддержка должна оказываться как ребенку, так и лицу, осуществляющему уход.

Даже при успешном лечении МЛУ-ТБ у некоторых детей будет развиваться хроническое посттуберкулезное заболевание легких, включая реактивное заболевание дыхательных путей/астму. Все дети должны быть обследованы на посттуберкулезное заболевание легких после завершения лечения МЛУ-ТБ, и им должны быть предложены соответствующая терапия и поддержка, включая легочную реабилитацию.



**КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ:**

* Дети в разном возрасте будут иметь разные потребности в приверженности, и потребности в приверженности меняются с течением времени.
* Соответствующие возрасту партнерские отношения с детьми и лицами, осуществляющими уход за ними, являются ключом к улучшению приверженности.
* Некоторые побочные эффекты являются серьезными (например, тромбоцитопения, невропатия), и если можно внести изменения в лечение, не влияя на целостность схемы, их следует учесть.
* Следует учитывать семейные факторы, влияющие на детскую приверженность. Инструменты семейного консультирования и назначения семейного врача могут помочь поддержать всю семью во время лечения.

*(Фото предоставлено Дженнифер Фурин)*

## Конкретные примеры: Строгое соблюдение

### Зимбабве

Лизвелича, мальчик 11 лет с диагнозом МЛУ-ТБ. Ему назначена схема лечения МЛУ-ТБ по результатам ТЛЧ, которая состоит из Bdq-Lfx-Lzd-Cfz. Он начинает принимать лекарства в больнице и поначалу чувствует себя хорошо, но после нескольких случаев рвоты отказывается принимать «коричневый препарат» (то есть клофазимин), потому что «от него плохо пахнет, у меня болит живот, и другие дети смеются над моей кожей с тех пор, как я начал принимать это». Он пытается сбежать из больницы, и однажды его находят на улице в поисках такси. Он непреклонен в том, что проблема в клофазимине, и у него начинается преждевременная рвота из-за всех его лекарств. Его пытаются удержать и заставить проглотить клофазимин, но его продолжает тошнить и он сильно борется. Ставят назогастральный зонд, но он извлекает его в течение часа, даже когда его руки удерживают.

Медсестра разговаривает с Лизвеличей, и он снова заявляет, что у него проблема с «коричневой таблеткой». Он говорит, что будет принимать все остальные лекарства — «даже укол» — до тех пор, пока ему не придется принимать клофазимин. Обзор его ТЛЧ подтверждает чувствительность к циклосерину, а в больнице его достаточно. Ему прекращают давать клофазимин, начинают циклосерин, и к Лизвеличе возвращается приверженность (к лечению), проблемы с его поведением исчезают.

Лизвелича выписан из больницы, и в течение 7 месяцев он чувствует себя хорошо, документально подтверждена 100% приверженность лечению. Он ежедневно ездит в местную клинику, чтобы принять лекарство. На десятом месяце лечения звонят из клиники и говорят, что последнюю неделю он не появлялся. Посещают его дом, и его мать отмечает, что он переехал в лагерь для мальчиков, ищущих работу в городе. Лизвелича найден во время визита в лагерь и заявляет, что ему больше не нужны лекарства, потому что он чувствует себя хорошо. Он также отмечает, что теперь, когда ему уже 12, нужно работать и зарабатывать деньги для семьи. Проводится встреча с Лизвеличей и его матерью, и он соглашается вернуться домой и закончить лечение. Клиника соглашается предлагать его семье ежемесячную продуктовую корзину, пока Лизвелича остается на терапии. Он проходит 18 месяцев лечения, а затем уезжает на работу в другую страну.

### Грузия

Нино, девочка 2 лет, весом 10 кг, проходит курс лечения от МЛУ-ТБ. У ее отца был подтвержден МЛУ-ТБ, и он умер во время терапии. Нино находится в больнице на лечении, ей начали давать Bdq-Lzd-Lfx-CS-Cfz, поскольку у ее отца была резистентность к изониазиду, рифампицину и этамбутолу. Нино очень больна, и у нее серьезные проблемы с рвотой из-за лекарств. Поскольку она находится в больнице, ее медсестры и лица, осуществляющие уход за девочкой, могут распределять лекарства в течение дня, так как один только объем лекарств может вызывать у нее рвоту. У нее также развился понос, и она пачкает одежду не менее трех раз в день. Она плачет и отказывается выходить из своей комнаты. Ее мать уже вне себя и угрожает забрать Нино домой.

Врачи проверяют ее лекарства, но ни один из побочных эффектов не является типичным для лекарств в ее схеме лечения. Они лечат ее симптомы регидратацией и лоперамидом, и ей становится лучше. Благотворительная группа привезла в больницу несколько кукол, и Нино очарована маленькой куколкой. Медсестры используют куклу, чтобы успокоить Нино, когда она плачет, и она придумывает игру, в которой притворяется, что дает кукле лекарство, когда ей нужно принять свое. Нино все еще плачет, но кукла дает возможность утешиться и разыграть некоторые из своих страхов. После 9 месяцев терапии и она, и ее кукла выздоравливают.

### Особые группы населения

*Новорожденные*

Новорожденные (т. е. дети в возрасте до 28 дней) подвержены высокому риску как заражения, так и заболевания туберкулезом, включая МЛУ-ТБ, и имеется мало данных или опыта ведения МЛУ-ТБ у этих уязвимых детей. В целом, если женщина больна МЛУ-ТБ и у нее положительный результат посева на последнем месяце беременности, можно предположить, что новорожденный подвергся воздействию МЛУ-ТБ. Ребенок может получить это заболевание либо врожденно внутриутробно, либо постнатально воздушно-капельным путем. Хотя данные о лечении МЛУ-ТБ во время беременности ограничены, клинический опыт показывает, что женщин можно лечить большинством широко используемых препаратов для лечения МЛУ-ТБ, включая новые препараты, деламанид и бедаквилин. Однако следует избегать инъекционных препаратов из-за их неблагоприятного воздействия

на развивающееся ухо плода. Терапевтические решения относительно лечения МЛУ-ТБ во время беременности должны сопоставлять риски невылеченного МЛУ-ТБ, включая смерть матери и передачу инфекции новорожденному, по сравнению с рисками воздействия на новорожденного токсичности препаратов второго ряда. В подавляющем большинстве случаев предпочтение отдается

лечению МЛУ-ТБ во время беременности. Пиридоксин (витамин B6) следует давать всем беременным женщинам, проходящим лечение от МЛУ-ТБ.

Что касается детей, рожденных женщинами с МЛУ-ТБ, их следует оценивать на наличие признаков или симптомов активного заболевания при рождении, а затем регулярно. TST и IGRA дают очень ограниченную выгоду при использовании у новорожденных. Ситуация осложняется тем, что у новорожденных чаще развивается диссеминированное заболевание и проявляются неклассические симптомы туберкулеза,

включая раздражительность, плохой аппетит, спленомегалию и гепатомегалию. Для подтверждения диагноза МЛУ-ТБ у новорожденного, у матери которого во время беременности был активный МЛУ-ТБ, необходимо исследовать плаценту на наличие патологических признаков туберкулеза. Дополнительные диагностические исследования у детей с подозрением на МЛУ-ТБ должны включать немедленную аспирацию желудка, затем еще 3 аспирации желудка, люмбальную пункцию, образцы крови, кожные мазки и другие соответствующие мазки/образцы для микобактериологической оценки, а также рентгенографию грудной клетки или другую визуализацию по мере необходимости. При подозрении на заболевание лечение следует начинать как можно раньше и основываться на ТЛЧ матери. Рекомендации по дозированию такие же, как для детей старшего возраста.

Детей, рожденных от женщин, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, следует кормить грудью, если мать в состоянии это сделать. Небольшие концентрации препаратов второго ряда присутствуют в грудном молоке, поэтому новорожденному следует давать пиридоксин (витамин В6). Женщины, по мере возможности, должны носить хирургическую маску во время грудного вскармливания, а ребенок не должен спать в одной постели с матерью. Однако, как правило, нет необходимости разлучать пару мать-ребенок в рамках рутинной помощи больным МЛУ-ТБ, хотя в некоторых ситуациях можно рассмотреть вопрос о разлучении на как можно более короткий период времени. За больными и контактировавшими с ними новорожденными следует внимательно

наблюдать, предпочтительно наблюдение неонатологом или клиницистом, имеющим опыт лечения МЛУ-ТБ у новорожденных. Профилактическую терапию следует назначать с учетом чувствительности матери к лекарственным препаратам, при этом идеальным вариантом являются фторхинолоны. Если проводится профилактическая терапия, вакцинацию БЦЖ следует отложить до завершения такого лечения, поскольку эти препараты также убивают БЦЖ и делают прививку неэффективной.

*Подростки*

Подростки (определяемые ВОЗ как лица в возрасте от 10 до 19 лет) часто представляют собой группу населения, которую можно упустить из виду при обсуждении педиатрического МЛУ-ТБ. Обновленное

проявления туберкулеза в этой группе и их способность предоставлять мокроту для диагностики часто приводят к тому, что подростков считают взрослыми пациентами. Некоторые исследования показали, что подростки имеют худшие результаты лечения по сравнению со взрослыми, особенно подростки с коинфекцией ВИЧ: другие продемонстрировали эквивалентные или даже лучшие результаты лечения подростков по сравнению со взрослыми. Хотя вопросы, связанные с соблюдением режима лечения, требуют особого внимания в этой группе населения с меняющимися эмоциональными и социальными потребностями, данные показывают, что у подростков также может быть повышенный уровень смертности по сравнению со взрослыми. Эти смерти, по-видимому, происходят в начале курса терапии, что предполагает задержку в постановке диагноза. По этим причинам важно учитывать потребности этой особой группы населения в диагностике МЛУ-ТБ и поддержке соблюдения режима лечения. Клубы поддержки подростков, такие как те, которые использовались для поддержки подростков с ВИЧ, могут быть очень полезны этой группе населения.

ВОЗ выпустила заявление о «Передовой практике» для поддержки подростков, живущих с ТБ и МЛУ-ТБ, чтобы эта уязвимая группа населения могла получать помощь в благоприятной среде. Всем странам необходимо разработать конкретные планы для этой группы, включающие

децентрализованные интегрированные модели помощи, учитывающие их уникальные социальные потребности и потребности в развитии.

# ВЕДЕНИЕ ЛИЦ, КОНТАКТИРОВАВШИХ С МЛУ-ТБ, В БЫТОВЫХ УСЛОВИЯХ

В настоящее время ВОЗ предлагает, чтобы одним из вариантов борьбы с МЛУ-ТБ в бытовых условиях было проведение профилактической терапии МЛУ-ТБ контактировавшим с больным. В то время как рандомизированные исследования оптимального лечения таких лиц планируются или продолжаются, данные наблюдений показывают явную пользу при лечении инфекции МЛУ-ТБ (т. е. профилактической

терапии). Учитывая высокие риски, связанные с развитием МЛУ-ТБ, оценка риска и пользы от предоставления такой терапии благоприятствует ее использованию. Подробное обсуждение этого вопроса выходит за рамки данного практического руководства, но его можно найти в документе Sentinel Project о том, как ухаживать за лицами, контактировавшими с МЛУ-ТБ [(http:](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-)/[/sentinel-project.org/2018/03/29/how-](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-) to-care-for-people-exposed-to-drug-resistant-tuberculosis-a-practical-guide/).

После контакта с больным МЛУ-ТБ все контактировавшие должны быть проверены на наличие признаков заболевания ТБ. Если заболевание туберкулезом исключено, мы считаем, что каждому члену семьи больного следует предложить профилактическую терапию МЛУ-ТБ. В некоторых центрах профилактическое лечение предлагается только детям до 5 лет или людям, живущим с ВИЧ. В других случаях лечение предлагается только детям в возрасте до 5 лет, людям, живущим с ВИЧ, и лицам с положительным тестом на инфекцию (TST и IGRA). Независимо от того, проводится ли лечение или нет, одним из наиболее важных аспектов ведения лиц, имевших контакт с больным МЛУ-ТБ, является тщательное наблюдение (вероятно, хотя бы каждые 3 месяца) в течение как минимум года после контакта с целью раннего выявления новых случаев ТБ, чтобы их можно было лечить на ранней стадии, когда болезнь еще не достигла серьезного развития.

В большинстве случаев профилактической терапией МЛУ-ТБ будут фторхинолоны третьего поколения, такие как левофлоксацин или моксифлоксацин. В метаанализе было обнаружено, что профилактика на основе фторхинолонов снижает развитие передачи туберкулеза на 90%. Его можно давать отдельно или в сочетании с другим препаратом (таким как этамбутол, изониазид в высоких дозах или этионамид).

В случаях устойчивого к фторхинолонам МЛУ-ТБ можно рассмотреть возможность назначения высоких доз изониазида (15-20 мг/кг), если исходный пациент имеет мутацию inhA. В противном случае можно рассмотреть возможность применения деламанида

в условиях оперативного исследования. Нет никаких доказательств в поддержку использования деламанида для лечения инфекции МЛУ-ТБ, но препарат проходит клинические испытания по лечению инфекции МЛУ-ТБ. Хотя точно определить влияние COVID-19 на передачу ТБ среди населения в целом сложно, вполне вероятно, что передача ТБ и МЛУ-ТБ в домашних условиях

увеличилась во время COVID-19. Это связано с тем, что диагностика часто задерживалась, людям приходилось укрываться дома во время карантина, люди не носили дома маски, а продовольственная и финансовая незащищенность усиливалась. В результате члены семей людей, у которых впервые диагностирован МЛУ-ТБ, могут подвергаться повышенному риску и могут получать дополнительную пользу от профилактического лечения МЛУ-ТБ.

Оптимальная продолжительность профилактической терапии МЛУ-ТБ неизвестна, но наш опыт показывает, что достаточно 6 месяцев. См. Приложение C «Форма управления контактами».

**Рисунок 6. Предлагаемый алгоритм ведения детей, контактировавших с больными МЛУ-ТБ\***

Есть опасения

расследование

о

Обратитесь за

в

туберкулез

туберкулез

болезнь

**ВЫЯВЛЕН ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИОННОГО МЛУ-ТБ1**

**ОПРЕДЕЛИТЕ ВСЕ КОНТАКТЫ**

**ПРОВЕРЬТЕ ВСЕ КОНТАКТЫ НА ЗАБОЛЕВАНИЕ ТБ**

Опасений нет

Туберкулеза нет

Либо через визит на дом, либо в клинику, либо и то, и другое

Только скрининг2 симптомов или скрининг симптомов и рентгенограмма

* Устойчивый к монотерапии рифампицином ТБ: изониазид 6 месяцев3
* Устойчивый к монотерапии изониазидом ТБ: рифампицин 4 месяца
* МЛУ-ТБ: 6 месяцев приема фторхинолонов отдельно или в сочетании с другим препаратом (этамбутол или этионамид)
* МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам: высокие дозы изониазида или деламанид

**Опции:**

1. Все бытовые контакты
2. Решения, основанные на возрасте/ВИЧ-статусе
3. Решения, основанные на статусе IGRA/TST
4. Комбинация

из 2 и 3

Лечение инфекции

Тщательное наблюдение

Решите, кто будет получать лечение от инфекции МЛУ-ТБ

1 Инфекционный определяется как легочный ТБ с положительным посевом мазка или Xpert MTB/RIF или Xpert Ultra

2 Кашель, снижение игривости, лихорадка, вялость, аномалии костей или суставов, неустойчивый вес

Если диагноз поставлен с помощью Xpert MTB-RIF, рассмотрите возможность МЛУ до подтверждения с помощью линейного зондового анализа (LPA) или ТЛЧ CXR: рентген грудной клетки; IGRA: анализ высвобождения гамма-интерферона; TST: кожная туберкулиновая проба

## Пример из практики: контакты

### Южная Африка

Лелету, девочка 2,5 лет, которую направили в вашу клинику, так как она, как известно, контактировала с больным МЛУ-ТБ. Больной МЛУ-ТБ — ее дядя, который живет с ней в одном доме, но спит в отдельной комнате. Он лечился терапией первой линии в течение 5 месяцев, прежде чем ему поставили диагноз МЛУ-ТБ, и в течение нескольких месяцев он кашлял. Он проводит большую часть дней с Лелету, потому что оба ее родителя работают днем, а он является ее главным опекуном.

Мать Лелету мало что знает о его туберкулезе, поэтому вы звоните в лабораторию, чтобы получить результаты дяди. Вы видите, что у дяди был 3+ положительный результат микроскопии мазка мокроты, и его туберкулез устойчив к изониазиду и рифампицину, но чувствителен к фторхинолонам, амикацину и этионамиду.

Лелету чувствует себя очень хорошо, и во время консультации она носится по комнате клиники, играя со всем подряд, и выглядит очень счастливой. Ее мать говорит вам, что она не кашляет, у нее нет лихорадки или потоотделения. Вы измеряете ее вес, рост и окружность середины плеча (MUAC), а затем просите взглянуть на ее карточку «Путь к здоровью» (road-to-health card).

Кажется, она очень хорошо растет по 25-му процентилю. Результаты клинического обследования совершенно нормальные.

Вы решаете, что она должна получать профилактическое лечение МЛУ-ТБ левофлоксацином в дозе 15-20 мг/кг/день в течение 6 месяцев. Вы также запрашиваете тест на ВИЧ (хотя ее мать говорит, что она проходила тест во время беременности и результат был отрицательным). Тест на ВИЧ отрицательный. Раз в месяц Лелету осматривает медсестра: измеряет вес, проверяет ее реакцию на лекарственные препараты и интересуется, опрашивает на предмет жалоб. Каждые 3 месяца Лелету приходит в клинику для осмотра медсестрой и терапевтом. Она проходит профилактическое лечение в течение 6-ти месяцев, она в хорошей форме и чувствует  
себя хорошо. Она хорошо растет и набирает вес. После ее выписали.

# ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

Несмотря на то, что в большинстве своем дети, болеющие туберкулезом, незаразны, инфекционный контроль играет важнейшую роль в борьбе с МЛУ-ТБ у детей. Детей необходимо защищать от заражения МЛУ-ТБ как в больнице, так и дома. Уход за детьми с МЛУ-ТБ должен осуществляться таким образом, чтобы это не приносило лишней психосоциальной нагрузки и не приводило к стигматизации ребенка. Как правило, дети с МЛУ-ТБ чувствуют себя лучше дома, когда у них есть возможность вести обычный образ жизни, например, ходить в школу. В большинстве случаев, если ребенок проходит соответствующее лечение, риск передачи МЛУ-ТБ остается низким. В данном разделе представлено практическое руководство по инфекционному контролю в медицинских учреждениях, на дому и в обществе, в котором признается необходимость уменьшения риска передачи МЛУ-ТБ и учитываются потребности ребенка по мере его роста и развития. В этом разделе рассматриваются следующие темы:

* + скрининговое исследование членов семьи;
  + инфекционный контроль в медицинском учреждении;
  + инфекционный контроль в обществе.

*скрининговое исследование членов семьи;*

Крайне важно, чтобы в рамках программ по борьбе с ТБ все члены семьи, контактировавшие с МЛУ-ТБ, могли пройти обследование. Подробную информацию о том, как внедрить эффективные программы скрининга, можно найти в руководстве Sentinel Project’s handbook on management of persons exposed to MDR-TB in the household [(http:](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-)/[/sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-](http://sentinel-project.org/2018/03/29/how-to-care-for-people-exposed-to-) drug-resistant-tuberculosis-a-practical-guide/). Следует отметить, что если у ребенка диагностирован МЛУ-ТБ, необходимо обследовать всех членов семьи, чтобы выявить возможный источник заболевания

который также можно начать лечить.

## Инфекционный контроль в учреждениях

Хотя изоляторы с отрицательным давлением и меры предосторожности являются золотым стандартом в борьбе с туберкулезом, существуют простые меры инфекционного контроля, которые можно легко внедрить, чтобы снизить вероятность внутрибольничной передачи МЛУ-ТБ. К ним относятся:

* + Организация зон ожидания для пациентов на открытом воздухе;
  + Использование окон для естественной вентиляции;
  + Наличие отдельных зон ожидания для пациентов с ТБ и МЛУ-ТБ с отдельными входами и подачей воздуха;
  + Рассмотрение возможности создания отдельных зон ожидания для пациентов с кашлем, если позволяет пространство;
  + Разделение зон ожидания для клиник АРТ и клиник ТБ;
  + Обеспечение воздушного потока в сторону от медицинского работника во время консультации;
  + Перестановка мебели в зоне консультаций в соответствии с направлением воздушного потока (т.е. чтобы медицинские работники и общие зоны ожидания находились в стороне от направления потока загрязненного воздуха);
  + Отказ от посещений пациентов в дни, когда наблюдаются уже диагностированные пациенты с МЛУ-ТБ, особенно дети младшего возраста;
  + Обеспечение проведения соответствующей терапии для всех пациентов с ТБ;
  + Обеспечение пациентов с активным кашлем хирургическими масками для уменьшения передачи инфекции - практика, которая стала гораздо более распространенной в эпоху COVID-19
  + Отказ от ненужных госпитализаций;
  + Выписка пациентов, находящихся на лечении, после начала эффективной терапии, которую можно поддерживать в обществе. Это может произойти в течение нескольких дней или недель после начала терапии МЛУ-ТБ;
  + Принятие специальных мер инфекционного контроля во время высоко инфекционных диагностических процедур, таких как индуцированный сбор мокроты;
  + Рассмотрение других мер инфекционного контроля в помещениях, например, использование ультрафиолетовых ламп.

## Пример из практики: Инфекционный контроль

### Руанда

В клинике первичной медико-санитарной помощи в сельской местности Руанды медсестра отмечает, что трем пациентам был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, и в настоящее время они проходят лечение. Один из них - 5-летний ребенок, который 6 месяцев назад обратился в клинику с диареей. Медсестра очень обеспокоена распространением туберкулеза в ее маленькой клинике, в которой всего четыре палаты. Она просит у правительства несколько скамеек, чтобы пациенты могли ждать на улице, но она знает, что в сезон дождей это не сработает. По утрам в среду она работает в женской консультации, а по утрам в среду и четверг - в клинике вакцинации. Она просит всех больных туберкулезом приходить на осмотр и сдачу анализов после 2 часов дня по средам и четвергам, а на ночь оставляет окна клиники открытыми. Для своих пациентов с МЛУ-ТБ она также организует лечение на дому и ежемесячно навещает их для проведения осмотра и сбора анализов. Она также просит установить небольшой тент для клиники, чтобы образцы мокроты можно было собирать на улице даже в дождь.

## Инфекционный контроль в обществе.

Пациентов с МЛУ-ТБ можно безопасно лечить в условиях сообщества, и риск передачи инфекции в дальнейшем невелик, если пациент получает соответствующее лечение. Для снижения передачи инфекции в семье и обществе следует предпринять некоторые меры на уровне общины и семьи. К ним относятся:

* + Пациенты с МЛУ-ТБ должны располагаться в отдельной комнате;
  + Окна в доме пациента с МЛУ-ТБ следует держать открытыми как можно дольше;
  + Пациенты с МЛУ-ТБ должны проводить как можно больше времени на улице, когда это возможно, включая посещения друзей и членов семьи;
  + Пациенты с МЛУ-ТБ должны получать социальную поддержку, чтобы иметь возможность продолжать лечение.

Члены семьи и общества часто боятся заразиться МЛУ-ТБ, когда ребенка с таким заболеванием возвращают в общество. Пока ребенок получает соответствующее лечение, риск заразить другого человека невелик. При использовании препаратов группы А, отсутствии резистентности ко второй линии и правильном приеме препаратов, человек обычно становится не заразен через 2 недели, и, если клиническое состояние позволяет, ему или ей следует вернуться к нормальной жизни, включая посещение школы и занятия сортом. Образование должно быть доступно членам семьи и ключевым членам сообщества (т.е. учителям, тренерам, министрам). Это снизит уровни стигматизации и дискриминации. Также необходимо обратить внимание на следующие аспекты:

* + Как только ребенок пройдет курс лечения МЛУ-ТБ, маловероятно, что он или она передаст болезнь.
  + Дети с МЛУ-ТБ могут пользоваться общими ванными комнатами, посудой, мячами, инструментами, мелками и т.д.
  + Дети с МЛУ-ТБ чувствуют себя физически и психологически лучше, когда они могут вернуться к своему обычному окружению и занятиям.

## Пример из практики: Инфекционный контроль

### Перу

Бланка - 9-летняя девочка, у которой 3 месяца назад был диагностирован МЛУ-ТБ. Ее состояние клинически улучшилось, и она готова вернуться домой. Ее семья и друзья рады ее возвращению, но они опасаются, что она может заразить их. Они начинают сплетничать, и некоторые люди даже угрожают запретить ей входить в ее многоквартирный дом.

Обеспокоенная, мать обращается к местному священнику, который соглашается помочь ей рассказать о МЛУ-ТБ обществу. С разрешения семьи священник встречается с врачом и медсестрой, лечащими Бланку от МЛУ-ТБ, чтобы узнать больше о болезни. В воскресенье перед тем, как Бланка возвращается домой, он произносит проповедь, в которой рассказывает сообществу о МЛУ-

ТБ. Он и мать Бланки отвечают на любые вопросы. Квартира Бланки маленькая, и у нее нет собственного спального места. Церковь дарит семье матрас, чтобы у Бланки было свое спальное место. Она возвращается в школу через неделю

после возвращения домой. На второй неделе ее учитель присылает домой записку, в которой говорится, что Бланка была наказана за то, что взяла карандаш у другого ребенка. Мать Бланки договаривается о том, чтобы священник поговорил и с учителем. Бланка проходит лечение под прямым наблюдением на дому, медицинский работник приходит к ней каждый день перед тем, как она уйдет в школу. Еще через 2 месяца, ей становится гораздо лучше, и она начинает играть в футбольной команде девочек.



*Фото сделано: Marcela Tommasi*

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

В данном руководстве представлены практические советы врачам и участникам программ по ведению детей, контактировавших с, инфицированных и больных МЛУ-ТБ. Основной для создания данного руководства послужил опыт экспертов в данной области. Дополнительно к экспертным мнениям при разработке руководства использовался ряд публикаций. К ним относятся:

### Научные 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.

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

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

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

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

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

Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesseling AC, Achar J, et al. New and Repurposed Drugs for Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis. Practice-based Recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(10):1300-10.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Книги, материалы конференций и клинические руководства

Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug- resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians, 2011. [Accessed at: http:// [www.](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/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) books/NBK55582/pdf/TOC.pdf]

Médecins Sans Frontières. Treating drug-resistant tuberculosis: what does it take? Médecins Sans Frontières; 2011. [Accessed at: <http://www.msf.org.uk/TB_> Report\_2011.aspx]

Partners In Health. PIH guide to the medical management of multidrug-resistant tuberculosis. Boston: Partners In Health; 2003. [Accessed at: http:// parthealth.3cdn. net/9512565bbaca05aca2\_aqm6v2gyk.pdf]

Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Rapid clinical advice: The use of delamanid and bedaquiline for children with drug-resistant tuberculosis. Boston:

Sentinel Project on Drug-Resistant Tuberculosis. 2016. [Accessed at: [http://sentinel-project.](http://sentinel-project/) org/2016/05/16/advancing-access-for-new-tb-drugs-for- children/]

World Health Organization. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. August 2021. Доступно на сайте: https:// [www.who.int/publications/i/item/9789240033450.](http://www.who.int/publications/i/item/9789240033450)

Treatment Action Group. HIV, TB, HCV Pipeline Report, 2018. Доступно на сайте: [www. treatmentactiongroup.org/pipeline-report](http://www/).

World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin- resistant tuberculosis: 2018 Update. Pre-Final Text. Доступно на сайте: https://[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/) publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

World Health Organization. Rapid Communication. Key changes to the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. August 2018. https://[www.who.int/tb/](http://www.who.int/tb/) publications/2018/WHO\_RapidCommunicationMDRTB.pdf.

World Health Organization. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampin- resistant tuberculosis. 2018 update. Доступно на сайте: https://[www.who.int/tb/publications/2018/](http://www.who.int/tb/publications/2018/) WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf.

World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug- resistant tuberculosis: Emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008. [доступно на сайте: <http://whqlibdoc.who.int/> publications/2008/9789241547581\_eng.pdf]

World Health Organization. Management of MDR-TB: A field guide. Geneva: World Health Organization; 2008. [Доступно на сайте: <http://whqlibdoc.who.int/> publications/2009/9789241547765\_eng.pdf]

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

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

# ПРИЛОЖЕНИЕ A: ФОРМА ЗАБОРА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

|  |  |
| --- | --- |
| **ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ** | |
| ФИО: | Дата осмотра: |
| Опекун: | Дата Рождения: |
| Место жительства: | Возраст: |
| Пол: |
| Номер медицинской карты: |
| Номер телефона: |  |
| Адрес и номер мобильного телефона (если он отличается от указанного выше): | |
| ФИО специалиста, проводившего исследование: | |
| Медицинское учреждение: | |
| **ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ** | |
| □ Никогда не диагностировался | Год, когда впервые был поставлен диагноз: |
| Когда-нибудь получали БЦЖ?   * Да, год(а): * Нет * Неизвестно | Диагностирован (кем):   * КУБ □ Xpert MTB/RIF: * Посев □ Другое (указать) * Рентген грудной клетки |
| Подозрение на МЛУ-ТБ   * Да □ Нет | |
| Отметьте существующие факторы риска:   * Близкий контакт с больным МЛУ-ТБ * Близкий контакт с человеком, умершим от туберкулеза или не прошедшим лечение от туберкулеза * Предшествующее лечение * Невозможность улучшить существующее лечение туберкулеза | |
| Препараты, которыми лечился ранее  (отметьте каждое лекарство, которое пациент принимал в течение >1 месяца с момента любого известного контакта в т.ч. с ребенком)   * INH □ SM □ ФХ □ AMX-CLV * RIF □ KM □ THA/PTO □ CFZ * EMB □ AMK □ CS □ Другое: * PZA □ CM □ ПАСК □ Другое: | |
| **ИСТОРИЯ ИММУНИЗАЦИИ** | |
| Был ли ребенок полностью привит по возрасту:   * Да * Нет   Если нет, какие прививки не поставлены? | Вакцинация БЦЖ?   * Да * Нет   Есть ли шрам от БЦЖ?   * Да * Нет |

|  |  |
| --- | --- |
| **СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ** | |
| В настоящее время посещает школу:   * Да * Нет * Сведения отсутствуют | Кто основные опекуны?  Опекуны трудоустроены?   * Да * Нет   Если да, то кем? |
| Количество членов семьи: |
| Количество членов семьи с диагнозом ТБ: |
| Количество членов семьи с диагнозом МЛУ-ТБ: |
| Как далеко пациент живет от медицинского учреждения? | Были ли родители протестированы на ВИЧ?   * Да * Нет   Если да, дата и результат: |
| Как больной попал в лечебное учреждение? |
| Сколько времени требуется пациенту, чтобы добраться до медицинского учреждения? |
| **ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА** | |
| Отметьте все подходящие   * Кашель □ Одышка в покое □ Отек или «шишки» на шее, руках или в паху * Мокрота □ Одышка □ Боль в позвоночнике * Плохой аппетит Напряжение □Боль в спине * Потеря веса □ Усталый, вялый, не □ Другое: * Бронхоспазм играет | |
| * Кровохарканье   Максимальное количество, мл: Дата первого эпизода кровохарканья:  Последнее количество, мл: Дата последнего эпизода кровохарканья: | |
| Текущее лечение: | Аллергии или побочные реакции: |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ПЕРЕНЕСЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ** | | |
| Сахарный диабет   * Да □ Нет | Астма   * Да □ Нет | Предыдущие госпитализации?   * Да □ Нет   Госпитализации в пульмонологическое отделение?   * Да □ Нет   Причина госпитализации: |
| Другое: | |
|  | | Названия медицинского учреждения: |
| Был ли пациент проверен на ВИЧ?   * Да * Нет   Если да, дата и результат: | |  |
| Предыдущие гемотрансфузии   * Да * Нет | | Даты гемотрансфузии: Показания к гемотрансфузии: |
| **ИСТОРИЯ РОДОВ И ПЕРЕНЕСЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ** | | |
| Родился ли пациент дома?   * Да * Нет   Получала ли мать дородовой уход?   * Да * Нет   Были ли проблемы при родах?   * Да * Нет   Если да, опишите: | | Перенесенные операции?   * Да * Нет   Даты операций: |
|  | | Осложнения: |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ** | | | |
| Температура тела: | АД: | ЧСС: | ЧДД: |
| Вес: | Рост: | ИМТ: | ОСП: |
| ВНЕШНИЙ ВИД ПАЦИЕНТА | | | |
| **Глаза и зев**  Конъюнктива: | **Лимфаденопатия присутствует?**  Набухание яремных вен: | **Сердце**  Тахикардия? | **Легкие**  Хрип? |
| Склера: | Тиромегалия: | Шумы? | Хрипы? |
| Зев: |  | Дополнительные тоны сердца? | Тоны бронхиального дыхания? |
| **Брюшная полость**  Тоны кишечника? | **Конечности**  Отек? | **Неврологический статус**  Психическое состояние: | **Развитие** Опишите развитие по возрасту**:** |
| Органомегалия? | Цианоз? | Рефлексы: |  |
| Чувствительность? | Пульс: | Сила: |  |
|  |  | Походка: |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ** | | | | | | | | | | | | |
| Тест на лекарственную чувствительность: | | | | | | | | | | | | |
|  | Номер пробы | Дата отбора пробы | Дата результатов | Результат КУБ (**П**-положит., **О**-отрицат., **Н**-неизвестно) | | | | Способ исследования (например, Xpert MTB/RIF, посев и т. д.) | | Устойчивость к | | Чувствительность к |
| 1 |  |  |  | П |  | О | Н |  | |  | |  |
| 2 |  |  |  | П |  | О | Н |  | |  | |  |
| 3 |  |  |  | П |  | О | Н |  | |  | |  |
| 4 |  |  |  | П |  | О | Н |  | |  | |  |
| 5 |  |  |  | П |  | О | Н |  | |  | |  |
| 6 |  |  |  | П |  | О | Н |  | |  | |  |
| Рентген грудной клетки: | | | | | | | | | | | | |
| Результаты других лаб. исследований: | | | | | | | | | | | | |
| Заключение/план: | | | | | | | | | | | | |
| **ОБЗОР ИЗВЕСТНЫХ КОНТАКТОВ С БОЛЬНЫМИ ТБ** | | | | | | | | | | | | |
| ФИО | Тип контакта | Дата | Жил | История | | | | Умер | История | Текущий результат | Текущий результат | Устойчивость к |
| о | с | туберкулез | в той же | последних | | | | во время | подтвержден- | Xpert | статус | каким препаратам? |
| ровавшего | пациентом | ТБ | семье | лечений? | | | | лече- | ного | MTB/ | контактиро- |  |
|  |  |  | когда |  | | | | ния? | МЛУ-ТБ? | RIF | вавшего ТБ |  |
|  |  |  | у контакти- |  | | | |  |  | \* |  |  |
|  |  |  | ровавшего |  | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  | был ТБ? |  | | | |  |  |  |  |  |
|  |  |  | Да; Нет; Неизвестно |  | Да; | Нет; Неизвестно |  | Да; Нет; Неизвестно | Да; Нет; Неизвестно | П; О; Н | В; НЛ; С  У Н |  |
|  |  |  | Да; Нет; Неизвестно |  | Да; | Нет; Неизвестно |  | Да; Нет; Неизвестно | Да; Нет; Неизвестно | П; О; Н | В; НЛ; С  У Н |  |
|  |  |  | Да; Нет; Неизвестно |  | Да; | Нет; Неизвестно |  | Да; Нет; Неизвестно | Да; Нет; Неизвестно | П; О; Н | В; НЛ; С  У Н |  |
|  |  |  | Да; Нет; Неизвестно |  | Да; | Нет; Неизвестно |  | Да; Нет; Неизвестно | Да; Нет; Неизвестно | П; О; Н | В; НЛ; С  У Н |  |

Если не указано иное, укажите «**Да**», «**Нет**» или «**Неизвестно**». Для статуса КУБ укажите «Положительный»(**П**), «Отрицательный»(**О**) или «Неизвестно»(**Н**).

\*\* Для текущего статуса укажите «Вылечен»(**В**), «На лечении»(**НЛ**), «С симптомами, но не на лечении»(**С**), «Умер»(**У**) или «Неизвестно»(**Н**).

# ПРИЛОЖЕНИЕ B1: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ

|  |  |
| --- | --- |
| Бедаквилин (Bdq) Табл., 100 мг |  |
| Деламанид (Dlm) Табл., 50 мг |  |
| Линезолид (Lzd) Табл., 600 мг | Graphical user interface, text, application  Description automatically generated |
| Левофлоксацин (Lfx) Табл., 250 мг; табл. для рассас., 100 мг |  |
| Этионамид (Tha) Форма выпуска: табл.  Доза: 250 мг или 125 мг табл. для рассас. |  |
| Амоксициллин-клавулановая кислота (Amx-clv) Форма выпуска: табл.  Доза: 500 мг |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Моксифлоксацин (Mfx) Форма выпуска: табл.  Доза: 400 мг или 100 мг табл. для рассас. |  |
| Клофазимин (Cfz) Форма выпуска: мягкая желатиновая капсула.  Доза: 100 мг, 50 мг |  |
| Циклосерин (Cs) Форма выпуска: капсула  Доза: капсула 250 мг или 125 мг |  |
| Амикацин 500мг флакон, в/м |  |
| Парааминосалициловая кислота (Pas) Форма выпуска: гранулы  Доза: 4 г |  |

# ПРИЛОЖЕНИЕ B2: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ

|  |  |
| --- | --- |
| Бедаквилин 20 мг табл. для рассас. |  |
| Клофазимин 50 мг табл. | Text, letter  Description automatically generated |
| Деламанид 25 мг табл. для рассас. | Text, whiteboard  Description automatically generated |

|  |  |
| --- | --- |
| Левофлоксацин 100 мг табл. для рассас. |  |

# ПРИЛОЖЕНИЕ С: ФОРМА ДЛЯ ОТСЛЕЖИВАНИЯ КОНТАКТОВ ДЕТЕЙ С МЛУ-ТБ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЛИЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О РЕБЕНКЕ** | | | |
| ФИО ребенка: | | Название клиники: | |
| Дата рождения ребенка: | | Телефон клиники: | |
| Номер карты ребенка: | | Факс клиники: | |
| Адрес ребенка: | | | |
| **ДАННЫЕ ИСТОЧНИКА ТБ** | | | |
| ФИО источника: | | Дата забора образца: | |
| Кем приходится ребенку: | | Способ исследования мокроты (т.е. мазок, Xpert MTB/RIF, посев): | |
| Результат ТЛЧ: | | | |
|  | Устойчив к | Чувствителен к | Тестирование не проводилось |
| Изониазид |  |  |  |
| Рифампицин |  |  |  |
| Фторхинолоны |  |  |  |
| Амикацин |  |  |  |
| Этионамид |  |  |  |
| **ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ** | | | |
| Вес: | Дата теста на ВИЧ: | Дата пробы Манту: | Дата рентгенограммы грудной клетки: |
| Рост в положении стоя/сидя: | Результат теста на ВИЧ: | Размер пробы Манту (мм): | Результат рентгенограммы грудной клетки: |
| Симптомы:  □ Кашель > 2 недель □ Жар  □ Потеря веса □ Слабость  □ Ночная потливость □ Боли в суставах /  позвоночнике | | Лечение:   * Направление на * Профилактика * Выписать/Наблюдение | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ** | | | |
|  | Дата начала | Доза | Количество табл. |
| Изониазид |  |  |  |
| Левофлоксацин |  |  |  |
| Этамбутол |  |  |  |
| Другие (например, деламанид, моксифлоксацин): |  |  |  |
| **РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЙ** | | | |
| Месяц | Вес | Рост | Клинический осмотр завершен |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |
| 4 |  |  |  |
| 6 |  |  |  |
| 9 |  |  |  |
| 12 |  |  |  |

# ПРИЛОЖЕНИЕ D: ПРОТОКОЛЫ ДЛЯ ЗАБОРА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

## Желудочный смыв (Желудочный аспират)

Желудочная аспирация может проводиться у детей, когда невозможно спонтанно «откашлять» мокроту или вывести ее с помощью гипертонического раствора. Поскольку аспирация желудка не относится к процедурам с образованием аэрозолей, она представляет низкий риск передачи инфекции. Должны быть приняты стандартные меры инфекционного контроля,

а персоналу следует использовать респираторы (так как процедура может вызвать у пациента кашель), средства защиты глаз и нестерильные перчатки.

Процедура аспирации желудка адаптирована с учетом рекомендаций ВОЗ, 2006 г. Видео-инструкция по проведению процедуры см. https://[www.youtube.com/ watch?v=IWl\_TY\_LbZk&feature=youtu.be](http://www.youtube.com/)

### Противопоказания

* Прием пищи позднее, чем за 4 часа до проведения процедуры
* Низкое количество тромбоцитов (т.е. < 50 мм 3) или склонность к кровотечениям

### Требуемый материал

* Нестерильные перчатки
* Назогастральный зонд (10F)
* Шприц 5-30 мл с соответствующим коннектором для назогастрального зонда
* Лакмусовая бумага
* Контейнер для образцов
* Бланки направления в лабораторию
* Ручка
* Стерильная вода или физиологический раствор
* Раствор бикарбоната натрия (8%)
* Спирт/хлоргексидин

### Процедура

* Положите ребенка на спину или на бок.
* Попросите помощника подержать ребенка.
* Измерьте расстояние между носом и желудком, чтобы рассчитать расстояние для введения трубки в желудок.
* Присоедините шприц к назогастральному зонду.
* Аккуратно введите назогастральный зонд через нос и продвиньте его в желудок.
* Отберите содержимое желудка (2–5 мл) с помощью шприца, прикрепленного к назогастральному зонду.
* Для проверки правильности положения зонда проверьте содержимое желудка лакмусовой бумажкой: синяя лакмусовая полоска становится красной в ответ на кислое содержимое желудка. Положение зонда также можно проверить, накачав в желудок 3–5 мл воздуха и выслушав его над желудком стетоскопом.
* Если жидкость не аспирируется, введите 5–10 мл стерильной воды или физиологического раствора и повторите попытку. Если по-прежнему не получается, попробуйте еще раз. Не повторять больше трех раз.
* Вывести желудочное содержимое (в идеале не менее 5-10 мл).
* Перенесите желудочный сок из шприца в стерильный контейнер.
* Добавьте к образцу равный объем бикарбоната натрия, чтобы нейтрализовать кислотность содержимого желудка и предотвратить разрушение бактерий туберкулеза.

### После процедуры

* Протрите контейнер с образцом спиртом/хлоргексидином, чтобы предотвратить перекрестное заражение, и промаркируйте контейнер.
* Заполните бланки направления в лабораторию.
* Поместите образец в холодильник и, как можно скорее (в течение 4 часов), передайте в лабораторию.
* Дайте ребенку привычную для нее/него еду.

## Индуцирование мокроты

Индуцирование мокроты (ИМ) — полезная процедура для получения образцов мокроты в ситуациях, когда пациенты с подозрением на ТБ или с подтвержденным диагнозом не могут самостоятельно отхаркивать, и когда для постановки диагноза или последующего наблюдения требуется бактериологический анализ.

### Практические указания

* Процедуру можно повторять дважды в один и тот же день с интервалом не менее 4 часов.
* Из-за риска бронхоспазма процедуру должен проводить только обученный медицинский персонал, предпочтительно медсестра.
* Индуцирование мокроты - это процедура, сопровождающаяся образованием аэрозоля, поэтому необходимо принять соответствующие меры инфекционного контроля. В частности:

− Подходящее место. Минимальное требование – небольшое помещение с хорошей вентиляцией.

− Персонал должен использовать респираторы, защитные очки и нестерильные перчатки.

### Требуемый материал

*Общее*

* Маска (респиратор) для того, кто проводит процедуру, и опекуна (если присутствует)
* Средства защиты глаз и нестерильные перчатки для того, кто проводит процедуру
* Кислород (на случай неотложного состояния)
* Пульсоксиметр
* Бланк направления

*Подготовка к распылению*

* Спейсер (удерживающая камера) и маска
* Дозирующий ингалятор с сальбутамолом

*Распыление*

* Маска, камера и трубка
* Антибактериальный фильтр
* Небулайзер (предпочтительнее ультразвуковой)
* Стерильный раствор 3-6% хлорида натрия, по возможности охлажденный (более раздражающий).

*Аспирация*

* Инструменты для проведения аспирации обычно требуется только детям до 5 лет.
* Катетер для аспирации (7 или 8F)
* Механическое отсасывающее устройство и ловушку для слизи или шприц на 50 мл, если нет в наличии
* Емкость для сбора мокроты
* Стерильный раствор 0,9% хлорида натрия

### Меры инфекционного контроля

*Инструменты/материалы*

* Спейсеры (камеры удержания) следует либо стерилизовать после каждого пациента (предпочтительнее), либо дезинфицировать после каждого пациента путем замачивания в гексанионе не
* менее 15 минут, затем промыть и снова замочить в новой ванне с гексанионом на 15 минут. Хорошо промойте, а затем вытрите насухо.
* Все маски, трубки, аспирационные катетеры и шприцы следует продезинфицировать 2% раствором хлора, а затем выбросить.
* Для каждого пациента следует устанавливать и заменять антибактериальные фильтры для защиты небулайзера, кислородного баллона (если он используется) и любого аспирационного устройства (если он используется).

*Помещение*

После процедуры следует оставить комнату пустой с открытыми окнами или включенным вытяжным вентилятором не менее 30 минут, чтобы обеспечить достаточную смену воздуха в помещении. В этот период не следует входить в помещение без респиратора.

### Противопоказания

* Последний прием пищи менее, чем за 2 часа
* Тяжелая дыхательная недостаточность
* Насыщение кислородом менее 92% при дыхании комнатным воздухом
* Кровотечение – низкий уровень тромбоцитов (< 50 мм 3), кровотечение из носа или другой источник кровотечения
* Нарушение сознания
* История тяжелой астмы или хронической обструктивной болезни дыхательных путей

### Процедура

*Перед распылением*

* Объясните процедуру пациенту и сопровождающему взрослому.
* Придайте больному сидячее положение.
* Попросите детей старшего возраста прополоскать рот водой.
* Используйте пульсоксиметр для получения базового уровня насыщения кислородом.
* Сделайте 2 ингаляции сальбутамола с интервалом в 10 секунд. Используйте камеру удержания для всех детей. Подождите 5 минут перед началом распыления.
* Подготовьте контейнер для мокроты.

*Распыление*

* Заполните небулайзер 5 мл 3-6% гипертонического раствора.
* Наденьте респиратор N95 или FFP2 и дайте такой же сопровождающему взрослому.
* Наденьте маску небулайзера на пациента.
* Дайте пациенту вдохнуть.
* Прекратите процедуру и получите образец, как только пациент начнет продуктивно кашлять. Важно провести отсасывание в нужный момент, чтобы избежать проглатывания образца. Если мокрота не индуцируется во время процедуры, продолжайте до тех пор, пока резервуар не опустеет (не более 15 минут), затем попытайтесь собрать образец.

Пациента следует наблюдать на предмет дыхательной недостаточности, и процедуру следует прекратить в любое время, если разовьется сильный кашель или хрипы.

*Назофарингеальная аспирация (обычно требуется для детей <5 лет)*

* Похлопайте по груди в течение 1–2 минут.
* Положите ребенка на бок лицом к проводящему процедуру.
* При наличии механического аспиратора и экстрактора слизи используйте их. Если нет:

− Подсоедините аспирационный катетер к шприцу на 50 мл. Смажьте конец катетера.

− Измерьте расстояние от кончика носа до козелка ушной раковины.

− Вставьте аспирационный катетер на глубину, равную данному расстоянию.

− При введении и извлечении трубки тяните за поршень шприца, чтобы создать всасывание.

− Как только шприц наполнится воздухом и слизью, отсоедините его от аспирационного катетера и выпустите воздух (кончиком вверх), чтобы в шприце осталась только слизь.

− Для сбора слизи наберите в шприц 2 мл 0,9% физиологического раствора для промывания, затем вылейте содержимое в контейнер для проб.

Обратите внимание, что иногда мокрота может не выделяться до 24 часов. Поэтому, если хороший образец мокроты не удается получить сразу, детям старшего возраста можно дать контейнер для сбора мокроты, чтобы они могли взять его домой.

Все пациенты должны находиться под наблюдением не менее 15 минут после процедуры, чтобы убедиться в отсутствии признаков дыхательной недостаточности. После проведения процедуры повторно проверьте насыщение кислородом. Дайте кислород, если сатурация упала ниже 90%.

### Возможные побочные реакции

Проводите забор образца, только если это позволяет состояние пациента. Не повторяйте процедуру в случае возникновения тяжелых побочных реакций.

* Приступы кашля (~40%)

В тяжелых случаях прекратите процедуру и введите сальбутамол. Кислород должен быть доступен для использования в тяжелых случаях.

* Носовые кровотечения (~8%)

Остановите процедуру и постоянно надавливайте на среднюю часть носа, пока кровотечение не прекратится. Обратите внимание, что очень часто можно увидеть кровь в образцах, взятых из носоглотки. Само по себе, это не является побочной реакцией.

* Хрипы (<1%)

Внимательно следите за ребенком. Прекратите процедуру, если хрипы усиливаются. Введите сальбутамол и дайте кислород, если состояние тяжелое.

* Рвота (<1%)

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

*Протоколы предоставлены Майклом Ричем (Michael Rich)*



The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis c/o the Department of Global Health and Social Medicine Harvard Medical School

641 Huntington Avenue Boston, MA 02115 USA

[www.sentinel-project.org](http://www.sentinel-project.org/)