

**Мультирезистентний туберкульоз у дітей та підлітків
в Європейському регіоні ВООЗ
Експертний висновок**

Цей документ є перекладом настанови «Мультирезистентний туберкульоз у дітей та підлітків в Європейському регіоні ВООЗ: експертний висновок» (2019 р.), розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

Резюме

Метою даної публікації є надання допомоги державам-членам Європейського регіону ВООЗ щодо належного вирішення проблеми лікування мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків. Усі заходи повинні бути інтегровані до відповідних національних протитуберкульозних програм держав-членів та інших медичних послуг, пов'язаних з лікуванням мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків, для досягнення цілей Стратегії боротьби з туберкульозом, викладених у Плані дій щодо боротьби з туберкульозом для Європейського регіону ВООЗ на 2016–2020 рр. Ця настанова містить останні наукові доказові дані, а також регіональні клінічні рекомендації з позиції громадського здоров'я щодо лікування мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків. У документі наведено конкретні методи лікування мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків із врахуванням епідеміологічного становища у регіоні. На підтримку керівників національних протитуберкульозних програм і лікарів-клініцистів також наведено експертні поради щодо лікування важких випадків.

Ключові слова

Європейський регіон ВООЗ, діти та підлітки, туберкульоз, мультирезистентний, мультирезистентний туберкульоз, інфекція мультирезистентного туберкульозу, лікування мультирезистентного туберкульозу.

ЗМІСТ

ПОДЯКА	4
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	5
КОРОТКИЙ ОГЛЯД	6
1. ПЕРЕДУМОВИ.....	7
2. МЕТОДИ, ПОНЯТТЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ.....	10
3. РЕСУРСИ.....	13
4. СПЕЦИФІЧНІ АСПЕКТИ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО РЕГІОНУ ВООЗ	14
5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ.....	16
5.1. Зареєстровані показники захворюваності на ТБ та МРТБ у дітей та підлітків	17
5.2. Результати лікування	18
6. ОСНОВНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО БОРОТЬБИ З МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ У ЄВРОПЕЙСЬКОМУ РЕГІОНІ	20
7. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ.....	22
8. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ЩО ЗАЗНАЛИ КОНТАКТУ З МРТБ	25
8.1. Обстеження дітей та підлітків, які зазнали впливу МРТБ.....	25
8.2. Відстеження та ведення контактних осіб	26
8.3. Лікування дітей та підлітків, які знаходилися у контакті з хворим на МРТБ	26
9. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ.....	28
9.1. Встановлення діагнозу захворювання на МРТБ.....	28
9.2. Взяття зразків.....	29
9.3. Роль молекулярного тестування у виявленні медикаментозної резистентності	30
9.4. Роль секвенування ДНК для виявлення МРТБ у дітей та підлітків.....	32
9.5. Лікування захворювання на МРТБ.....	33
10. ІНТЕГРАЦІЯ ПОСЛУГ З ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ЗАКЛАДІВ З НАДАННЯ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ.....	37
11. ВАКЦИНАЦІЯ.....	40
12. ВИСНОВКИ ТА БАЧЕННЯ	43
ЛІТЕРАТУРА.....	44

ПОДЯКА

Публікацію «Мультирезистентний туберкульоз у дітей та підлітків в Європейському регіоні ВООЗ: експертний висновок» було підготовлено основною групою авторів, до якої увійшли: Matthias I. Groschel, Satria A. Prabowo, James A. Seddon, Steve Graham, Giovanni B. Migliori, Sergii Filippovych, Annemieke Brands, Sabine E. Verkuijl, Malgosia Grzemska, Askar Yedilbayev, Martin van den Boom та Masoud Dara. Координували роботу групи Matthias I. Groschel та Martin Van Den Boom.

Основна група авторів висловлює подяку Jay Achar, Olga Billog, Matthias Bogyi, Folke Brinkmann, Anete Cook, Avika Dixit, Jennifer Furin, Lindsay McKenna, Francoise Mouchet, Iveta Ozere, Nargiza Parpieva, Alena Skrahina, Maja Stosic та Anna Turkova за проведення ретельного рецензування даного видання.

Отримані результати та висновки цього звіту відображають думку експертів. Будь-які помилки залишаються відповідальністю основної групи співавторів.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АВІ	аналіз вивільнення інтерферону- γ
АРТ	антиретровірусна терапія
БЦЖ	бацила Кальмета–Герена
ЄЦКЗ	Європейський центр з профілактики та контролю захворюваності
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз (раніше використовували термін «хіміорезистентний туберкульоз»)
ЛТБІ	латентна туберкульозна інфекція
МРТБ	мультирезистентний туберкульоз
ПГС	повногеномне секвенування
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний туберкульоз
СНП	секвенування наступного покоління
ТБ	туберкульоз
ТБ-ШМР	туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (раніше використовували термін «туберкульоз з розширеною резистентністю»)
ТМЧ	тест на медикаментозну чутливість
ТШП	туберкулінова шкірна проба

КОРОТКИЙ ОГЛЯД

Раніше група дітей та підлітків не була пріоритетною для національних програм профілактики та лікування туберкульозу (ТБ) в Європейському регіоні ВООЗ. Через низький рівень захворюваності у регіоні та невиражені клінічні симптоми туберкульозної інфекції й захворювання діти з ТБ або ризиком захворювання на ТБ зазвичай не потрапляють до системи охорони здоров'я через класичні протитуберкульозні програми. Вважали, що діти та підлітки відіграють лише незначну роль у передачі ТБ, внаслідок чого заходи з профілактики та лікування ТБ було зосереджено на дорослих. Проте діти та підлітки значною мірою страждають від епідемії мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), оскільки рівень захворюваності у Європейському регіоні становить 25% від світового. Орієнтовна кількість дітей з МРТБ у регіоні в 2016 р. становить 2120 осіб – це 16% від загальної кількості випадків захворювання, і, за підрахунками, 14,1% дітей з латентною туберкульозною інфекцією (ЛТБІ) мають МРТБ. Все це є обґрунтуванням для розробки настанови щодо лікування дітей та підлітків з МРТБ, заснованої на доказових даних.

Метою даної публікації є надання допомоги державам-членам Європейського регіону ВООЗ щодо належного вирішення проблеми лікування МРТБ у дітей та підлітків. Ця настанова містить останні наукові доказові дані, а також регіональні клінічні рекомендації з позиції громадського здоров'я щодо лікування МРТБ у дітей та підлітків. На підтримку керівників національних протитуберкульозних програм та клініцистів наведено експертні поради щодо лікування важких випадків. Також розглянуто специфічні аспекти розвитку МРТБ в дітей та підлітків у регіоні. Більшість країн регіону мають низький рівень захворюваності на ТБ у дитячому віці, проте серед виявлених випадків поширеним є МРТБ. Медичні працівники, які займаються охороною здоров'я дітей, мають бути насторожі щодо ТБ та його клінічного перебігу. Було визначено загальнорегіональне епідеміологічне становище щодо МРТБ серед дітей та підлітків із наголошенням на важливості ведення точної звітності та повідомлення про виявлені випадки захворювання на ТБ у дітей та підлітків, що є ключовим моментом успішного контролю захворювання. Представлено огляд основних опублікованих на сьогодні ВООЗ керівних документів з особливим акцентом на тому, як вони стосуються регіональної відповіді на ТБ у дітей та підлітків. Наведено останні рекомендації ВООЗ, засновані на доказових даних, з діагностики та лікування МРТБ, а також короткий виклад позиції ВООЗ щодо вакцинації проти ТБ.

У деяких країнах-членах регіону все ще існує необхідність розроблення національних настанов щодо лікування ТБ у дітей та підлітків. Усі заходи повинні бути інтегровані до відповідних національних протитуберкульозних програм держав-членів та інших медичних послуг, пов'язаних з лікуванням МРТБ у дітей та підлітків, для досягнення цілей Стратегії боротьби з ТБ, викладених у Плані дій щодо боротьби з ТБ для Європейського регіону ВООЗ на 2016–2020 рр.

1. ПЕРЕДУМОВИ

За підрахунками, загалом у світі в 1 млн дітей (віком до 15 років) щороку відзначають розвиток ТБ, причому 233 000 осіб помирають щорічно (1, 2), а додаткові півмільйона випадків захворювання на ТБ щороку спостерігають серед підлітків старшого віку (15–20 років) (2). Поява лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ), яка становить велику загрозу для глобальної профілактики та лікування ТБ, також впливає на дітей та підлітків. У 2010 р. загалом у світі в 32 000 дітей (віком до 15 років) відзначено розвиток МРТБ (захворювання, спричинене *M. Tuberculosis*, з резистентністю до ізоніазиду та рифампіцину) (3). Більшість випадків захворювання на МРТБ (понад 95%) серед дітей не діагностують (4). Здебільшого вважається, що частота виникнення МРТБ у дітей та підлітків відображає загальний показник захворюваності на МРТБ у громаді, але справжній рівень захворюваності залишається невизначеним. У дітей раннього віку (до 5 років) бактеріологічне підтвердження (включаючи медикаментозну резистентність) може бути складним, і зазвичай діагноз встановлюють за клінічними ознаками, враховуючи профіль резистентності джерела інфекції. Хоча проведення бактеріологічного підтвердження є легшим у підлітків (віком 10–20 років), хворих на ТБ, в них виникають певні проблеми, пов'язані з доступом до діагностики та догляду. Медикаментозна резистентність у дітей здебільшого обумовлена первинною передачею, а не попереднім впливом на лікування, наприклад передачею вже стійкого організму від побутових контактів з дорослими (5, 6).

Останнім часом у межах всесвітніх програм охорони здоров'я та програм профілактики і лікування ТБ приділяється все більше уваги проблемі ТБ у дітей та підлітків (7). Історично ці групи не були пріоритетними для національних програм профілактики та лікування ТБ, які було зосереджено на виявленні та лікуванні осіб з найбільш інфекційними формами захворювання (8, 9). Проте діти та підлітки у країнах Європейського регіону ВООЗ зазнали значного впливу епідемії МРТБ, оскільки в цьому регіоні відзначено 25% загальної захворюваності на МРТБ (1). Серед 53 держав-членів Європейського регіону 9 країн належать до 30 держав з високим рівнем захворюваності на МРТБ в усьому світі. Ці дев'ять країн географічно розташовані у східній частині регіону (10). За даними репрезентативного дослідження, проведеного в Мінську (Білорусь) у 2010 р., було відзначено тривожний рівень наявності показників медикаментозної резистентності, коли майже 50% випадків захворювання на ТБ були класифіковані як МРТБ (11).

ЛС-ТБ у даному регіоні важко піддається лікуванню. Ефективність лікування серед людей, у яких діагностовано МРТБ, залишається низькою, а успішності лікування досягають менше ніж у 50% випадків. Хоча загалом у світі відзначають подібні низькі показники ефективності лікування МРТБ (1), за оптимальних умов можливим є досягнення набагато вищого рівня успішності лікування МРТБ у дітей та підлітків із підвищенням цих показників до 90% (12, 13).

Мандат Регіонального Європейського офісу ВООЗ стосовно боротьби з ТБ визначено у Консолідованому плані дій щодо попередження та боротьби з МРТБ і ТБ з широкою медикаментозною резистентністю (ТБ-ШМР) в Європейському регіоні ВООЗ на 2011–2015 рр. (14) та у наступному документі – Плані дій щодо боротьби з ТБ для Європейського регіону ВООЗ на 2016–2020 рр. (15). В останньому документі зазначено, що серед заходів, пов'язаних із сферами втручання, держави-члени повинні постійно оновлювати педіатричні рекомендації щодо протитуберкульозних заходів, забезпечуючи загальний доступ до лікування та безперервне постачання лікарських засобів, а також підтримувати загальне постачання та використання у країні комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням першого ряду для педіатричних пацієнтів (15). Регіональний офіс додатково визначив Перелік заходів щодо реалізації Плану дій щодо боротьби з ТБ для Європейського регіону ВООЗ на 2016–2020 рр. (10).

За рекомендаціями ВООЗ, одним з ключових напрямків профілактики та лікування ТБ є відстеження контактів. Це дає можливість встановлення випадків захворювання на ТБ, а також виявлення людей з ЛТБІ, що мають ризик розвитку захворювання у майбутньому. Лікування людей, хворих на ТБ, запобігає подальшій передачі, а лікування хворих з ЛТБІ дає можливість попередити захворювання у майбутньому (16). Одним із показників, наведених у Плані розвитку на 2016–2020 рр., що відповідає цілям Глобального плану боротьби з ТБ на 2016–2020 рр. (17), є охоплення профілактичним лікуванням 90% дітей віком до 5 років, які зазнають контакту з інфекцією, реєстрація дітей віком до 5 років, в яких розпочато лікування ЛТБІ у зв'язку з побутовими контактами із ТБ, що ділиться на кількість усіх контактів з ТБ серед дітей віком до 5 років, які відповідають критеріям для початку лікування ЛТБІ (10). Цільовий показник у 90% досягнуто лише в Азербайджані, тоді як, за статистичними даними ВООЗ з 12 країн, середній показник у регіоні становить 75,3% (18).

У Спеціальному звіті за 2010 р. «Прогрес у напрямку ліквідації ТБ» Європейського центру з профілактики та контролю захворюваності (ЄЦКЗ) було запропоновано використання тенденції співвідношення повідомлень про випадки захворювання у дітей до рівня випадків захворювання у дорослих як показника прогресу, оскільки повідомлення про випадки захворювання на ТБ у дітей, особливо у немовлят, є непрямим показником рівня передачі захворювання у громаді (19). Це свідчить про важливість відстеження контактів з ТБ та лікування ЛТБІ у дітей, оскільки для цієї популяції властиве швидше первинне прогресування ТБ. Таким чином, нижчі показники передачі мають свідчити про зниження показників співвідношення частоти повідомлень щодо захворюваності серед дітей до рівня, подібного до такого серед дорослих, та бути корисним показником раннього виявлення та ефективного лікування ТБ. Проте ці показники залежатимуть від ефективності заходів щодо виявлення дітей з ТБ, враховуючи динаміку частки неохоплених дітей (тобто не виявлених та/або не зареєстрованих випадків), тому їх не можна використовувати для визначення ефективності

програми лікування ТБ. Ретельніше виявлення контактів з інфекцією також було підтримано політичною декларацією наради Генеральної Асамблеї ООН з питань ТБ, що відбулася 26 вересня 2018 р., в якій наголошено на важливості проведення систематичного аналізу відповідних груп ризику як щодо активної форми ТБ, так і щодо ЛТБІ (20).

Для прийняття обґрунтованих рішень важливим є виявлення та надання найновіших доказових даних щодо МРТБ у дітей, тому Регіональним Європейським офісом ВООЗ було розроблено дану настанову щодо МРТБ у дітей та підлітків у Європейському регіоні.

2. МЕТОДИ, ПОНЯТТЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ

Цю публікацію було підготовлено після широкого несистематизованого пошуку літератури за допомогою PubMed та Embase протягом січня 2019 р. з використанням наступних ключових слів: «ТБ», «МРТБ», «профілактика», «діти» та «підлітки». Дані щодо показників захворюваності по країнах було отримано зі спільних звітів або поточних даних ЄЦКЗ/Регіонального Європейського офісу ВООЗ. Було проведено консультації щодо неофіційних публікацій та програмних документів і настанов ВООЗ, що стосувалися здоров'я дітей та ТБ у даному регіоні. Експерти цієї галузі визначили додаткові посилання. Використовувані поняття та визначення виведені з наступних документів: «Перелік заходів ВООЗ щодо ліквідації туберкульозу у країнах з низьким рівнем захворюваності» (16), «Настанова ВООЗ для національних програм боротьби з туберкульозом щодо лікування туберкульозу у дітей» (21), «Визначення та система звітування щодо туберкульозу» (22). Перший проект було підготовлено Регіональним офісом та основною групою авторів.

У даній публікації поняття «країни з низьким рівнем захворюваності» визначаються як такі, де рівень захворюваності на ТБ становить менше 100 випадків усіх форм ТБ на 1 млн населення на рік (23). «Попередня ліквідація» визначається як наявність менше 10 повідомлених випадків захворювання на ТБ усіх форм на 1 млн населення на рік (24). «Ліквідація» визначається як наявність менше одного повідомлення про випадки захворювання на ТБ на 1 млн населення на рік. У цій публікації було дотримано термінології, яка використовується для лікування МРТБ згідно документу «Перелік загальноприйнятих визначень щодо МРТБ у дітей» (25). Терміни, які використовують для лікування хворих на ТБ, включають: «лікування захворювання», «протитуберкульозне лікування» та «лікування ТБ». Для запобігання невизначеності у даному документі використано термін «лікування ТБ». У наявній літературі також існує певна непослідовність у термінології для визначення інших форм хіміотерапії. «Профілактика перед експозицією» відноситься до лікування, яке проводять дитині без доведеного контакту з інфекційним хворим. «Профілактика після експозиції (включаючи період «вікна»)» стосується лікування, яке проводять дитині після документально підтвердженого контакту з хворим на ТБ. «Лікування ЛТБІ» відноситься до прийому лікарських засобів після отримання позитивного результату імунологічного тесту, що свідчить про наявність попереднього або поточного інфікування *M. Tuberculosis*. «Профілактика після лікування» відноситься до лікування, яке отримує дитина після курсу терапії ТБ. Для узгодження термінології запропоновано використання узагальненого терміну «профілактична туберкульозна терапія» або «лікування ЛТБІ».

Підліток – будь-яка особа віком 10–19 років (21).

Дитина – будь-яка особа віком до 15 років (якщо не вказано інше).

Немовля – дитина віком менше одного року.

Близький контакт – людина, яка не проживає разом, але знаходиться з джерелом захворювання у закритому просторі протягом тривалого часу.

Профілактична терапія або «лікування ЛТБІ» – лікування, що проводять з метою профілактики захворювання. Для призначення профілактичної терапії розглянуто ряд груп ризику, до яких відносять дітей та підлітків, що контактують із хворими на ТБ з бактеріовиділеннями, але самі не мають захворювання на ТБ.

Латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ) відноситься до вимірюваної імунної відповіді на антигени ТБ у цільній крові або до позитивної шкірної реакції з використанням туберкулінової шкірної проби (ТШП) без ознак активної форми захворювання. ЛТБІ можна лікувати призначенням профілактичної терапії.

Тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) – тестування *in vitro* на клінічні ізоляти *M. Tuberculosis* для виявлення фенотипової (з використанням поживних середовищ) або молекулярної (з використанням лінійного зонду, на основі полімеразної ланцюгової реакції або на основі секвенування наступного покоління) резистентності до антимікробного препарату.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – метод, який широко застосовують у діагностичній лабораторії для ампліфікації конкретного фрагменту ДНК.

XpertMTB/RIF – це базовий тест на картриджі, що проводять за місцем проживання, який надає швидко інформацію щодо наявності *M. Tuberculosis* та резистентності до рифампіцину за допомогою ПЛР.

Секвенування наступного покоління (СНП), також відоме як секвенування з великою пропускнуою здатністю або масове паралельне секвенування, є процесом визначення послідовності нуклеїнової кислоти ДНК.

Тяжке захворювання у дітей або підлітків визначається наявністю порожнин чи двостороннього захворювання на рентгенографії грудної клітки або позалегенових форм захворювання, окрім лімфаденопатії. У дітей віком до 10 років при визначенні ступеня тяжкості захворювання також можна враховувати випадки недостатнього харчування в анамнезі, важкої імуносупресії або позитивних результатів бактеріологічного дослідження на ТБ.

Імуносупресія стосується пригнічення функції імунної системи за певних умов (застосування імуносупресивних препаратів, наявність коінфекції ВІЛ, злоякісних новоутворень тощо).

Рифампіцин-резистентний ТБ (Риф-ТБ) – це захворювання, спричинене резистентними до рифампіцину ізолятами, перевіреними фенотиповим або генотиповим ТМЧ.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) відносять до захворювання, спричиненого штамами, фенотипово або генотипово резистентними як до ізоніазиду, так і до рифампіцину. Для деяких лікарських засобів взаємозв'язок між генетичними мутаціями та фенотиповою резистентністю досліджено належним чином. Проте «золотим стандартом» залишається фенотиповий ТМЧ.

Туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (ТБ-ШМР) відносять до ізолятів МРТБ з додатковою резистентністю до будь-якого препарату з групи фторхінолонів та принаймні до одного з трьох ін'єкційних препаратів другого ряду (амікацину, капреоміцину або канаміцину) (26).

Джерело захворювання визначено як особу, що, ймовірно, заразила дитину; **індексний випадок** – перший випадок, який ідентифіковано службами охорони здоров'я у певному помешканні або у місці початку епідемії (27).

У Європейському регіоні ВООЗ **18 країн з високим пріоритетом** щодо боротьби з ТБ становлять 85% захворюваності на ТБ і 99% – на МРТБ: Вірменія, Азербайджан, Білорусь, Болгарія, Естонія, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Латвія, Литва, Республіка Молдова, Румунія, Російська Федерація, Таджикистан, Туреччина, Туркменістан, Україна та Узбекистан.

3. РЕСУРСИ

Нові рекомендації, засновані на практиці глобального партнерства дослідників та надавачів послуг з лікування МРТБ у дітей, надають корисну клінічну інформацію щодо МР/ТБ-ШМР у дітей та підлітків (28). У довіднику Проекту «Sentinel» з лікування ЛС-ТБ у дітей («Sentinel Project on Pediatric Drug-resistant Tuberculosis») наведено важливі поради та рекомендації щодо лікування дітей та підлітків. Цей посібник було переглянуто Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з ТБ щодо узгодження з оновленими рекомендаціями ВООЗ. Чітко вказано, де практичні вказівки виходять за межі того, що ВООЗ на сьогодні може рекомендувати, враховуючи наявні дані. До цього практичного посібнику увійшли рекомендації щодо діагностики МРТБ, побудови схем лікування МРТБ, термінів моніторингу лікування, способів боротьби з побічними реакціями, лікування супутніх захворювань (зокрема ВІЛ), заходів з підтримання прихильності до лікування, надання допомоги у контролі за харчуванням та проведення нагляду за контактами дитини з МРТБ. Регіональним Європейським офісом ВООЗ рекомендовано використання цього посібника для практичного лікування МРТБ у дітей та підлітків. У межах Проекту «Sentinel» також запропоновано підтримку та консультування за електронною поштою: tb sentinelproject@gmail.com.

До інших джерел експертних консультацій належать педіатрична протитуберкульозна мережа (ptbnet) та протитуберкульозний консиліум. Протитуберкульозний консиліум – це мережа, створена з метою: 1) покращення клінічного лікування дітей, що важко піддаються лікуванню (наприклад, дітей з МРТБ/ТБ-ШМР); 2) підвищення ймовірності отримання сприятливих результатів лікування; 3) зниження ризику розвитку подальшої резистентності (29). До цієї команди фахівців увійшли експерти різної спеціалізації (наприклад, клінічної, хірургічної, сфери охорони здоров'я, мікробіології тощо), що надає можливість отримання швидкої клінічної консультації. Будь-який медичний працівник, який потребує клінічної підтримки, може звернутися за порадою до глобального протитуберкульозного консиліуму за електронною поштою: tbconsilium@gmail.com. Після анонімного заповнення анкети пацієнта лікар отримає швидку клінічну консультацію протягом 48 годин від двох обраних клінічним координатором світових фахівців з лікування ТБ.

Ptbnet – це консультативна мережа європейських експертів з лікування ТБ у дітей, що важко піддаються лікуванню МРТБ. До членів мережі можна звернутися за електронною поштою: ptbnet@googlegroups.com.

4. СПЕЦИФІЧНІ АСПЕКТИ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО РЕГІОНУ ВООЗ

З 2008 р. заходи щодо профілактики, догляду та нагляду за ТБ у Європейському регіоні спільно координують ЄЦКЗ та Регіональний Європейський офіс ВООЗ, охоплюючи 53 країни регіону. На цей регіон припадає близько 3% загальної захворюваності на ТБ у світі (1), що розподіляється нерівномірно по всіх державах-членах. Найвищі показники захворюваності (близько 85%) відзначено у 18 країнах: Вірменія, Азербайджан, Білорусь, Болгарія, Естонія, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Латвія, Литва, Республіка Молдова, Румунія, Російська Федерація, Таджикистан, Туреччина, Туркменістан, Україна та Узбекистан.

Останнім часом кількість випадків захворюваності знизилась до 4,4% на рік. У 2007 р. в регіоні зареєстровано 410 000 випадків порівняно з 290 000 у 2016 р. Незважаючи на загальну тенденцію до зниження рівня захворюваності у будь-якому регіоні ВООЗ, необхідним є подальше зниження рівня захворюваності на ТБ у Європейському регіоні для досягнення цілей, визначених у Переліку заходів з реалізації Плану дій щодо боротьби з ТБ для Європейського регіону ВООЗ на 2016–2020 р. (10). За підрахунками, один з п'яти випадків розвитку МРТБ в усьому світі припадає на Європейський регіон, що свідчить про наявність високого ризику виникнення резистентності, з яким стикаються держави-члени: 9 з них входять до переліку 30 країн світу з найвищими показниками МРТБ.

За оцінками ВООЗ, у 2016 р. 19% вперше виявлених випадків, а також 55% випадків рецидиву ТБ або попереднього лікування ТБ в анамнезі, у Європейському регіоні були МРТБ (1). Отже, у регіоні можна визначити три загальні групи: 1) країни з низьким рівнем захворюваності та виявленням нових випадків захворювання серед найбільш уразливих груп (тобто дітей молодшого віку; осіб, що живуть з ВІЛ чи іншим захворюванням, яке пригнічує імунітет; мігрантів із країн з високим рівнем захворюваності); 2) країни з помірним рівнем захворюваності та низькими показниками МРТБ; 3) країни з високим рівнем захворюваності на чутливий до лікарських засобів ТБ та МРТБ, але із загальною тенденцією до зниження рівня захворюваності на ТБ (19).

Країнами Європейського регіону було схвалено всі встановлені цілі та напрямки подальшого розвитку, що стосуються профілактики та лікування ТБ. Проте навіть з усіма цими зобов'язаннями стало зрозуміло, що регіон не зможе ліквідувати захворювання до 2050 р., як було заплановано. За даними розрахунку середньорічних темпів зниження рівня захворюваності на ТБ для досягнення загальних показників, встановлених незалежною Комісією «Lancet» «Глобальне здоров'я 2035: світ, що сходить в межах покоління», поточні середньорічні темпи зниження сягають показника, нижчого на 4,6 на 100 000 осіб за визначений для Євразії та Середземномор'я (30). Тому у 2007 р. під час Форуму на рівні міністерств, організованого Регіональним Європейським офісом ВООЗ, було розроблено Берлінську декларацію для

впровадження заходів на підтримку системи охорони здоров'я та відповідних програм боротьби з ТБ. Потім ЄЦКЗ було визначено перелік заходів для боротьби з ТБ, оскільки п'ять країн з високим пріоритетом є членами Європейського Союзу.

Було встановлено вісім стратегічних напрямків Плану дій щодо боротьби з ТБ у Європейському Союзі (31): 1) зобов'язання з профілактики та лікування ТБ, обізнаність про ТБ та спроможність систем охорони здоров'я; 2) спостереження; 3) лабораторні послуги; 4) швидкий та якісний догляд за всіма хворими на ТБ; 5) МРТБ та ТБ-ШМР; 6) коінфекція ТБ/ВІЛ; 7) нові засоби профілактики та лікування ТБ; 8) розвиток партнерства та співпраці між країнами (19, 31).

Було проведено опитування щодо готовності європейських країн згідно цих восьми стратегічних напрямків (7, 32, 33). В одному з опитувань національних програм протитуберкульозного дослідження було встановлено, що лише половина (55%) країн Європейського Союзу/Європейського економічного простору повідомили про наявність національної стратегії подолання ТБ (33). Щодо захворювання на ТБ у дітей та підлітків, лише 25% держав-членів Європейського регіону ВООЗ розробили спеціальні настанови (7). Це свідчить про постійну потребу у наданні рекомендацій та підтримки державам-членам щодо розробки, впровадження та оцінювання національних настанов з лікування ТБ, особливо – ТБ у дітей та підлітків.

У Європейському регіоні діти з ТБ або ризиком захворювання на ТБ не завжди охоплені послугами систем охорони здоров'я за допомогою класичних протитуберкульозних програм через низьку захворюваність на ТБ у більшості країн регіону та складний діагноз ТБ. Враховуючи широкий спектр клінічних ознак різних форм ТБ у дітей, їх обстеження зазвичай проводять сімейні лікарі, фахівці відділень невідкладної допомоги або педіатри, де можливість наявності ТБ розглядають разом з іншими захворюваннями. Коли діти контактують із джерелом захворювання, членів сімей направляють до служб громадського здоров'я та пропонують відвідати медичні центри для проведення діагностики ТБ. Структура вертикальних систем охорони здоров'я у багатьох державах-членах з вузькоспеціалізованими службами охорони здоров'я може призвести до встановлення помилкового діагнозу та неправильного ведення пацієнтів з МРТБ. Проте слід дотримуватися горизонтального підходу, що передбачає загальний доступ до медичних послуг та міжгалузеву співпрацю (34, 35).

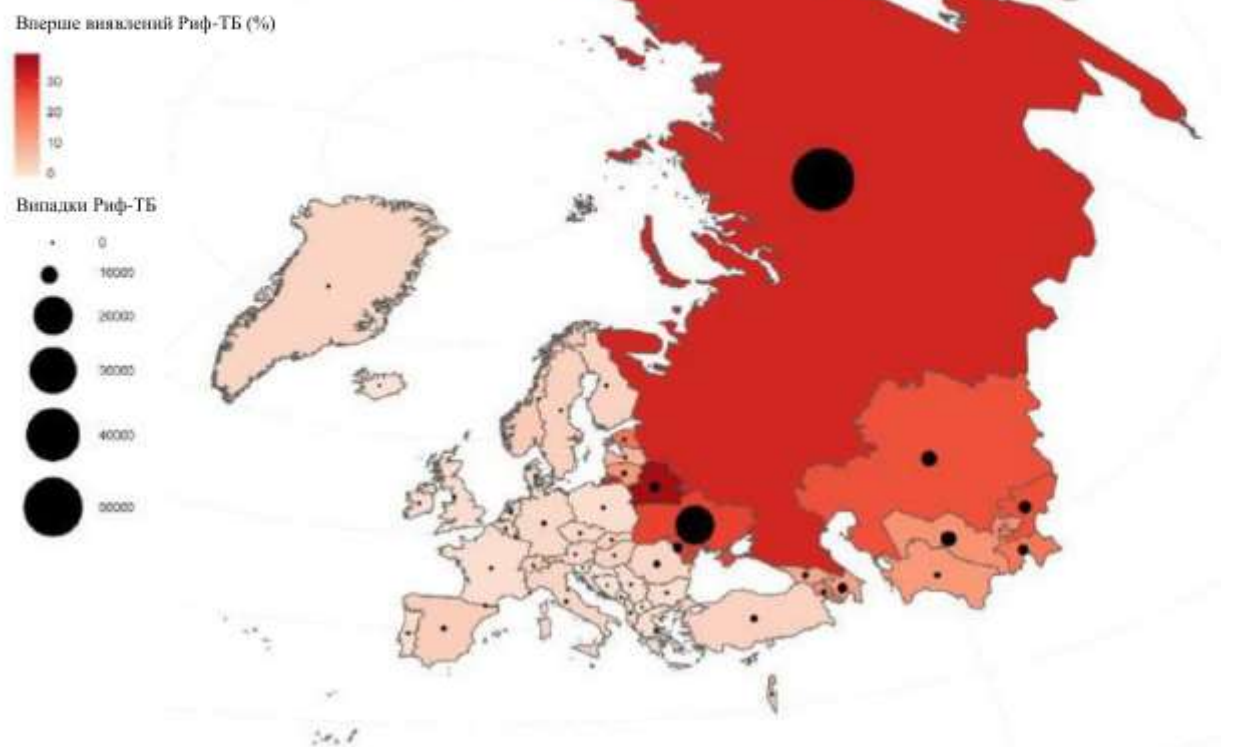
Враховуючи наведені вище дані, ще існує потреба у розробці національних настанов щодо лікування ТБ у деяких країнах Європейського регіону, зокрема настанов з лікування ТБ у дітей та підлітків, для досягнення цілей, визначених стратегією щодо охорони здоров'я.

5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

З 1994 р. ВООЗ збирає дані щодо резистентності до ізоніазиду та рифампіцину з розподілом за віковими групами (36). У 1994–1999 рр. не було зафіксовано випадків захворювання на МРТБ у дітей та підлітків. У 2000–2011 рр. 35 країн повідомили про щонайменше один випадок захворювання на МРТБ серед дітей до 15 років. Визначення рівня поширеності МРТБ серед дітей та підлітків має важливе значення для виявлення наявних прогалин у досвіді та лікуванні (37).

Підтвердити діагноз МРТБ у дітей молодшого віку складно, тому оцінювання поширеності МРТБ серед цієї вікової групи спирається на дослідження з моделювання. Проте відомо, що при контакті з джерелом захворювання діти молодшого віку мають високий ризик розвитку захворювання після інфікування незалежно від того, чи зазнали вони інфікування *M. Tuberculosis* з резистентністю або чутливістю до лікарських засобів. Під час дослідження у Південній Африці було проведено оцінювання поширеності туберкульозної інфекції та рівня захворюваності у 125 дітей, що зазнали побутового контакту з МРТБ, за якими спостерігали протягом 30 міс. За даними цього дослідження, 78% дітей були інфіковані або захворіли (38). Проте не в усіх дітей з МРТБ встановлюють контакт з МРТБ, що спричинює проблеми виявлення та лікування. Ймовірність виявлення джерела інфікування залежатиме від ряду факторів і буде відрізнятися в умовах низької та високої ендемічності, коли передача за межами побутового або сімейного середовища буде відносно частішою.

За даними 2010 р., опублікованими у журналі «Lancet», приблизно 15% (5000) загальної кількості випадків МРТБ у Європейському регіоні ВООЗ зареєстровано у дітей, тоді як найвищі показники захворюваності на МРТБ у дитинстві було виявлено у Південно-Східноазійському регіоні ВООЗ (близько 10 000 дітей) (див. рисунок 5.1) (3). Щодо резистентності до ізоніазиду серед дітей, за даними систематичного огляду літератури, у 12,1% дітей з ТБ виявлено резистентність до ізоніазиду у 2010 р. (39). Було встановлено, що в Європейському регіоні показник резистентності до ізоніазиду становить 26,1%. Поєднуючи математичне моделювання з наявними моделями медикаментозної резистентності, інша команда підрахувала пропорційне співвідношення МРТБ для кожної країни та регіону ВООЗ (40). У 2014 р. загалом 6,9% випадків захворюваності на ТБ були монорезистентними до ізоніазиду, а 2,9% – мультирезистентними з вираженою різницею серед регіонів ВООЗ. Орієнтовна кількість дітей з МРТБ у Європейському регіоні становила 2120 (16%) осіб від загальної кількості у 13 500 випадків МРТБ в тому році (40). За даними більш нового моделювання, у 14,1% випадків ЛТБІ у дітей віком менше 14 років відзначено мультирезистентність, і цей показник є значно вищим, ніж у дорослих (2,8%) (41).



Примітка. Цей рисунок ілюструє як загальну кількість випадків Риф-ТБ (позначено чорним колом у кожній країні), так і відсоток усіх нових зареєстрованих випадків Риф-ТБ (позначено кольором територію кожної країни) в Європейському регіоні ВООЗ. Дані отримано з Глобального звіту щодо ТБ за 2018 р. (1).

Джерело: Peter Dodd, Університет Шеффілда, особисте спілкування, 2019 р.

Рисунок 5.1. Орієнтовна поширеність Риф-ТБ у дітей в 2017 р.

5.1. Зареєстровані показники захворюваності на ТБ та МРТБ у дітей та підлітків

Останні звіти ЄЦКЗ та Регіонального Європейського офісу ВООЗ базуються на даних 2017 р. Серед випадків захворювання на ТБ та рецидивів було виявлено 3421 випадок у дітей віком до 5 років та 6269 – у дітей віком 5–14 років, що загалом становило 9690 випадків захворювання на ТБ у дітей за 2017 р. у Європейському регіоні, до складу якого увійшли 53 країни Європейського регіону ВООЗ та князівство Ліхтенштейн (18). Це становить близько 4% від загальної кількості зареєстрованих випадків захворювання на ТБ в усіх вікових групах у регіоні. На 18 країн з найвищим рівнем захворюваності припадає 82% повідомлених випадків ТБ у дітей. У цих країнах рівень захворюваності на ТБ у дітей віком до 5 років був нижчим, ніж кількість повідомлень про випадки ТБ у дітей віком 5–14 років, що свідчить про недостатній рівень виявлення та діагностики захворювання у дітей віком до 5 років з ТБ (18). Коефіцієнт виявлення нових випадків та

рецидивів у дітей віком до 5 років у Європейському регіоні ВООЗ становив 6,0 на 100 000 населення та 5,7 на 100 000 у дітей віком 5–14 років у 2017 р. За даними «Глобального звіту ВООЗ щодо туберкульозу» 2018 р., на підставі даних 2017 р. загалом у світі зафіксовано 21 000 випадків захворювання на ТБ у дітей віком до 15 років (1).

Коефіцієнт виявлення випадків відображає рівень охоплення лікуванням. Загальний визначений рівень захворюваності серед дітей у Європейському регіоні ВООЗ становить 21 376 осіб (10 646 – у дітей віком 0–4 роки та 10 730 – 5–14 років), що відповідає показнику виявлення у 32,1% для дітей віком 0–4 роки, 58,4% – для дітей та молодих підлітків віком 5–14 років та загальному показнику у віковій групі 0–14 років у 45,4% відповідно до середнього показника у світі (1).

5.2. Результати лікування

У 2015 р. було проведено ефективне лікування 5167 (93,5%) з 7215 випадків захворювання на ТБ у дітей в Європейському регіоні (18). Було зафіксовано 71 смертельний наслідок (1% усіх випадків), 56 (0,8%) осіб не пройшли лікування, 103 дитини (1,4%) було втрачено з-під нагляду. У решти 317 (4,4%) випадків не було проведено оцінювання. Міжнародною групою фахівців було проведено індивідуальний метааналіз даних кожного пацієнта для визначення результатів лікування у дітей з МРТБ (13). Було проаналізовано дані 975 дітей, хворих на МРТБ, з 18 країн (у 75% було проведено бактеріологічне дослідження, у 25% – діагностику за клінічними ознаками). Середній вік досліджуваної групи становив 7,1 року. Наявність коінфекції ТБ/ВІЛ було відзначено у 39% дітей. Загалом було зафіксовано 764 (78%) з 975 випадків успішного лікування після завершення терапії. Порівняно з 82% ВІЛ-позитивних дітей, які отримували антиретровірусну терапію (АРТ), лише у 56% ВІЛ-позитивних дітей з МРТБ, що не отримували АРТ, відзначено ефективність лікування. Загалом, за даними цього дослідження, діти з МРТБ зазвичай добре реагують на терапію, проте наголошено також на важливості надання АРТ ВІЛ-позитивним дітям з ТБ (13). За даними попереднього систематичного огляду восьми досліджень, що охопив 315 дітей з МРТБ, ефективність лікування відзначено у 82% випадків, смертельні наслідки – у 5,6% та припинення лікування – 6,2% (12). Дані цих досліджень свідчать про загальну ефективність лікування МРТБ у більшості дітей.

З метою подальшого забезпечення ефективності лікування дітей та підлітків з МРТБ слід докласти зусиль для впровадження індивідуального електронного звітування в усьому Європейському регіоні ВООЗ для забезпечення більш ретельної реєстрації випадків (Вставка 1). Це дозволить точно та своєчасно повідомляти про випадки захворювання на ЛС-ТБ у дітей та підлітків. Згодом також слід повідомити про результати лікування ЛС-ТБ у цій конкретній групі.

**Вставка 1. Основні аспекти, які слід врахувати
для покращення звітності щодо МРТБ у дітей**

- Точне та своєчасне повідомлення про ЛС-ТБ у дітей та підлітків.
- Регулярне повідомлення про випадки МРТБ у дітей та підлітків.
- Звітування щодо результатів лікування ЛС-ТБ у дітей та підлітків.
- В ідеалі, індивідуальну інформацію слід заносити до загальної електронної системи звітності для усього Європейського регіону ВООЗ.

6. ОСНОВНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО БОРОТЬБИ З МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ У ЄВРОПЕЙСЬКОМУ РЕГІОНІ

Міжнародні та регіональні організації із боротьби з ТБ та охорони дитячого здоров'я все частіше визнають ТБ у дітей та підлітків як вагомую загрозу здоров'ю. Першу міжнародну зустріч з питань ТБ у дітей та підлітків було спільно організовано ЄЦКЗ та Партнерською програмою боротьби з ТБ, що відбулась у Стокгольмі в 2011 р. Всесвітній день боротьби з ТБ вперше було присвячено дітям у 2012 р. (7, 42). Для виявлення проблем та основних пріоритетів щодо глобальної боротьби з ТБ у дітей та підлітків було розроблено два спеціальних плани розвитку. Перший, «План розвитку лікування ТБ у дітей: досягнення нульових показників смертності», який було опубліковано у 2013 р., було розроблено для попередження смертності від ТБ серед дітей (43). У ньому було наведено 10 ключових заходів для впровадження як на глобальному, так і на національному рівнях, для зменшення тягаря ТБ у дітей та підлітків, включаючи особливу потребу у проведенні досліджень, розробці стратегій та клінічному впровадженні.

Незважаючи на досягнення значного прогресу внаслідок впровадження першого плану розвитку, ключові виклики та втрачені можливості було обговорено у 2018 р. та прийнято наступний план розвитку «На шляху боротьби з ТБ у дітей та підлітків» (44). Він вказує на недостатню підтримку, політичне керівництво та залучення зацікавлених сторін до проблеми ТБ у дітей та підлітків, про що свідчить велика кількість програм боротьби з ТБ у країнах з високим рівнем захворюваності, які залежать від зовнішнього фінансування. Він також визначає нормативні прогалини щодо розширення масштабів профілактичних заходів, зокрема відстеження контактів з інфекцією серед дітей та підлітків (44). План розвитку 2018 року, нарешті, закликає до створення стратегії, орієнтованої на сім'ю та громаду, для кращої інтеграції послуг з догляду за дітьми та підлітками. В ньому визначено декілька перешкод на шляху дитини від першого контакту з інфекцією ТБ до розвитку захворювання на ТБ, коли підвищення якості надання послуг може сприяти вищому показнику виявлення захворювання та допомогти у досягненні ефективніших результатів лікування. Цей план розвитку також наголошує на важливості багатопрофільної підзвітності відповідно до нещодавно розробленої міжвідомчої системи звітності щодо ТБ (45). У плані розвитку однаково зазначено відсутність спільної підзвітності та наявність наслідків вертикалізації ТБ як головних втрачених можливостей у минулому та запропоновано сприяння врегулюванню на національному рівні й підвищенню якості підзвітності як ключовим діям у майбутньому. У 2018 р. було опубліковано ще один технічний документ – «Загальні принципи зниження рівня передачі туберкульозу в Європейському регіоні ВООЗ», у якому наведено безпосередні рекомендації та варіанти стратегії зниження рівня передачі ТБ у дітей (46).

Діяльність та пріоритети Регіонального Європейського офісу ВООЗ регулюються Консолідованим планом дій щодо попередження та боротьби з МРТБ і ТБ-ШМР в Європейському регіоні ВООЗ на 2011–2015 рр. та Планом дій щодо боротьби з ТБ для Європейського регіону ВООЗ на 2016–2020 рр. (14, 15). У Консолідованому плані дій запропоновано державам-членам «розробити конкретні заходи для профілактики та боротьби з ТБ у дітей» (14). Крім того, ці держави повинні до середини 2012 р. провести оновлення настанов щодо лікування ТБ у дітей та підлітків. У Плані дій щодо боротьби з ТБ, заснованому на Консолідованому плані дій, наголошено, що держави-члени повинні регулярно оновлювати «настанови щодо лікування ТБ у дітей ... згідно з останніми наявними даними та рекомендаціями ВООЗ» (15).

Поза регіональними планами дій загальні рекомендації ВООЗ підсумовано у «Настанові ВООЗ для національних програм боротьби з туберкульозом щодо лікування туберкульозу у дітей», причому перше видання було опубліковано у 2006 р., а друге – у 2014 р., в якому було приділено більшої уваги МРТБ, ніж у першому (21). У цих документах наведено вичерпну інформацію щодо діагностики, лікування та профілактики ТБ у дітей та підлітків, зокрема розділи щодо ведення коінфекції ТБ/ВІЛ і ЛС-ТБ у дітей та підлітків. Це має особливе значення для Європейського регіону ВООЗ, оскільки до нього входять країни-члени, що найбільше постраждали від захворювання на ТБ, а також мають прогресуючі показники виявлення випадків коінфекції з ВІЛ. У складі нещодавно оновленої настанови ВООЗ щодо ЛТБІ (2018 р.) наведено рекомендації з ведення випадків контакту з хворими на МРТБ, що включають розгляд надання профілактичного лікування особам з високим ризиком побутових контактів із пацієнтами, хворими на МРТБ (47). Зараз Регіональним Європейським офісом ВООЗ проводиться доопрацювання Європейської настанови щодо ліквідації ЛТБІ й ТБ, адаптованої до умов Європейського регіону.

Насамкінець, Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй на високому рівні було прийнято резолюцію з питань ТБ, що містила чітку позицію щодо боротьби з ТБ із присвяченням кількох розділів проблемі дітей та підлітків (20). Крім визнання важливості подолання захворюваності та смертності у дітей, а також коінфекції з ВІЛ, було також наголошено на важливості надання підтримки людям, що здійснюють догляд, та доступності дитячих форм лікарських засобів.

Таким чином, чимало нещодавно опублікованих настанов та рекомендацій свідчать про те, що проблемі ТБ у дітей та підлітків зараз приділяється значно більше уваги, ніж раніше, як у Європейському регіоні, так і у світі загалом. Зокрема у Європейському регіоні слід докладати постійних зусиль, заохочуючи держав-членів до регулярного оновлення настанов з лікування ТБ у дітей відповідно до останніх наявних даних та рекомендацій ВООЗ. Також слід докласти зусиль для належного дотримання рекомендацій після їх розроблення.

7. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Незважаючи на те, що діти та підлітки складають 26% світового населення та 42% населення у країнах з низьким рівнем доходів, кількість проведених досліджень та обсяг впроваджених послуг щодо боротьби з ТБ у дітей та підлітків були недостатніми (6, 48). Головним чином це пов'язано з більш складною діагностикою та наданням зазвичай нижчої пріоритетності цій групі при впровадженні програм з профілактики та лікування ТБ.

Захворювання у дітей та підлітків може мати подібні до деяких інших поширених захворювань симптоми, отже, можливу наявність ТБ часто не враховують при проведенні диференційної діагностики, особливо в умовах низької поширеності захворювання або у дітей молодшого віку. Після інфікування діти молодшого віку та підлітки мають високий ризик прогресування ТБ, а педіатричні пацієнти мають певні особливості розвитку захворювання. Бактеріологічне підтвердження захворювання на ТБ у дітей є складнішим через менший діагностичний внесок, ніж у дорослих через олігобацилярну природу патології, особливо у дітей молодшого віку (49, 50). Також складним є отримання біологічних зразків у дітей, особливо у дітей молодшого віку, які не можуть спонтанно відкашлювати та мають олігобацилярне захворювання. Поряд з використанням XpertMTB/RIF для дослідження зразків мокротиння, перспективним дослідженням є проведення діагностики ТБ з використанням зразків калу (51, 52). Але незважаючи на визнані проблеми, ВООЗ рекомендовано використання «бактеріологічного підтвердження, коли це можливо», і це особливо актуально для діагностики дитини з можливим або підозрюваним МРТБ.

Проте проведення бактеріологічного дослідження може бути неможливим або може затягнутися, тому більшість дітей потребуватимуть прийняття рішення щодо лікування ТБ на підставі встановленого за клінічними ознаками діагнозу, заснованого на ретельному вивченні анамнезу (включаючи всі контакти з джерелом захворювання на ТБ), загальному обстеженні та оцінюванні харчування із проведенням подальших досліджень залежно від місця розташування – рентгену грудної клітки чи аспірації лімфатичних вузлів та тестування на ВІЛ (21). Хоча всі ці методи дослідження є загальною практикою, для встановлення діагнозу не слід застосовувати пробне лікування ТБ (53).

Усіх дітей з діагнозом ТБ слід реєструвати у національній програмі лікування ТБ. Крім того, при виявленні ТБ у дитини необхідно провести пошуки джерела інфікування (якщо його не встановлено при зверненні), оскільки це може призвести до виявлення інфекційного випадку у громаді, який потребує лікування.

У дітей молодшого віку зазвичай спостерігають швидке прогресування від стадії інфікування до захворювання, тоді як у підлітків частіше відзначають форми ТБ, подібні до таких у дорослих. За даними ретельного спостереження у часи до впровадження хіміотерапії, у більшості дітей після

інфікування відзначали рентгенологічні відхилення, включаючи 60–80% дітей віком до 2 років (54). З іншого боку, у дітей допідліткового віку старше 4 років спостерігають нижчі показники прогресування захворювання на ТБ після інфікування, ніж у підлітків чи дорослих (6, 54, 55). Через незрілість імунної відповіді діти молодшого віку мають вищий ризик розвитку позалегеневого ТБ, ніж дорослі, хоча легеневий ТБ все ще є найпоширенішою формою захворювання. Діти молодшого віку з легеневим ТБ також значно рідше стають джерелом інфікування, ніж підлітки або дорослі з цією формою захворювання, через нижче бактеріальне навантаження та менш виражений кашель (56, 57).

Приблизно у 20–30% випадків ТБ у дітей відзначають позалегеневі прояви (58). Міліарний ТБ – одна з найтяжких форм ТБ, яка виникає внаслідок гематогенного розповсюдження *M. Tuberculosis*, що підвищує ризик виникнення туберкульозного менінгіту, який відзначають у 20–30% випадків міліарного ТБ (55, 59). Основною перевагою щеплення вакциною бацили Кальмета–Герена (БЦЖ) є значне зниження ризику виникнення важких розповсюджених форм ТБ у немовлят та дітей молодшого віку (60, 61).

Діти молодшого віку з ТБ не є основною групою поточної передачі інфекції у громаді, проте діти старшого віку та підлітки, які мають дорослі типи захворювання на ТБ, більш ймовірно стануть джерелом передачі захворювання. Це важливо враховувати, оскільки нижчий пріоритет послуг охорони здоров'я, який надається ТБ у дітей, частково пояснюється припущенням, що діти та підлітки відіграють незначну роль у передачі захворювання. У дітей можливим є розвиток МРТБ та ТБ-ШМР і вони можуть бути джерелом захворювання (62). МРТБ у дітей, особливо у дітей віком менше 5 років, зазвичай є первинним захворюванням після недавнього інфікування. Тому спостереження за медикаментозною резистентністю у дітей може стати індикатором циркулюючих у громаді штамів *M. Tuberculosis* (63). Дослідження показали, що характерні ознаки ЛС-ТБ у дорослого населення невдовзі супроводжуються тими самими ознаками у дітей та підлітків (64, 65).

Проте вдосконалення лікування МРТБ у дітей та підлітків залишається складним завданням. Клінічні випробування зазвичай проводять у дорослих з бактеріологічно підтвердженим легеневим ТБ, що дозволяє об'єктивно визначити підтверджені випадки та результати лікування. Оскільки такі визначення випадків та показники результатів лікування часто недоцільні при екстраполяції на дітей та підлітків, було проведено клінічні випробування у дітей для встановлення оптимальних протитуберкульозних схем лікування, проте їх було небагато (6, 66). Незважаючи на доступність даних щодо фармакокінетики застосування деламаніду у дітей будь-якого віку та бедаквіліну у дітей віком до 6 років, наявні рекомендації щодо лікування дітей з МРТБ значною мірою впливають з даних щодо лікування дорослих. До недавнього часу існувало мало препаратів другого ряду для лікування МРТБ, застосування яких є можливим у дітей, таких як розчинні

таблетки з приємним смаком або таблетки у формі комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. Хоча ці препарати з'являються на ринку, відпускають їх за дуже високими цінами та вони не завжди є доступними.

Крім дітей слід враховувати також вагітних жінок та новонароджених. Вагітність пов'язана з підвищеним ризиком прогресування від туберкульозної інфекції до захворювання, особливо протягом останнього триместру та у ранньому постнатальному періоді (21). ТБ у період вагітності пов'язаний з ризиком для плоду та новонародженого, а також для матері, оскільки існує додатковий ризик виникнення токсичності, пов'язаної із застосуванням препаратів для лікування МРТБ або ТБ-ШМР. Наявність дисемінованого ТБ відзначають у 5–10% вагітних, хворих на ТБ, що спричинює певний ризик набуття вродженого ТБ дитиною (67). Так само новонароджені можуть набути ТБ вже після народження через інфікування від контагіозної матері чи іншого близького контакту, який має назву «неонатальний ТБ». Обсяг даних щодо безпеки застосування під час вагітності та протягом періоду грудного вигодування препаратів для лікування МРТБ, включаючи нові препарати (зокрема бедаквілін та деламанід), є недостатнім (26).

Таким чином, існують певні особливості, які необхідно враховувати при діагностиці та лікуванні МРТБ у дітей та підлітків. У сфері охорони здоров'я слід надавати більшого пріоритету ТБ у дітей, враховуючи сучасні дані про внесок дітей у передачу захворювання. Крім того, слід підвищити рівень обізнаності щодо захворювання на ТБ при вагітності, враховуючи пов'язані з цим ризики для плода та новонародженого.

8. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ЩО ЗАЗНАЛИ КОНТАКТУ З МРТБ

При написанні наступних розділів було використано дані Проекту «Sentinel» з лікування ЛС-ТБ у дітей (68, 69), «Настанови ВООЗ для національних програм боротьби з туберкульозом щодо лікування туберкульозу у дітей» (21) та останні рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ (26) та ЛТБІ (47).

8.1. Обстеження дітей та підлітків, які зазнали впливу МРТБ

Первісне обстеження дитини або підлітка, що зазнали впливу будь-якої форми ЛС-ТБ, складається з ретельного розгляду анамнезу, проведення медичного огляду та рентгенографії грудної клітки. Проведення такого обстеження більш докладно розглянуто у розділі 9. Після виключення діагнозу захворювання на ТБ у дитини або підлітка слід прийняти рішення про доцільність призначення профілактичного лікування туберкульозної інфекції. Остаточне рішення разом приймають клініцист і пацієнт та/або надавач послуг із визначенням препаратів для призначення при проведенні цього лікування, як зазначено нижче. В процесі прийняття рішення щодо профілактичного лікування слід враховувати ризик розвитку захворювання у дитини або підлітка після контакту з інфекцією. За можливості слід провести дослідження для підтвердження інфікування.

Для підтвердження наявності інфекції використовують ТШП та аналіз вивільнення інтерферону- γ (АВІ). При проведенні ТШП очищений білковий продукт вводять внутрішньошкірно у передпліччя з подальшим зчитуванням шкірної реакції через 48–72 години. Реакцію вимірюють латерально (тобто перпендикулярно довгій осі передпліччя) у міліметрах, враховуючи лише папулу, а не почервоніння (еритему). За результатами тесту надавач послуг оцінює ризик інфікування разом із визначенням за клінічними ознаками ймовірності наявності у дитини чи підлітка *M. Tuberculosis*. Порівняно з ТШП, АВІ має вищу специфічність, оскільки при його проведенні розмежовують вплив мікроорганізмів комплексу *M. Tuberculosis* та попереднього щеплення БЦЖ завдяки використанню стимулюючих антигенів, які видаляються з вакцинних штамів БЦЖ (70). АВІ також розрізняє інфікування *M. Tuberculosis* та нетуберкульозними мікобактеріями. Крім того, АВІ потребує лише одного клінічного візиту, на відміну від двох, необхідних для проведення ТШП (розміщення очищеного білкового продукту та подальше зчитування результатів).

За даними систематичного огляду 17 опублікованих звітів, 5 з яких стосувалися дітей та підлітків, було виявлено дослідження із суперечливими результатами щодо застосування АВІ та ТШП для виявлення туберкульозної інфекції, низької ефективності при проведенні цих тестувань у дітей молодшого віку, осіб з коінфекцією ТБ/ВІЛ та ознаками недостатнього харчування (71). Проте справжня клінічна цінність АВІ полягає у його прогностичному значенні для визначення майбутнього захворювання на ТБ, хоча слід наголосити, що застосування жодного з цих тестів офіційно не схвалено для цього.

Комерційні АВІ мають більш високу позитивну прогностичну цінність щодо прогресування туберкульозної інфекції до стадії захворювання на ТБ порівняно з ТШП, хоча слід зазначити, що стосовно дітей у цьому відношенні наявною є лише невелика кількість доказових даних (72). Зокрема в умовах низького рівня захворюваності, як у більшості країн-членів Європейського регіону ВООЗ, показник позитивної прогностичної цінності для АВІ в осіб, які нещодавно мали контакт з джерелом захворювання на ТБ, був вищим, ніж при проведенні ТШП, хоча все ще бракує даних щодо дітей віком молодше двох років (73). Враховуючи обмежені дані щодо чутливості та специфічності АВІ при застосуванні у дітей молодшого віку, можна зробити висновок, що застосування АВІ замість ТШП у дітей віком від 5 років, які є імунокомпетентними та мають вакцинацію БЦЖ в анамнезі, є можливим. Також це стосується дітей віком старше двох років (74–77).

8.2. Відстеження та ведення контактних осіб

Після виявлення джерела інфікування відстеження контактів має стати пріоритетом для національних програм боротьби з ТБ. Особи, що мають побутові контакти, належать до групи підвищеного ризику розвитку ТБ, особливо протягом першого року, тому проведення попереднього аналізу цієї ситуації, ймовірно, є найбільш ефективним підходом (78). Відстеження контактів включає проведення систематичного скринінгу усіх контактів відомого пацієнта з ТБ для виявлення випадків захворювання на ТБ або ЛТБІ, зокрема проведення клінічного дослідження, тестування на ЛТБІ та, за можливості й необхідності, рентгенографії грудної клітки та мікробіологічного дослідження. Зазвичай спочатку перевіряють тісні контакти (тобто членів сім'ї), а вже потім – менш тісні контакти.

8.3. Лікування дітей та підлітків, які знаходилися у контакті з хворим на МРТБ

Під час прийняття рішення щодо лікування ЛТБІ рекомендовано враховувати індивідуалізовану оцінку ризику. Оскільки немовлята та діти молодшого віку (до 5 років) мають високий ризик прогресування від інфекції до захворювання, а ТШП та АВІ є менш надійними при застосуванні у цієї вікової групи, наявність підтвердженого недавнього контакту з інфекцією, наприклад, тісного побутового контакту вдома чи у яслах, може бути достатньою підставою для прийняття рішення щодо початку лікування ЛТБІ, хоча це не рекомендовано чинними настановами ВООЗ (47). При швидкому прогресуванні захворювання та пізньому початку лікування відзначають найвищі показники смертності, а безпеку лікарських засобів, що застосовують для лікування ЛТБІ, чітко встановлено. За можливості, слід проводити тестування на ЛТБІ, але негативний результат після недавнього контакту з ТБ може не виключати інфікування.

Для дітей молодшого віку з низьким ризиком впливу інфекції (наприклад, короткого контакту поза місцем проживання чи яслами) та для дітей віком старше 5 років рішення щодо початку лікування ЛТБІ має

базуватися на позитивному результаті ТШП або АВІ, якщо вони доступні, після виключення захворювання на ТБ (47). Якщо проведення цих тестів є неможливим, а вплив інфекції був значним, медичні працівники все ж можуть прийняти рішення щодо початку лікування ЛТБІ, виходячи з індивідуальної оцінки ризиків.

Наведені нижче рекомендації щодо лікування засновано на думці експертів і вони не обов'язково відображають рекомендації ВООЗ щодо лікування (47). Лікування туберкульозної інфекції, спричиненої організмами із множинною медикаментозною резистентністю, є складним завданням через обмеженість доказових даних. Хоча існує певна логіка щодо застосування ізоніазиду у високих дозах у випадках, коли резистентність до ізоніазиду спричинена мутацією області промотору *inhA*, дані на підтвердження цього є обмеженими. За деякими попередніми даними з Перу, хоч і з невеликою кількістю дітей молодшого віку, ізоніазид можна застосовувати при лікуванні інфекції, пов'язаної з МРТБ (79). Проте зростаюча кількість даних спостережень дозволяє припустити доцільність застосування препаратів другого ряду для лікування інфекції, пов'язаної з МРТБ, враховуючи дані останнього систематичного огляду та метааналізів, що свідчать про значне зниження ризику при застосуванні цих препаратів (80). На сьогодні три великі клінічні випробування щодо застосування левофлоксацину або деламаніду щодня протягом 6 міс у групі втручання знаходяться у стадії планування або тривають. Якщо клініцист приймає рішення щодо лікування латентної інфекції МРТБ у дитини або підлітка, він повинен використовувати або фторхінолон останнього покоління (тобто левофлоксацин або моксифлоксацин, крім випадків, коли відомо про резистентність до цих препаратів у джерела інфекції) окремо або у комбінації з іншим препаратом, до якого збережено чутливість у джерела захворювання. Враховуючи обмежені дані щодо безпеки застосування фторхінолонів у дітей, рекомендовано обережне застосування цих препаратів у даній популяції з проведенням періодичного моніторингу щодо виникнення побічних реакцій (81–83). Оптимальну тривалість лікування не визначено, але зазвичай призначають щоденну терапію протягом 6 міс. Незалежно від наявності мультирезистентності при лікуванні інфікованої дитини, слід проводити ретельне спостереження протягом двох років для виявлення ознак прогресування захворювання якомога раніше (47).

9. ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ МРТБ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

9.1. Встановлення діагнозу захворювання на МРТБ

МРТБ у дітей та підлітків може бути або бактеріологічно підтвердженим, або клінічно діагностованим (Вставка 2). Підтвердження діагнозу базується на поєднанні ознак захворювання на ТБ (включаючи симптоми, ознаки та рентгенологічне дослідження) та наявності *M. Tuberculosis*, резистентного до ізоніазиду та рифампіцину (виявленого методом фенотипування або генотипування) у результатах зразку, взятого у дитини.

У дітей можливе встановлення діагнозу МРТБ за клінічними ознаками, що свідчать про наявність захворювання на ТБ (включаючи симптоми, ознаки та рентгенологію), а також враховуючи:

- наявність тісного контакту з джерелом захворювання на МРТБ, що свідчить про ймовірність захворювання на МРТБ;
- наявність тісного контакту з джерелом захворювання на ТБ із факторами ризику виникнення медикаментозної резистентності (невдала попередня терапія, відмова від лікування, смертельний наслідок), що свідчить про можливість захворювання на МРТБ;
- невдача протитуберкульозної терапії першого ряду за умови належної прихильності до лікування, що свідчить про можливість захворювання на МРТБ.

Враховуючи, що більшість випадків захворювання на ТБ у дітей не підтверджено бактеріологічно, здебільшого лікування МРТБ потрібно буде розпочинати після клінічної діагностики.

Симптоми, ознаки та рентгенологія захворювання на МРТБ у дітей та підлітків ідентичні симптомам при чутливому до лікарських засобів ТБ. Легеневі захворювання у дітей старшого віку та підлітків частіше мають ознаки ТБ, подібні до таких у дорослих, що супроводжується хронічним кашлем з відхаркуванням мокротиння, втратою маси тіла та лихоманкою. Симптоми легневих захворювань у дітей молодшого віку зазвичай менш специфічні, і хоча також включають втрату маси тіла, кашель та лихоманку, можуть також супроводжуватися більш гострими симптомами, наявністю хрипів, неспецифічної млявості та поганим загальним самопочуттям. За результатами рентгенограми грудної клітки у дітей молодшого віку найчастіше виявляють внутрішньогрудну лімфаденопатію, але також можливою є наявність неспецифічних паренхіматозних змін. Коли діти стають дорослішими, в них частіше розвиваються рентгенологічні ознаки залежно від типу захворювання у дорослого, включаючи плевральний випіт, порожнини та розпад.

Також потрібно враховувати можливість виникнення позалегенового захворювання, оскільки ТБ може виникнути практично у будь-якій ділянці тіла. Виникнення міліарного ТБ і туберкульозного менінгіту частіше відзначають у дітей молодшого віку, ніж у дітей старшого віку та підлітків. Передвісниками туберкульозного менінгіту можуть бути втрата маси тіла,

загальна млявість та лихоманка, але часто із гострими проявами порушення свідомості, ознаками менінгіту або судомами. Ураження шийних лімфовузлів також частіше зустрічається у дітей молодшого віку, ніж у дітей старшого віку та підлітків. За умови наявності ресурсів, для діагностики захворювання на ТБ у дітей все частіше використовують ультрасонографію, магнітно-резонансне та комп'ютерне томографічне сканування.

9.2. Взяття зразків

Клініцисти повинні докладати максимальних зусиль для підтвердження діагнозу МРТБ у дітей та підлітків. Необхідно взяти принаймні два (але чим більше, тим краще) зразки для проведення клінічного дослідження. Якщо дитина або підліток відповідає критеріям наявності можливого або ймовірного МРТБ, слід провести взяття зразків та одночасно розпочати лікування, не очікуючи на результати мікробіологічного дослідження. При проведенні дослідження зразку за допомогою рекомендованих молекулярних тестів (XpertMTB/RIF) час очікування не повинен перевищувати один день. Діти віком від 5 років часто можуть відхаркувати мокротиння, а у дітей старшого віку та підлітків, які мають підозру на легеневий ТБ, слід брати принаймні дві проби мокротиння. Проте навіть у дітей старшого віку та підлітків використання гіпертонічного фізіологічного розчину для стимулювання кашлю пов'язане з підвищенням шансів отримання мікробіологічного підтвердження. У дітей молодшого віку з підозрою на легеневий ТБ слід проводити взяття респіраторних зразків за допомогою аспірації шлунку чи носоглотки або індукованого відбору мокротиння. У дітей та підлітків з підозрою на позалегенеєвий ТБ слід проводити взяття альтернативних зразків залежно від локалізації захворювання (спинномозкова рідина, біопсія аспірації лімфатичних вузлів, біопсія тканин тощо). В усіх дітей та підлітків при отриманні клінічних зразків слід вживати у повному обсязі необхідних заходів для боротьби з інфекцією.

Використання зразків калу для тестування XpertMTB/RIF може забезпечити не менш надійний і простий метод отримання бактеріологічної діагностики ТБ у дітей, хоча ВООЗ на сьогодні не рекомендовано застосування цього методу. Важливо, що негативний результат тестування зразків калу не виключає наявності захворювання. За результатами клінічних випробувань серед 166 випадків легеневого ТБ та наявності побутових безсимптомних контактів з джерелом ТБ у дітей, при дослідженні зразків калу у 95% (у 22 з 23 осіб) було отримано позитивні результати щодо наявності ТБ (51). У ході іншого дослідження, в якому використовували спрощений метод двоетапної обробки зразків калу, відзначено досягнення однаково високих показників відповідності між результатами тестування зразків калу та респіраторних проб за допомогою XpertMTB/RIF (52).

Взяті зразки повинні бути протестовані у лабораторії за допомогою культурального дослідження та проведення молекулярних тестів. Культуральне дослідження залишається «золотим стандартом» і забезпечує отримання більш точних результатів, ніж нове молекулярне тестування.

Проте при застосуванні молекулярних тестів можливим є отримання результатів протягом годин, а не тижнів, і тому їх слід використовувати для тестування усіх зразків у дітей при проведенні початкової діагностики. Усі тестування слід проводити у лабораторіях із контролем якості. Проте отримання негативного бактеріологічного результату не виключає наявності у дитини ані легеневого, ані позалегового МРТБ. За умови вагомої клінічної підозри на основі анамнезу, симптомів, результатів рентгенології та профілю резистентності штаму ідентифікованого джерела захворювання слід розпочинати лікування МРТБ у дитини.

9.3. Роль молекулярного тестування у виявленні медикаментозної резистентності

При проведенні молекулярного тестування виявляють генетичні мутації, які надійно прогнозують медикаментозну резистентність і можуть бути використані для початку цільового лікування без тривалого періоду очікування, необхідного для проведення культурального дослідження (84). Застосування таких тестів рекомендовано ВООЗ та надає значні переваги у збільшенні масштабів програмного лікування та відстеженні випадків МРТБ (85). Тестування із використанням олігонуклеотидних зондів були першими молекулярними тестами, широко впровадженими у діагностиці ТБ та МРТБ (86, 87). GenoTypeMTBDR*plus* забезпечує швидке прогнозування резистентності шляхом визначення наявності гену *rpoB*, що свідчить про резистентність до рифампіцину, а також гену *katG* та промотору *inhA*, що відповідають за резистентність до ізоніазиду (88). Ще один загально рекомендований ВООЗ тест із застосуванням олігонуклеотидних зондів – це GenoTypeMTBDR*sl*, що спрямований на виявлення генів, відповідальних за резистентність до лікарських засобів другого ряду.

За даними систематичного огляду та метааналізу, було проведено оцінювання діагностичних можливостей цих тестів та виявлено високі показники загальної чутливості й специфічності щодо рифампіцину і варіативну результативність щодо ізоніазиду (89). У численних дослідженнях вивчали діагностичну точність цих тестів з використанням олігонуклеотидних зондів для конкретних препаратів, при цьому було відзначено високі показники чутливості та специфічності щодо виявлення резистентності до фторхінолонів (90, 91), загальний рівень чутливості у 81% та специфічності у 100% щодо генотипової діагностики МРТБ, загальний рівень чутливості у 50% та специфічності у 97,6% для діагностики ТБ-ШМР (92). За допомогою XpertMTB/RIF – напівавтоматизованого тесту на основі ПЛР для проведення у режимі реального часу («тест, що проводиться за місцем проживання») – можливим є підтвердження діагнозу ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину за зразками мокротиння протягом двох годин. Порівняно з культуральним дослідженням, XpertMTB/RIF має рівень чутливості у 100% та специфічності у 98,3% щодо виявлення ТБ та визначення резистентності до рифампіцину в умовах низького рівня захворюваності (93). За даними систематичного огляду, спеціально

проведеного для визначення ефективності GeneXpert у діагностиці легеневого ТБ у дітей, було виявлено загальний рівень чутливості у 62% та специфічності у 98% порівняно з культуральним дослідженням, де чутливість тесту XpertMTB/RIF була на 36–44% вищою, ніж при проведенні мікроскопії мокротиння (94).

За рекомендацію ВООЗ XpertMTB/RIF набув широкого впровадження, а успішність його застосування призвела до розробки аналізу XpertMTB/RIF Ultra наступного покоління. В ньому посилено додаткові молекулярні цілі, підвищено чутливість до меншої кількості бацил, а його проведення потребує меншого часу, що забезпечує скорочення інтервалу між встановленням первинного діагнозу та початком терапії. За даними порівняння точності діагностики тестів XpertMTB/RIF Ultra та класичного XpertMTB/RIF, при застосуванні XpertMTB/RIF Ultra відзначено вищий рівень чутливості в умовах низької поширеності захворювання, подібної до такої у Європейському регіоні ВООЗ, та при використанні у людей, які живуть з ВІЛ та мають туберкульозний менінгіт (95). Проте ці дані ще не підтверджено у дітей в умовах високого рівня захворюваності. Однією з особливостей нового тесту XpertMTB/RIF Ultra є інтерпретація результатів дослідження. Слід зазначити, що результат у дитини, в якій проводили дослідження за наявності симптомів ТБ або результатів рентгенографії грудної клітки поза межами норми, навряд чи буде хибнопозитивним. Враховуючи час на проведення повторного тестування та відтермінування встановлення діагнозу, запропоновано вважати його позитивним, якщо немає вагомих причин підозрювати інше.

Враховуючи систему показників та цілей для вдосконалення лабораторних досліджень у рамках Стратегії боротьби з ТБ, очікується, що у 2020 р. XpertMTB/RIF буде первинним діагностичним тестом в усіх людей, які живуть з ВІЛ та мають клінічні ознаки ТБ, в усіх дітей з ознаками ТБ, в усіх пацієнтів, що зазнають ризику захворювання на МРТБ, у 80% ВІЛ-негативних дорослих з симптомами ТБ, що раніше не отримували лікування, а також набуде загального застосування для визначення чутливості до лікарських засобів при виявленні нових випадків ТБ (96). В останній «Настанові ВООЗ для національних програм боротьби з туберкульозом щодо лікування туберкульозу у дітей» наведено рекомендації щодо застосування XpertMTB/RIF у клінічній практиці (21). Таким чином, застосування XpertMTB/RIF має певні переваги перед використанням мікроскопії мазку і, враховуючи швидке отримання результатів, що скорочує проміжок часу очікування між встановленням первинного діагнозу та початком терапії, також надає можливість отримання результатів набагато раніше, ніж при проведенні культурального дослідження, особливо в умовах загального обмеження або відсутності доступу до культурального дослідження. За даними проведених на сьогодні досліджень серед дітей, чутливість XpertMTB/RIF виявилася нижчою за культуральне дослідження, тому, за умови доступності культурального дослідження, доцільно розділити зразки та провести як XpertMTB/RIF, так і культуральне дослідження.

9.4. Роль секвенування ДНК для виявлення МРТБ у дітей та підлітків

Розширення масштабів використання молекулярних способів діагностики МРТБ та визначення профілю резистентності джерела захворювання дає можливість для призначення більш цільового та індивідуалізованого режиму лікування (97). Поява СНП для отримання повногеномного секвенування (ПГС) інфікуючого штаму є економічно ефективним методом, що дозволив розширити розуміння мутацій, пов'язаних з резистентністю (85). ПГС дозволяє виявити ознаки всіх відомих генів, відповідних за резистентність, а відсутність пов'язаних з резистентністю генів, зі свого боку, є надійним біомаркером чутливості до лікарських засобів (98–100). За даними нещодавно проведеного дослідження щодо порівняння методів генотипування і фенотипування понад 10 000 мікобактеріальних геномів, ПГС надає можливості надійного прогнозування чутливості до препаратів першого ряду (101). Як наслідок, Великобританія була першою країною Європейського регіону ВООЗ, яка запровадила поточне ПГС при діагностиці ТБ та прогнозуванні резистентності (102). Впровадження цього методу допоможе реєструвати ці мутації стійкої резистентності, пов'язаної з фенотиповою резистентністю та результатами лікування. ВООЗ та Фондом інноваційної діагностики спільно було розроблено рекомендації щодо використання СНП для діагностики та прогнозування мутацій, що спричинюють резистентність (103). СНП є більш ефективним за інші методи діагностики та виявлення резистентності, надаючи швидко та детальну інформацію про послідовності для всього геному. Цей метод також може бути використаний для цільового секвенування відібраних генів, відповідних за резистентність, або для виявлення в одного пацієнта як чутливих, так і резистентних бактеріальних штамів (тобто гетерорезистентності). На сьогодні впровадження та інтеграція СНП до методів поточної діагностики все ще обмежена, оскільки потребує проведення складних біоінформаційних аналізів.

Однією з перешкод щодо впровадження цього методу є те, що проведення прямого секвенування зразків мокротиння пацієнтів залишається складним (104). Проте підвищується кількість звітів, в яких наведено шляхи подолання цієї проблеми. Використовуючи цільове збагачення ДНК, було отримано профілі чутливості до антибіотиків протягом п'яти днів з моменту отримання зразку порівняно з 29-денною тривалістю дослідження при використанні рідкої культури та 36-денною – твердої культури (105). За даними ще одного звіту, швидке прогнозування молекулярної резистентності є можливим за допомогою СНП (106). За даними аналізу 328 позитивних на культуру ізолятів ТБ, ПГС дозволило генерувати результати ТМЧ протягом 72 годин після отримання зразку порівняно з 28-денною тривалістю дослідження при використанні рідкої культури. Хоча цей метод потребує подальшого вдосконалення та спрощення, потенціал застосування СНП у діагностиці та прогнозуванні резистентності у дітей та підлітків є перспективним.

Вставка 2. Основні елементи діагностики та лікування туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ

З появою нових доказових даних слід проводити регулярне оновлення наведених нижче пропозицій та інших рекомендацій даного документу.

Діагностика туберкульозної інфекції

- Проведення розслідування контактів.
- Використання АВІ або ТШП, за умови доступності, відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ.
- Призначення лікування із застосуванням рекомендованих ВООЗ схем.
- Створення реєстру для моніторингу осіб, які отримують лікування ЛС-ТБ.

Лікування туберкульозної інфекції

- Виключення захворювання на ТБ.
- Лікування ЛТБІ.
- Забезпечення моніторингу та оцінювання: створення реєстрів ЛТБІ, описання каскаду туберкульозного інфікування, включаючи показники завершення лікування.

Діагностика захворювання на ТБ

- Підвищення рівня обізнаності дитячих та сімейних лікарів щодо ознак ТБ у дітей та підлітків.
- Докладання максимальних зусиль для бактеріологічного підтвердження ТБ (взяття шлункового або носоглоткового аспірату, проведення бронхоскопії, взяття матеріалу при позалегенових ураженнях, взяття прямого мазку, проведення культурального дослідження, ПГС, Xpert).
- Проведення рентгенологічного дослідження (рентген грудної клітки), за можливості.
- Якщо діагноз не підтверджено, дитину слід лікувати на підставі клінічних ознак та/або результатів рентгенологічного дослідження, враховуючи схему ПГС у джерела захворювання.

Лікування захворювання на ТБ

- Впровадження оновлених настанов, дотримання рекомендованих схем лікування та дозувань (враховуючи останні зміни).
- Використання дозувань та форм випуску препаратів, придатних та спеціально розроблених для дітей, за можливості (ідеальна форма випуску – дисперговані таблетки).

9.5. Лікування захворювання на МРТБ

Протягом останніх п'яти років до рекомендованих схем лікування МРТБ у дітей було внесено кардинальні зміни (Вставка 3). При розробці схеми лікування МРТБ у дитини або підлітка слід враховувати результати ПГС щодо наявності ізоляту у дитини/підлітка або, за умови проведення

клінічної діагностики, схему резистентності джерела захворювання (57). Для оцінювання ефективності лікарських засобів слід враховувати як історію лікування дитини, так і джерела захворювання, якщо ПГС недоступне або його результати недостовірні. Якщо відомо про наявність певної локальної резистентності, її також слід враховувати при розробці схеми лікування. У 2019 р. ВООЗ було проведено повторне оцінювання ефективності наявних протитуберкульозних препаратів (таблиця 9.1) та визначено рекомендації щодо побудови схем лікування МРТБ (26). ВООЗ також рекомендує уникати застосування ін'єкційних препаратів, призначаючи їх лише за умови відсутності інших варіантів лікування (107). Якщо постає необхідність у застосовуванні ін'єкційного препарату, амікацин є кращим варіантом, оскільки ВООЗ більше не рекомендує призначення канаміцину та капреоміцину; при застосовуванні ін'єкційних препаратів обов'язково слід проводити моніторинг щодо зниження слуху. До схеми лікування слід включити усі три препарати групи А (вважають вискоелективними, їх застосування наполегливо рекомендовано, за винятком протипоказань) та принаймні один препарат групи В (застосування умовно рекомендовано як препаратів другого вибору), тобто почати лікування щонайменше з чотирьох ефективних протитуберкульозних препаратів. Якщо використовують лише один або два препарати групи А, до схеми слід додати обидва препарати групи В. Якщо схему лікування неможливо побудувати лише з використанням препаратів груп А і В, додають препарати групи С. Відсутні дані щодо застосування бедаквіліну у дітей віком до 6 років та деламаніду у дітей віком до 3 років (26).

Таблиця 9.1. Групи лікарських засобів, рекомендованих до застосування у схемах лікування МРТБ

Групи та кроки	Лікарський засіб	
Група А Використання у схемі лікування всіх трьох препаратів	Левофлоксацин або моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквілін	Bdq
	Лінезолід	Lzd
Група В Додавання одного або двох препаратів	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин або терізидон	Cs Trd
Група С Додавання препаратів для завершення схеми або у випадку неможливості застосування препаратів груп А та В	Етамбутол	E
	Деламанід	Dlm
	Піразинамід	Z
	Іміпенем-циластатин або меропенем	Imp-Cln Mpn
	Амікацин (або стрептоміцин)	Am (S)
	Етіонамід або Протіонамід	Et Pt
	Парааміносаліцилова кислота	PAS

Хоча рекомендована ВООЗ тривалість лікування становить 18–20 міс, ВООЗ припускає, що у дітей віком молодше 15 років з менш важкою формою захворювання тривалість лікування може бути зменшено до 9 міс. Незважаючи на те, що деламанід та бедаквілін часто рекомендують лише протягом шести місяців, враховуючи, що у початкових випробуваннях було застосовано саме таку тривалість лікування, відсутні жодні доказові дані, що призначення більшої тривалості лікування є шкідливим, проте у багатьох випадках пацієнти потребують тривалішого терміну лікування.

Вставка 3. Ключові елементи, які слід врахувати при лікуванні МРТБ/ТБ-ШМР у дітей

У довіднику Проекту «Sentinel» «Лікування мультирезистентного туберкульозу у дітей» наведено додаткові корисні практичні рекомендації щодо лікування МРТБ/ТБ-ШМР у дітей та підлітків (28).

Лікування захворювання на МРТБ

- Призначення пероральної схеми у більшості пацієнтів, до якої включено всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, тобто початкова схема лікування повинна складатися з чотирьох ймовірно ефективних препаратів. Якщо призначено лише один або два препарати групи А, до схеми лікування слід додати обидва препарати групи В. Якщо ефективну схему лікування (чотири ймовірно ефективні препарати) неможливо розробити лише із застосуванням препаратів групи А та В, слід додати препарати групи С.
- Пріоритетним є застосування препаратів груп А та В, а також деламаніду у дітей віком старше 3 років.
- Рекомендовано дотримання командного підходу при лікуванні складних випадків у дітей та підлітків, користуючись порадами досвідчених колег (Протитуберкульозний консиліум або ptbnet).
- Ретельне спостереження за відповіддю на лікування та виникненням побічних реакцій.
- Дотримання останніх рекомендацій ВООЗ щодо ведення педіатричних пацієнтів з коінфекцією МРТБ/ВІЛ (108).

На підсумок, за наявності підозри щодо інфекції МРТБ слід зосередити увагу на проведенні культурального дослідження або молекулярних тестів на додаток до клінічного анамнезу особи, що є підтвердженням або підозрюваним джерелом МРТБ, відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ. Проте для встановлення діагнозу важливішими є історія впливу та наявні симптоми захворювання, а імунологічні тести (АВІ або ТШП) можуть бути корисними за умови отримання позитивного результату. Лікування латентного інфікування МРТБ у дітей та підлітків повинно базуватися на найкращих наявних наукових даних, і, ймовірно, передбачає застосування фторхінолону нового покоління окремо або у поєднанні з іншим лікарським

засобом, до якого є чутливим штам інфекції джерела захворювання. МРТБ у дітей та підлітків може бути або бактеріологічно підтвердженим, або клінічно діагностованим. При розробці схеми лікування МРТБ у цій групі слід враховувати результати ПГС щодо наявності ізоляту у дитини/підлітка або, якщо діагноз встановлено за клінічними ознаками, тип резистентності в особи, що є джерелом захворювання. Лікування має базуватися на оновлених настановах та рекомендованих схемах і дозуванні. Необхідно продовжувати використання всіх пероральних (безін'єкційних) схем лікування, заснованих на рекомендованих ВООЗ протитуберкульозних препаратах, перереєстрованих у 2019 р.

10. ІНТЕГРАЦІЯ ПОСЛУГ З ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДО ЗАКЛАДІВ З НАДАННЯ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Діти з ТБ часто залишаються не охопленими послугами служб боротьби з ТБ, оскільки захворювання в них зазвичай має неспецифічні прояви загальних симптомів. У багатьох випадках спостерігається недостатня обізнаність щодо специфіки ТБ у дітей серед медичних працівників, які надають медичні послуги дітям у педіатричних медичних закладах, що зазвичай призводить до неправильного встановлення діагнозу та затримки початку лікування. Інтеграція програм боротьби з ТБ до інших послуг охорони здоров'я дітей, особливо до закладів охорони здоров'я матері та дитини, є важливою стратегією для покращення профілактики, діагностики та лікування ТБ у дітей в ендемічних умовах (43, 44). Необхідною є інтеграція на глобальному рівні завдяки посиленню міжгалузевої співпраці між установами Організації Об'єднаних Націй (34). На національному рівні програми боротьби з ТБ мають тісно співпрацювати з іншими організаціями, які надають послуги охорони здоров'я дітям. Орієнтовані на сім'ю та громаду моделі, а також вже впроваджені стратегії догляду, зокрема інтегроване лікування випадків у громаді або інтегроване лікування дитячих захворювань, можуть бути модифіковані та використані для підвищення рівня обізнаності щодо ТБ (109).

У 2016 р. в Нью-Йорку було проведено нараду Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) щодо інтеграції заходів боротьби з ТБ у дітей, що стало важливим кроком у напрямку подолання захворюваності на ТБ у складі впровадження загальних заходів щодо попередження дитячої смертності. Метою цієї наради було налагодження співпраці між представниками традиційних програм боротьби з ТБ та сучасних програм боротьби з ТБ у дітей, які раніше не було активно впроваджено (110). Серед ключових заходів, запропонованих цією нарадою, було приділення пильнішої уваги проблемі дитячого ТБ у складі загальних заходів щодо попередження дитячої смертності, а також узгодження термінів та визначень для сприяння інтеграції і спільному вирішенню проблеми.

Діти, що живуть у регіонах із значним поширенням ТБ, часто стикаються з численними проблемами у сфері охорони здоров'я, зокрема за наявності коінфекції ВІЛ та інших захворювань, недоїдання та діареї. Рівень доступу до медичної допомоги та якість надання цих послуг також мають певну специфіку (111). Програми сфери охорони здоров'я, спрямовані на подолання певного захворювання, наприклад, служби боротьби з ТБ, не вирішують багатьох інших проблем, з якими стикаються діти, що мають туберкульозну інфекцію або захворювання. Інтеграція програм боротьби з ТБ до інших служб охорони здоров'я дітей, зокрема до закладів антенатальної допомоги, закладів лікування ВІЛ, дитячих лікарень, кабінетів щеплення або перинатальних центрів, допоможе збільшити кількість виявлення випадків

ТБ (112). Раннє виявлення та лікування супутніх захворювань, зокрема коінфекції ВІЛ або недоїдання, потенційно можуть покращити результати лікування захворювання на ТБ (112). Крім того, інтеграція медичних послуг розширить можливості профілактики всіх цих захворювань.

Наприклад, ВІЛ є найвагомим незалежним фактором ризику прогресування туберкульозної інфекції до захворювання на ТБ, а ТБ є основною причиною смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів (113). Зростаюча кількість доказових даних свідчить на користь впровадження інтегрованого підходу при лікуванні хворих на ТБ та ВІЛ, проте це стосується й інших служб охорони здоров'я дітей (114). Послуги лікування цих захворювань традиційно надаються окремими програмами з профілактики та догляду. При інтеграції цих послуг медичні працівники надаватимуть послуги з профілактики та догляду як щодо основного захворювання, так і відстежуватимуть загальні фактори ризику. Проте це є складним завданням, і не існує конкретного підходу щодо оптимального впровадження таких послуг. Запропоновані раніше методи впровадження залежали від функціональної інтеграції на рівні політики та бюджету, клінічної інтеграції на рівні первинної медико-санітарної допомоги та організаційної інтеграції ресурсів та процесів (115). Існує багато прогалин між визначенням політики інтеграції боротьби з ТБ/ВІЛ та її впровадженням до спеціалізованих закладів первинної медико-санітарної допомоги. В одному клінічному випробуванні, що зараз триває, досліджують можливості інтегрованих програм боротьби з ТБ/ВІЛ у сільських закладах первинної медико-санітарної допомоги щодо зниження показників смертності внаслідок обох захворювань (116). Очікується, що результати подібних випробувань нададуть додаткову інформацію щодо шляхів вирішення поточних недоліків впровадження поєднаних програм боротьби з ТБ/ВІЛ.

Інтеграція послуг профілактики та догляду щодо ТБ до інших послуг охорони здоров'я дітей є важливою в усіх регіонах світу. Проте деякі аспекти інтеграції програм боротьби з ТБ можуть бути більш актуальними у певних регіонах. Для Європейського регіону ВООЗ інтеграція програм боротьби з ТБ до загальних закладів охорони здоров'я дітей повинна мати найвищий пріоритет. Нинішній перехід від вертикальних моделей охорони здоров'я до більш узгоджених моделей з посиленою первинною медико-санітарною допомогою надає можливість вирішити проблеми інтеграції послуг боротьби з ТБ (117). Усі зацікавлені сторони сфери охорони здоров'я дітей повинні бути поінформовані щодо специфіки ТБ у дітей, а отримання консультацій вузьких спеціалістів та відшкодування фінансових витрат між різними службами повинно бути спрощено. Також можна розглянути надання особливої винагороди для медичних працівників, що працюють над раннім виявленням інфекційних захворювань (включаючи ТБ).

Для отримання оптимальних результатів лікування у дітей необхідним є не лише призначення надійних схем лікування, але й задоволення інших економічних, соціальних та психологічних потреб дитини та її родини (118).

Наявність МРТБ у дитини зазвичай свідчить про захворювання інших членів сім'ї, тому слід використовувати сімейно-орієнтований підхід до догляду. Крім того, надання постійної підтримки є надзвичайно важливим при лікуванні МРТБ. Педіатричних пацієнтів часто об'єднують у великі групи, проте підходи до надання особистої постійної підтримки сильно відрізняються залежно від віку дитини. За можливості, дітей слід швидко повертати до звичного середовища та видів діяльності, а поки вони фізично почуваються добре, їх не слід ізолювати через побоювання щодо інфікування чи передачі захворювання.

Крім того, важливо дотримуватись принципів справедливості, прав людини та етики при впровадженні заходів боротьби із захворюванням на МРТБ у дітей та підлітків (119). Діти є частиною сім'ї та залежать від батьків чи опікунів, що забезпечують їм фізичну та емоційну допомогу й підтримку. Тому заходи з лікування дітей, хворих на ТБ, слід планувати разом із сім'єю, поважаючи культурне походження та враховуючи сильні сторони і потреби. Батьків слід заохочувати та підтримувати, щоб під час надання медичної допомоги вони залишалися зі своєю дитиною, супроводжували та підтримували її під час процедур. Батьки також повинні бути поінформовані та отримувати підтримку, необхідну протягом лікування дитини чи підлітка (120). Інформована згода стосується процесу партнерського залучення батьків до надання медичних послуг із отриманням ними достатньої та вичерпної інформації для прийняття рішення щодо своїх дітей. Це основне право і важливий засіб підтримання самостійності пацієнта. Це динамічний процес, який необхідно постійно контролювати і поновлювати протягом усього часу надання догляду.

Крім скринінгу, діагностики та лікування, діти та їхні батьки потребують консультацій та отримання соціальної підтримки, зокрема пояснення медичних аспектів, психологічної та матеріальної допомоги. До групи з особливими потребами відносять дітей-сиріт, безпритульних дітей, дітей мігрантів та домогосподарств, які очолюють самі діти; вони є особливо вразливими, що необхідно враховувати при прийнятті рішень щодо їх догляду (119).

11. ВАКЦИНАЦІЯ

Той факт, що ефективна вакцинація була б одним з найбільш економічно ефективних заходів боротьби з ТБ, залишається безперечним (121, 122). Щеплення БЦЖ при народженні немовлят, що належать до групи ризику або перебувають в умовах підвищеного рівня захворюваності, є одним з ключових компонентів стратегії ВООЗ щодо боротьби з ТБ та захищає від більш важких форм ТБ (123). Декілька субштамів вакцини БЦЖ є загально доступними в усьому світі. Хоча вони є безпечними, після введення декількох мільярдів доз ефективність залишається дискусійною (124). У Європейському регіоні ВООЗ найбільш поширеним субштамом вакцини БЦЖ є «БЦЖ-Данія», що виробляється у Державному інституті сироватки крові в Копенгагені (Данія) (125), тоді як у країнах Східної Європи з високим рівнем захворюваності та колишніх радянських державах переважно використовують «БЦЖ-Москва» (122).

Незважаючи на повідомлення про вищі показники реактогенності деяких субштамів БЦЖ (126–128), за даними недавно проведеного систематичного огляду було зроблено висновок, що зміна субштамів не є причиною відмінностей у захисті (60). Створюється враження, що загалом у світі рівень захисту, наданий БЦЖ, відрізняється між показниками досліджень та проаналізованих груп населення; за даними систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень щодо БЦЖ, відсутність попереднього впливу *M. Tuberculosis* або екологічних мікобактерій пов'язана з посиленням рівня захисту (60). Серед вакцинованих новонароджених захист від легеневого ТБ становив 59%, а серед дітей із щепленням БЦЖ – сягав показників у 74%.

Ще в одному дослідженні було проведено систематичний перегляд та проаналізовано наявні дані щодо термінів захисту, які надає щеплення БЦЖ (129). За даними 11 досліджень, ефективність становила від 44 до 99% із зазначенням тривалості захисту до 10 років, тоді як, за даними іншого дослідження, взагалі не відзначено захисту. Дослідники підтвердили, що захист змінюється у різних групах населення у такому обсязі, який не можна віднести лише до випадковості. Останнім часом було відзначено, що показники кількості Т-лімфоцитів у дітей, вакцинованих БЦЖ, свідчать про поступове зниження рівня загального імунітету, який можна підтримати проведенням повторного щеплення (130). Проте ВООЗ не рекомендує ревакцинацію БЦЖ (61).

Визначення рівня захищеності від інфекції шляхом проведення АВІ, а не профілактики захворювання, є альтернативним підходом до визначення ефективності вакцини. За даними аналізу 14 досліджень, проведеного Roy та співавторами (2014), відзначено ефективність у 18% щодо запобігання інфекції у вакцинованих БЦЖ дітей порівняно з невакцинованою контрольною групою (131).

Відомо також, що БЦЖ надає захист не тільки від ТБ, але й від ряду інших збудників та захворювань, не пов'язаних з ТБ, що визначають як «неспецифічний ефект». Несподіваним, але можливим ефектом вакцинації БЦЖ може бути надання захисту від прокази та важкої форми виразки Бурулі, спричинених *Mycobacterium leprae* та *Mycobacterium ulcerans* відповідно (132, 133). Проте також відзначено, що БЦЖ сприяє зниженню рівня загальної смертності у немовлят (134). Наявність вродженого імунітету вважається головним механізмом, що стоїть за цілеспрямованим захисним ефектом БЦЖ (135). Рекомендовану ВООЗ стратегію вакцинації БЦЖ узагальнено у Вставці 4.

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень щодо визначення механізмів дії БЦЖ, все ще існує необхідність у розробленні нових протитуберкульозних вакцин, оскільки наявні на сьогодні вакцини БЦЖ забезпечують лише частковий захист, а проведення ревакцинації БЦЖ не рекомендовано, попри позитивні результати II фази нещодавнього випробування (136). Протягом останніх двох десятиліть відзначено значний прогрес у розробці нових вакцин проти ТБ. З портфелю вакцин на стадії розробки, який практично був порожнім до 2000 р., 13 варіантів протитуберкульозної вакцини зараз знаходяться на стадії проведення клінічних випробувань, а ще десятки – на етапі доклінічного розроблення (137). Процес офіційного затвердження вакцини може зайняти до двох десятиліть з моменту винайдення. Залучення великої кількості учасників для проведення випробувань щодо ефективності потребуватиме величезних фінансових інвестицій, необхідних для вдосконаленого клінічного тестування нових протитуберкульозних вакцин. Значна тривалість та вартість клінічних випробувань обумовлює важливість проведення прогнозування наявності імунітету після вакцинації та визначення найбільш перспективних вакцин ще на початку стадії доклінічних досліджень або клінічних випробувань. Враховуючи цілі ВООЗ щодо боротьби з ТБ, які мають бути досягнуті до 2035 р., важливим є впровадження нових вакцин до 2025 р.

Вставка 4. Позиція ВООЗ щодо вакцинації БЦЖ (61)

В усіх країнах з високим рівнем захворюваності на ТБ одноразове введення дози БЦЖ рекомендовано призначати всім здоровим новонародженим при народженні або за першої можливості після цього. У країнах з низьким рівнем захворюваності рекомендовано проведення селективної вакцинації:

- новонародженим у батьків із захворюванням на ТБ або наявністю інфекції в анамнезі;
- новонародженим у сім'ях, що мають контакти із країнами з високим рівнем захворюваності на ТБ та/або проказу;
- новонародженим у будь-яких інших локально визначених групах ризику щодо захворюваності на ТБ та/або проказу.

ВООЗ рекомендовано проведення вакцинації в окремих популяціях із зазначенням певних протипоказань.

- Щеплення БЦЖ не рекомендовано проводити під час вагітності.
- Щеплення БЦЖ протипоказано у людей з пригніченим імунітетом.
- У дітей з ВІЛ, що мають стабільні клінічні та імунологічні показники, слід проводити вакцинацію БЦЖ.
- У новонароджених в матерів з невідомим ВІЛ-статусом слід проводити щеплення, оскільки переваги вакцинації БЦЖ перевищують ризики.
- У новонароджених з невідомим ВІЛ-статусом, що народжені ВІЛ-інфікованими жінками, слід проводити вакцинацію, якщо вони не мають клінічних ознак наявності ВІЛ-інфекції незалежно від того, чи отримувала мати АРТ.

Проведення вакцинації БЦЖ у старшій віковій групі рекомендовано:

- у невакцинованих дітей старшого віку, підлітків та дорослих з негативним результатом тестування на ТШП та АВІ в умовах високого рівня захворюваності на ТБ та/або проказу;
- у невакцинованих дітей старшого віку, підлітків та дорослих з негативним результатом тестування на ТШП та АВІ у країнах, що переходять від низького до високого рівня захворюваності на ТБ/проказу;
- у невакцинованих людей з негативним результатом тестування на ТШП та АВІ, що зазнають професійного ризику інфікування ТБ у районах з низьким та високим рівнем захворюваності (наприклад, медичні працівники, лабораторні працівники, студенти-медики, працівники в'язниць та інші особи з професійним ризиком інфікування ТБ).

Проведення ревакцинації не рекомендовано, але тривають клінічні випробування щодо оцінювання її впливу.

12. ВИСНОВКИ ТА БАЧЕННЯ

Дану регіональну настанову створено для інформування всіх зацікавлених сторін, що беруть участь у проведенні заходів з профілактики та догляду ТБ у дітей та підлітків. Зараз доступною є велика кількість рекомендацій, що стануть у пригоді клініцистам при лікуванні дітей та підлітків, інфікованих ЛС-ТБ або хворих на ЛС-ТБ. Сюди входять довідники з практичною доступною інформацією. Як настанова, заснована на доказових даних, ця публікація потребує проведення регулярного оновлення відповідно до найновіших доказових даних та досвіду. Вирішення проблеми чутливого до лікарських засобів ТБ і ЛС-ТБ у дітей та підлітків повинно бути першочерговим завданням у відповіді регіону щодо цієї великої загрози для здоров'я населення. Подолання ТБ, встановлене як Цілями сталого розвитку, так і Стратегією боротьби з ТБ, буде можливим лише за допомогою впровадження спеціальних стратегій, спрямованих на молодих людей. Проведення подальших досліджень щодо нових лікарських засобів та рандомізованих клінічних випробувань дозволить визначити найбільш ефективні схеми лікування. Рекомендовані схеми лікування МРТБ без застосування ін'єкційних препаратів є першим кроком до більш терпимого та прийняттого лікування. Вдосконалена вакцина буде найефективнішим засобом допомоги щодо попередження подальшого інфікування та захворювання серед дітей та підлітків. Проте широке впровадження безпечної, але лише частково ефективної, вакцинації БЦЖ залишається важливим для зменшення поширеності захворювання у дітей молодшого віку. Нарешті, подальша інтеграція послуг з профілактики та догляду при ТБ у молоді до послуг первинної медико-санітарної допомоги та інших заходів при інфекційних захворюваннях сприятиме підвищенню рівня обізнаності щодо взаємопов'язаності усіх сфер дитячого здоров'я, зокрема інфекційних захворювань. Впровадження інтегрованих медичних послуг значно допоможе національним програмам щодо боротьби з ТБ у вирішенні основних наявних на сьогодні проблем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Tuberculosis Report. Geneva, World Health Organization. 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>, accessed 23 July 2019).
2. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J*, 2018, 51(2) (doi:10.1183/13993003.02352-2017).
3. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*, 2014, 383(9928): 1572–1579 (doi:10.1016/S0140-6736(14)60195-1).
4. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22(5): 3–6 (doi:10.5588/ijtld.17.0357).
5. Soeters M, de Vries AM, Kimpen JLL, Donald PR, Schaaf HS. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape – the influence of HIV infection and drug resistance. *S Afr Med J*, 2005, 95(8): 602–606 (<http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/1787/0>, accessed 23 July 2019).
6. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(8): 498–510 (doi:10.1016/S1473-3099(08)70182-8).
7. Gröschel MI, van den Boom M, Migliori GB, Dara M. Prioritising children and adolescents in the tuberculosis response of the WHO European Region. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(151): 180106 (doi:10.1183/16000617.0106-2018).
8. Marais BJ, Schaaf HS, Graham SM. Child health and tuberculosis. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 254–256 (doi:10.1016/S2213-2600(14)70009-8).
9. Graham SM, Grzemska M, Brands A, Nguyen H, Amini J, Triasih R et al. Regional initiatives to address the challenges of tuberculosis in children: perspectives from the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis*, 2015, 32: 166–169 (doi:10.1016/j.ijid.2014.12.013).
10. Roadmap to Implement the Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020. Geneva, World Health Organization. 2016 (http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0020/318233/50148-WHO-TB-Plan_May17_web.pdf?ua=1, accessed 23 July 2019).
11. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchuk E, Astrauko A, van Gemert W et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J*, 2012, 39: 1425–1431 (doi:10.1183/09031936.00145411).
12. 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, 12: 449–456 (doi:10.1016/S1473-3099(12)70033-6).
13. Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*, 2018, 15: e1002591 (doi:10.1371/journal.pmed.1002591).
14. Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in the WHO European Region 2011–2015. WHO Regional Committee for Europe, 61st Session. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2011 (http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0007/147832/wd15E_TB_ActionPlan_111388.pdf, accessed 2 August 2019).

15. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2016–2020. WHO Regional Committee for Europe 65th Session. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2015 (<http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/pastsessions/65th-session/documentation/working-documents/eurrc6517-rev.1-tuberculosis-actionplan-for-the-who-european-region-20162020>, accessed 2 August 2019).
16. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Geneva, World Health Organization. 2015 (https://www.who.int/tb/publications/elimination_framework/en/, accessed 21 January 2019).
17. The Paradigm Shift 2016–2020. Global Plan to End TB. Geneva, Stop TB Partnership. 2015 (http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanToEndTB_TheParadigmShift_2016-2020_StopTBPartnership.pdf, accessed 2 August 2019).
18. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019–2017 data. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2019 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-18_Mar_2019.pdf, accessed 2 August 2019).
19. Progressing towards TB elimination. Stockholm, European Centre for Disease Control. 2010 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101111_SPR_Progressing_towards_TB_elimination.pdf, accessed 23 July 2019).
20. Political Declaration of the High-level Meeting of the UN General Assembly on the Fight against Tuberculosis. New York, United Nations General Assembly. 2018 (<https://www.who.int/tb/unhlmonTBDeclaration.pdf>, accessed 2 August 2019).
21. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization; 2014 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed 2 August 2019).
22. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva, World Health Organization. 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf;jsessionid=0091B4E33B1B78748FB9B655AA54CE74?sequence=1, accessed 23 July 2019).
23. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D’Ambrosio L, de Vries G, Diel R et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*, 2015, 45: 928–952 (doi:10.1183/09031936.00214014).
24. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J*, 1991, 4: 1288–1295 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1804678>, accessed 2 August 2019).
25. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2013, 2: 100–109 (doi:10.1093/jpids/pit012).
26. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drugresistant-TB-treatment/en/>, accessed 29 April 2019).
27. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselning AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 469–479 (doi:10.1016/S1473-3099(11)70366-8).
28. Management of drug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Fourth edition. Boston, The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. 2019 (http://sentinelproject.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf, accessed 23 July 2019).

29. Tiberi S, Pontali E, Tadolini M, D'Ambrosio L, Migliori GB. Challenging MDR-TB clinical problems – The case for a new Global TB Consilium supporting the compassionate use of new anti-TB drugs. *Int J Infect Dis*, 2019, 80: S68–S72 (doi:10.1016/j.ijid.2019.01.040).
30. Watkins DA, Yamey G, Schäferhoff M, Adeyi O, Alleyne G, Alwan A et al. Alma-Ata at 40 years: reflections from the Lancet Commission on Investing in Health. *Lancet*, 2018, 392: 1434–1460 (doi:10.1016/S0140-6736(18)32389-4).
31. Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. 2008 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0803_SPR_TB_Action_plan.pdf, accessed 24 July 2019).
32. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J*, 2014, 43: 1410–1420 (doi:10.1183/09031936.00198813).
33. Collin SM, de Vries G, Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, Anderson SR et al. Tuberculosis in the European Union and European Economic Area: a survey of national tuberculosis programmes. *Eur Respir J*, 2018, 52 (doi:10.1183/13993003.01449-2018).
34. United Nations common position on ending HIV, TB and viral hepatitis through intersectoral collaboration. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2018 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2018/united-nations-common-position-on-ending-hiv,-tb-and-viral-hepatitisthrough-intersectoral-collaboration-2018>, accessed 24 July 2019).
35. Intersectoral action for health – Experiences from small countries in the WHO European Region. Geneva, WHO Regional Office for Europe. 2016 (http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0017/325322/ISA-Experiences-small-countries-WHO-ER.pdf?ua=1, accessed 24 July 2019).
36. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J*, 2013, 42: 701–707 (doi:10.1183/09031936.00175812).
37. Marais BJ, Tadolini M, Zignol M, Migliori GB. Paediatric tuberculosis in Europe: lessons from Denmark and inclusive strategies to consider. *Eur Respir J*, 2014, 43: 678–684 (doi:10.1183/09031936.00133613).
38. Simon Schaaf H, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics*, 2002, 109: 765–771 (doi:10.1542/peds.109.5.765).
39. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis. *Pediatrics*, 2015, 136: e50–e59 (doi:10.1542/peds.2015-0172).
40. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 1193–1201 (doi:10.1016/S1473-3099(16)30132-3).
41. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(8): 903–912 (doi:10.1016/S1473-3099(19)30307-X).
42. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, Gie RP, Grzemska M, Hawkrigde A et al. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J*, 2012, 40: 294–297 (doi:10.1183/09031936.00187711).

43. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva, World Health Organization. 2013 (<https://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/en/>, accessed 2 August 2019).
44. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>, accessed 2 August 2019).
45. Draft multisectoral accountability framework to accelerate progress to end TB. Geneva, World Health Organization. 2018 (http://www.who.int/tb/features_archive/WHO_accountability_framework_TB/en/, accessed 25 July 2019).
46. Guiding principles to reduce tuberculosis transmission in the WHO European Region. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2018 (<http://www.euro.who.int/en/healthtopics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2018/guiding-principles-to-reducetuberculosis-transmission-in-the-who-european-region-2018>, accessed 25 July 2019).
47. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>, accessed 2 August 2019).
48. World Development Indicators. The World Bank [website] (<http://wdi.worldbank.org/table/2.1>, accessed 16 November 2018).
49. Acosta CD, Rusovich V, Harries AD, Ahmedov S, van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. *Lancet Glob Health*, 2014, 2: e15–e17 (doi:10.1016/S2214-109X(13)70153-0).
50. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 1078–1090 (doi:10.1164/rccm.200511-1809SO).
51. DiNardo AR, Kay AW, Maphalala G, Harris NM, Fung C, Mtetwa G et al. Diagnostic and treatment monitoring potential of a stool-based quantitative polymerase chain reaction assay for pulmonary tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99: 310–316 (doi:10.4269/ajtmh.18-0004).
52. Andriyoko B, Janiar H, Kusumadewi R, Klinkenberg E, de Haas P, Tiemersma E. Simple stool processing method for the diagnosis of pulmonary TB using GeneXpert MTB/Rif. *Eur Respir J*, 2018, 53: 1801832 (doi:10.1183/13993003.01832-2018).
53. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant’Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*, 2018, 44: 134–144 (doi:10.1590/s1806-37562017000000461).
54. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the prechemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8: 392–402. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141729>, accessed 2 August 2019).
55. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr*, 2005, 25: 79–86 (doi:10.1179/146532805X45665).
56. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8: 636–647 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137548>, accessed 2 August 2019).

57. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(2) (doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016).
58. Sant'Anna C, March MF, Barreto M, Pereira S, Schmidt C. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13: 1566–1568 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919779>, accessed 2 August 2019).
59. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J*, 1991, 10: 832–836 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1749696>, accessed 2 August 2019).
60. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2014, 58: 470–480 (doi:10.1093/cid/cit790).
61. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *WHO Weekly Epidemiological Record*, 2018, 93: 73–96 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260306/WER9308.pdf;jsessionid=D70979EF92556A6F19D9968DAEC903C0?sequence=1>, accessed 2 August 2019).
62. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*, 2009, 68: 2240–2246 (doi:10.1016/j.socscimed.2009.03.041).
63. Schaaf HS, Seddon JA. Epidemiology and management of childhood multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Pract*, 2012, 9: 701–713 (doi:10.2217/cpr.12.62).
64. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, Sirgel FA, de Klerk PJ, Donald PR. Primary drug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4: 1149–1155 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144457>, accessed 2 August 2019).
65. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27: 907–912 (doi:10.1097/INF.0b013e3181783aca).
66. Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11: 370–380 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394681>, accessed 2 August 2019).
67. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009, 14(4): 234–240 (doi:10.1016/j.siny.2009.02.001).
68. How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. First Edition. Boston, Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. 2018 (http://sentinelproject.org/wp-content/uploads/2018/03/PE-Guide_English_V1_Mar2018-1.pdf, accessed 2 August 2019).
69. Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesselting 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: 1300–1310 (doi:10.1164/rccm.201606-1227CI).
70. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol*, 1996, 178: 1274–1282 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8631702>, accessed 2 August 2019).
71. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2017, 17: 200 (doi:10.1186/s12879-017-2301-4).

72. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*, 2012, 142: 63–75 (doi:10.1378/chest.11-3157).
73. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 88–95 (doi:10.1164/rccm.201006-0974OC).
74. Critselis E, Amanatidou V, Syridou G, Spyridis NP, Mavrikou M, Papadopoulos NG et al. The effect of age on whole blood interferon-gamma release assay response among children investigated for latent tuberculosis infection. *J Pediatr*, 2012, 161: 632–638 (doi:10.1016/j.jpeds.2012.04.007).
75. Howley MM, Painter JA, Katz DJ, Graviss EA, Reves R, Beavers SF et al. Evaluation of QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34: 35–39 (doi:10.1097/INF.0000000000000494).
76. Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C et al. Performance of tuberculin skin tests and interferon- γ release assays in children younger than 5 years. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37: 1235–1241 (doi:10.1097/INF.0000000000002015).
77. Debord C, De Lauzanne A, Gourgouillon N, Guérin-El Khourouj V, Pédrón B, Gaudelus J et al. Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30: 995–997 (doi:10.1097/INF.0b013e3182272227).
78. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2013, 41: 140–156 (doi:10.1183/09031936.00070812).
79. Huang C-C, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L et al. Isoniazid preventive therapy protects against tuberculosis among household contacts of isoniazidresistant patients. *BioRxiv*, 2018: 479865 (doi:10.1101/479865).
80. 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, 64: 1670–1677 (doi:10.1093/cid/cix208).
81. Jackson MA, Schutze GE, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 2016, 138 (doi:10.1542/peds.2016-2706).
82. Dixit A, Karandikar MV, Jones S, Nakamura MM. Safety and tolerability of moxifloxacin in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2018, 7: e92–e101 (doi:10.1093/jpids/piy056).
83. Goldman J, Kearns G. Fluoroquinolone use in paediatrics: focus on safety and place in therapy. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva, World Health Organization. 2011 (https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/fluoroquinolone_review.pdf, accessed 25 July 2019).
84. Gröschel MI, Walker TM, van der Werf TS, Lange C, Niemann S, Merker M. Pathogen-based precision medicine for drug-resistant tuberculosis. *PLoS Pathog*, 2018, 14: e1007297 (doi:10.1371/journal.ppat.1007297).
85. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*, 2017, 5: 291–360 (doi:10.1016/S2213-2600(17)30079-6).

86. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>, accessed 25 July 2019).
87. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. Geneva, World Health Organization. 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, accessed 25 July 2019).
88. Hain-Lifesciences line probe assays for mycobacteria [website] (<https://www.hainlifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis.html>, accessed 2 August 2019).
89. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2008, 32: 1165–1174 (doi:10.1183/09031936.00061808).
90. Yadav R, Saini A, Kaur P, Behera D, Sethi S. Diagnostic accuracy of GenoType[®] MTBDRsl VER 2.0 in detecting second-line drug resistance to M. tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2018, 22: 419–424 (doi:10.5588/ijtld.17.0663).
91. Gao Y, Zhang Z, Deng J, Mansjö M, Ning Z, Li Y et al. Multi-center evaluation of GenoType MTBDRsl line probe assay for rapid detection of pre-XDR and XDR Mycobacterium tuberculosis in China. *J Infect*, 2018, 77: 328–334 (doi:10.1016/j.jinf.2018.06.014).
92. Jian J, Yang X, Yang J, Chen L. Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis on isolates from Beijing, China. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 1627–1634 (doi:10.2147/IDR.S176609).
93. Rice JP, Seifert M, Moser KS, Rodwell TC. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting. *PLoS One*, 2017, 12: e0186139 (doi:10.1371/journal.pone.0186139).
94. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 451–461 (doi:10.1016/S2213-2600(15)00095-8).
95. Opota O, Zakhm F, Mazza-Stalder J, Nicod L, Greub G, Jatton K. Added-value of Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a low prevalence setting. *J Clin Microbiol*, 2018, 57(2): e01717–18 (doi:10.1128/JCM.01717-18).
96. Framework of indicators and targets for laboratory strengthening under the End TB strategy. Geneva, World Health Organization. 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250307/9789241511438-eng.pdf?sequence=1>, accessed 2 August 2019).
97. Lange C, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Brighenti S, Diacon AH, DiNardo AR et al. Perspectives for personalized therapy for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *J Intern Med*, 2018, 284: 163–188 (doi:10.1111/joim.12780).
98. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Eur Respir J*, 2017, 50 (doi:10.1183/13993003.01354-2017).
99. Cabibbe AM, Sotgiu G, Izco S, Migliori GB. Genotypic and phenotypic M. tuberculosis resistance: guiding clinicians to prescribe the correct regimens. *Eur Respir J*, 2017, 50 (doi:10.1183/13993003.02292-2017).

100. Cabibbe AM, Walker TM, Niemann S, Cirillo DM. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J*, 2018, 52 (doi:10.1183/13993003.01163-2018).
101. CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguet C, Arandjelovic I, Bi L, Beckert P, Bonnet M et al. Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1403–1415 (doi:10.1056/NEJMoa1800474).
102. England world leaders in the use of whole genome sequencing to diagnose TB. Public Health England [website] (<https://www.gov.uk/government/news/england-world-leaders-in-the-use-of-whole-genome-sequencing-to-diagnose-tb>, accessed 25 July 2019).
103. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>, accessed 2 August 2019).
104. Nimmo C, Doyle R, Burgess C, Williams R, Gorton R, McHugh TD et al. Rapid identification of a *Mycobacterium tuberculosis* full genetic drug resistance profile through whole genome sequencing directly from sputum. *Int J Infect Dis*, 2017, 62: 44–46 (doi:10.1016/j.ijid.2017.07.007).
105. Doyle RM, Burgess C, Williams R, Gorton R, Booth H, Brown J et al. Direct whole-genome sequencing of sputum accurately identifies drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* faster than MGIT culture sequencing. *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (doi:10.1128/JCM.00666-18).
106. Cabibbe AM, Trovato A, De Filippo MR, Ghodousi A, Rindi L, Garzelli C et al. Countrywide implementation of whole genome sequencing: an opportunity to improve tuberculosis management, surveillance and contact tracing in low incidence countries. *Eur Respir J*, 2018, 51 (doi:10.1183/13993003.00387-2018).
107. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva, World Health Organization. 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf, accessed 25 July 2019).
108. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and postexposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf>, accessed 25 July 2019).
(https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/Framework_for_Integrating_TB_Final.pdf, accessed 25 July 2019).
110. Strengthening community and primary health systems for TB. A consultation on childhood TB integration. New York: United Nations Children’s Fund; 2016 ([https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_\(Web\).pdf](https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_(Web).pdf), accessed 25 July 2019).
111. Detjen AK, Essajee S, Grzemska M, Marais BJ. Tuberculosis and integrated child health – Rediscovering the principles of Alma Ata. *Int J Infect Dis*, 2019, 80: S9–S12 (doi:10.1016/j.ijid.2019.02.042).
112. Patel LN, Detjen AK. Integration of childhood TB into guidelines for the management of acute malnutrition in high burden countries. *Public Health Action*, 2017, 7: 110–115 (doi:10.5588/pha.17.0018).

113. Cain KP, Anekthananon T, Burapat C, Akksilp S, Mankhatitham W, Srinak C et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15: 258–264 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193270>, accessed 2 August 2019).
114. Coetzee D, Hilderbrand K, Goemaere E, Matthys F, Boelaert M. Integrating tuberculosis and HIV care in the primary care setting in South Africa. *Trop Med Int Health*, 2004, 9: A11–A15 (doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01259.x).
115. Uyei J, Coetzee D, Macinko J, Weinberg SL, Guttmacher S. Measuring the degree of integrated tuberculosis and HIV service delivery in Cape Town, South Africa. *Health Policy Plan*, 2014, 29: 42–55 (doi:10.1093/heapol/czs131).
116. Naidoo K, Gengiah S, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Barker P, Nunn A et al. Addressing challenges in scaling up TB and HIV treatment integration in rural primary healthcare clinics in South Africa (SUTHI): a cluster randomized controlled trial protocol. *Implement Sci*, 2017, 12: 129 (doi:10.1186/s13012-017-0661-1).
117. A people-centred model of TB care. Blueprint for EECA countries, first edition. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2017 (https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/TB-care_WHO_highres.pdf, accessed 25 July 2019).
118. Jonckheree S, Furin J. Overcoming challenges in the diagnosis, prevention, and treatment of pediatric drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11: 385–394 (doi:10.1080/17476348.2017.1309294).
119. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva, World Health Organization. 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254820/9789241512114-eng.pdf?sequence=1>, accessed 25 July 2019).
120. Lissienko K. Introduction to principles guiding provision of health and disability services. Kids Health [website] (<https://www.kidshealth.org.nz/introduction-principles-guiding-provisionhealth-and-disability-services?language=ko>, accessed 17 June 2019).
121. Knight GM, Griffiths UK, Sumner T, Laurence YV, Gheorghe A, Vassall A et al. Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15520–15525 (doi:10.1073/pnas.1404386111).
122. Dara M, Acosta CD, Rusovich V, Zellweger JP, Centis R, Migliori GB et al. Bacille Calmette-Guérin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J*, 2014, 43: 24–35 (doi:10.1183/09031936.00113413).
123. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM et al. WHO’s new end TB strategy. *Lancet*, 2015, 385: 1799–1801 (doi:10.1016/S0140-6736(15)60570-0).
124. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*, 2011, 8: e1001012 (doi:10.1371/journal.pmed.1001012).
125. Dierig A, Tebruegge M, Krivec U, Heininger U, Ritz N, Paediatric Tuberculosis Network European Trials group (ptbnet). Current status of Bacille Calmette Guérin (BCG) immunization in Europe – A ptbnet survey and review of current guidelines. *Vaccine*, 2015, 33: 4994–4999 (doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.097).
126. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ*, 1990, 68: 93–108 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189588>, accessed 2 August 2019).
127. Teo SSS, Smeulders N, Shingadia DV. BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. *Vaccine*, 2005, 23: 2676–2679 (doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.052).

128. Bolger T, O'Connell M, Menon A, Butler K. Complications associated with the bacilli Calmette-Guérin vaccination in Ireland. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 594–597 (doi:10.1136./adc.2005.078972).
129. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JAC et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*, 2013, 17: 1–372, v–vi (doi:10.3310/hta17370).
130. Whittaker E, Nicol MP, Zar HJ, Tena-Coki NG, Kampmann B. Age-related waning of immune responses to BCG in healthy children supports the need for a booster dose of BCG in TB endemic countries. *Sci Rep*. 2018, 8: 15309 (doi:10.1038/s41598-018-33499-4).
131. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014, 349: g4643 (doi:10.1136/bmj.g4643).
132. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6: 162–170 (doi:10.1016/S1473-3099(06)70412-1).
133. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guédénon A, Steunou C, Zinsou C et al. Mycobacterium bovis BCG vaccination as prophylaxis against Mycobacterium ulcerans osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun*, 2004, 72: 62–65 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688081>, accessed 2 August 2019).
134. Biering-Sørensen S, Aaby P, Lund N. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing <2500 g: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2017, 65: 1183–1190 (<https://academic.oup.com/cid/article-abstract/65/7/1183/4079383>, accessed 2 August 2019).
135. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*, 2016, 352: aaf1098 (doi:10.1126/science.aaf1098).
136. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N et al. Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med*, 2018, 379: 138–149 (doi:10.1056/NEJMoa1714021).
137. Kaufmann SHE, Dockrell HM, Drager N, Ho MM, McShane H, Neyrolles O et al. TBVAC2020: Advancing tuberculosis vaccines from discovery to clinical development. *Front Immunol*, 2017, 8: 1203 (doi:10.3389/fimmu.2017.01203).