Зведена

настанова
ВООЗ із
туберкульозу

Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу
Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

**Всесвітня організація охорони здоров’я**

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

ISBN 978-924-004676-4 (електронна версія)

ISBN 978-924-004677-1 (паперова версія)

**© Всесвітня організація охорони здоров’я 2022**

Деякі права захищені. Ця праця доступна за Ліцензією Creative Commons із зазначенням авторства — Без похідних творів / Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Ccreativecommons.org%5Clicenses%5Cby-nc-sa%5C3.0%5Cigo%26quot)).

Відповідно до умов цієї ліцензії ви можете копіювати, розповсюджувати та адаптувати працю в некомерційних цілях за умови її належного цитування, як зазначено нижче. За будь-якого використання цієї праці не повинно бути натяків на те, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, продукти чи послуги. Використання логотипу ВООЗ не допускається. Якщо ви адаптуєте цю працю, ви маєте ліцензувати її відповідно до тієї самої чи аналогічної ліцензії Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї праці, потрібно додати таку заяву про відмову від відповідальності разом із запропонованою цитатою: «Цей переклад не було створено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Оригінальне англійське видання має юридичну силу та є автентичним».

Будь-яке посередництво щодо суперечок, що виникають у зв'язку з ліцензією, має здійснюватися відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності ([http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttp%3A%5Cwww.wipo.int%5Camc%5Cen%5Cmediation%5Crules%5C%26quot)).

**Запропоноване цитування**. WHO consolidated guidelines on tubercclosis. Module 5: manngemmnt of tubercclosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Ліцензія: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Ccreativecommons.org%5Clicenses%5Cby-nc-sa%5C3.0%5Cigo%5C%26quot).

**Бібліографічний запис.** Бібліографічний запис міститься за посиланням [http://apps.who..nttiris](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttp%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5C%26quot).

**Продаж, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, відвідайте [сайт http://apps.who.int/bookorders](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5C%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82%20http%3A%5Capps.who.int%5Cbookorders) Для подання запитів на комерційне використання цієї праці й запитів про права та ліцензування див. <https://www.who.int/copyright>.

**Матеріали третіх сторін.** Якщо ви хочете повторно використовувати матеріал з цієї праці, авторські права на який належать третій стороні, наприклад таблиці, рисунки або зображення, ви несете відповідальність за те, щоб визначити, чи потрібний дозвіл на таке повторне використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, що виникають внаслідок порушення прав будь-якого стороннього компонента в цій праці, лежить виключно на користувачеві.

**Загальні заяви про відмову від відповідальності.** Зазначені позначення та подання матеріалу в цій публікації не передбачають вираження будь-якої думки з боку Всесвітньої організації охорони здоров'я стосовно правового статусу будь-якої країни, території, міста або району або їхньої влади, або делімітації їхньої меж. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

Згадування конкретних компаній або продуктів певних виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я, чи що ця організація віддає перевагу в порівнянні з іншими подібними компаніями, які не згадано в цій праці. За виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

Всесвітня організація охорони здоров'я вжили усіх належних заходів для перевірки інформації, яка міститься в даній публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалу лежить на читачі. За жодних обставин Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за збитки, що виникли внаслідок його використання

Дизайн виконаний агенцією «Айріс Ком’юнікейшн» (Inis Communication).

Зміст

[Слова подяки v](#_Toc99841780)

[Перелік скорочень іx](#_Toc99841781)

[Визначення термінів](#_Toc99841782) хі

[Зведена інформація xvii](#_Toc99841783)

[1. Вступ](#_Toc99841784) 1

[1.1. Довідкова інформація 1](#_Toc99841785)

[1.2. Обґрунтування розробки Зведеної настанови 2022 року 2](#_Toc99841786)

[1.4. Цільова аудиторія 2](#_Toc99841787)

[1.5. Рекомендації ВООЗ щодо ведення ТБ в дітей і підлітків 3](#_Toc99841788)

[1.6. Обсяг оновлення настанови 3](#_Toc99841789)

[1.7. Публікація, розповсюдження, оцінювання та закінчення терміну дії настанови](#_Toc99841790) 7

[1.8. Структура документа 7](#_Toc99841791)

[2. Скринінг на ТБ та відстеження контактів 9](#_Toc99841792)

[3. Профілактика ТБ](#_Toc99841793) 11

[4. Підходи до діагностики ТБ в дітей і підлітків 17](#_Toc99841794)

[4.1. Використання тесту Xpert MTB/RIF Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень й резистентності до рифампіцину 18](#_Toc99841795)

[4.2. Алгоритми ухвалення рішення про лікування ТБ легень у дітей віком до 10 років 22](#_Toc99841796)

[4.3. Зведені рекомендації щодо діагностики ТБ та діагностичних підходів, що застосовуються до дітей і підлітків 26](#_Toc99841797)

[5. Лікування ТБ-хвороби в дітей і підлітків 31](#_Toc99841798)

[5.1. Скорочення періоду лікування в дітей і підлітків з нетяжким ТБ 32](#_Toc99841799)

[5.2. Схеми лікування ТБ менінгіту в дітей і підлітків 37](#_Toc99841800)

[5.3. Лікування мультирезистентного ТБ та рифампіцин-резистентного ТБ в дітей………………………………………………………………………………………………………………………...41](#_Toc99841801)

[5.4. Зведені рекомендації щодо лікування ТБ в дітей і підлітків 55](#_Toc99841802)

[6. Моделі протитуберкульозної допомоги для виявлення випадків та проведення ПЛТ в дітей і підлітків 58](#_Toc99841803)

[6.1. Децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані моделі медичної допомоги для надання протитуберкульозних послуг дітям і підліткам…………………………………………………………………………………………………………………59](#_Toc99841804)

[6.2. Зведені рекомендації щодо моделей протитуберкульозної допомоги для дітей і підлітків 6](#_Toc99841805)5

[7. Особливі ситуації 6](#_Toc99841806)7

[8. Пріоритети майбутніх досліджень](#_Toc99841807) 71

[9. Список використаної літерат­ури 7](#_Toc99841808)5

[Додаток 1. Рекомендації ВООЗ, включені до Настанови щодо ведення ТБ в дітей і підлітків](#_Toc99841809) 80

[Додаток 2. Допоміжна таблиця](#_Toc99841810) 82

**Вебдодатки**

Вебдодаток 1: Методи та групи експертів *(англ.)*

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352507/9789240046788-eng.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352507%5C9789240046788-eng.pdf%26quot)

Вебдодаток 2: GRADE — Таблиці зі зведеними результатами *(англ.)*

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352508/9789240046795-eng.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352508%5C9789240046795-eng.pdf%26quot)

Вебдодаток 3: GRADE — Таблиці доказів для ухвалення рішення про лікування *(англ.)­*

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352509/9789240046801-eng.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352509%5C9789240046801-eng.pdf%26quot)

Вебдодаток 4: Резюме неопублікованих даних *(англ.)*

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352510/9789240046818-eng.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352510%5C9789240046818-eng.pdf%26quot)

Вебдодаток 5: Огляд зведених рекомендацій ВООЗ *(англ.)*

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352512/9789240046825-eng.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352512%5C9789240046825-eng.pdf%26quot)

# Слова подяки

Розробка та написання *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу у дітей і підлітків* 2022 року координувалися Сабіною Веркуйл/Sabine Verkuijl, Аннемієке Брандс/Annemieke Brands, Керрі Віней/Kerri Viney і Тіціаною Масіні/Tiziana Masini під керівництвом Фараї Мавхунга/Farai Mavhunga, керівниці відділу вразливих до ТБ груп населення, спільнот і супутніх захворювань та під загальним керівництвом Терези Касаєвої/Tereza Kasaeva, директора Глобальної програми Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із боротьби з туберкульозом (ТВ). Колеги з відділу профілактики, діагностики, лікування, догляду та інновацій Глобальної програми ВООЗ із боротьби з ТБ під керівництвом Маттео Зігнол/Matteo Zignol також зробили свій внесок у розробку цієї настанови. Глобальна програма ВООЗ з боротьби з ТБ висловлює вдячність усім експертам, які брали участь у розробці цієї настанови, за їхній внесок. [[1]](#footnote-1)

**Група з розробки настанови**

До складу групи з розробки настанови (ГРН) входили Сюзан Абдель-Рахмаа/Susan Abdel-Rahmaa (Дослідний інститут дитячого милосердя, Сполучені Штати Америки (США)), Діпак Агравал/Deepak Agrawal (Педіатрична лікарня Аарог’ям, Індія), Шакіл Ахмед/Shakil Ahmed (Медичний коледж Дакки, Бангладеш), Елі Акл/Elie Akl (Американський університет у Бейруті та Центр систематичних оглядів у галузі політики та систем охорони здоров'я, Ліван), Валентина Аксьонова/Valentina Aksenova (Науково-дослідний інститут фтизіопульмонології Першого МДМУ ім. М.І. Сєченова, РФ), Фаргана Аманулла/Farhana Amanullah (Госпіталь Інд, Пакистан), Грейс Болі/Grace Bolie (Національна програма з боротьби з туберкульозом, Демократична Республіка Конго), Чишла Чабала/Chishhla Chabala (Університетська клінічна лікарня, Замбія), Гунта Дравнієце/Gunta Dravniece (PATH, Україна), Конні Еркенс/Connie Erkens (Фонд з боротьби з туберкульозом KNCV, Нідерланди), Бетіна Мендес Алькантара Габардо/Betina Mendez Alcantara Gabardo (Клінічна лікарня Федерального університету Парани, Бразилія), Стівен Грем/Stephen Graham (Мельбурнський університет, Австралія), Патрік Гуммель/Patrik Hummel (Університет Фрідріха-Олександра, Німеччина), Амір М. Хан/Amir M. Khan (Асоціація соціального розвитку, Пакистан), Маргарет Насіль Кал/Margaret Nasil Kal (Національна програма з боротьби з туберкульозом, Папуа-Нова Гвінея), Тамара Кредо/Tamara Kredo (Південноафриканський Кокранівський центр, Південноафриканська рада медичних досліджень, ПАР), Сюзан Мелоні/Susan Maloney (Центри з контролю та профілактики захворювань, США), Анна Мандалакас/Анна Мандалакас (Медичний коледж Бейлора; Техаська дитяча лікарня, США), Сушант Мане/Sushant Mane (Державний медичний коледж Гранта та Група лікарень сера Дж. Дж., Індія), Ліндсі Маккенна/Lindsay McKenna (Ініціативна група з питань лікування, США), Імран Памбуді/Imran Pambudi (Національна програма з боротьби з туберкульозом, Індонезія), Фан Гуу Фук/Phan Huu Phuc (Національна педіатрична лікарня, В'єтнам), Муріна Секадде/Moorine Sekadde (Національна програма з боротьби з туберкульозом і проказою, Уганда), Кетрін Сноу/Kathryn Snow (Мельбурнський університет, Австралія) та Сабіра Тагсін/Sabira Tahseen (Національна референс-лабораторія з питань туберкульозу, Пакистан).

Елі Акл, Фархана Аманулла, Стівен Грем і Тамара Кредо співголовували на засіданні ГРН.

**Група зовнішніх рецензентів**

Зовнішніми рецензентами цієї настанови були Мартіна Касенгі/Martina Casenghi (Фонд Елізабет Глейзер з боротьби зі СНІД у дітей, Швейцарія), Ентоні Еніміл/Anthony Enimil (Університетська клінічна лікарня Komo Anokye, Гана), Малгожата Гжемська/Malgorzata Grzemska (колишній співробітник ВООЗ, Польща), Кетрін Г’юісон/Katrin Hewison (Лікарі без кордонів, Франція), Деван Джаганат/Devan Jaganath (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США), Кобто Гіслен Кура/Kobto Ghislain Koura (Міжнародний союз з боротьби з ТБ та захворюваннями легень, Франція), Селія Мартінес де Куельяр/Celia Martinez de Cuellar (Клінічна лікарня, Національний університет Асунсьйона, Парагвай), Я Діул Мукаді/Ya Diul Mukadi (Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), США), Рагаб Мванікі/Rahab Mwaniki (Кенійський консорціум НУО з боротьби зі СНІД (KANCO), Кенія), Марк Нікол/Marc Nicol (Західноавстралійський Університет, Австралія), Елізабет Малече Обімбо/Elizabeth Maleche Obimbo (Університет Найробі, Кенія), Пітер Овіті/Peter Owiti (Проєкт розвитку молоді Воте, Кенія), Ньян Він Фіо/Nyan Win Phyo (Цільова група громадянського суспільства; World Vision, Таїланд), Раматулай Салл/Ramatoulaye Sall (незалежний консультант, Сенегал), Ріна Тріасіг/Rina Triasih (Університет Гадя Мада, Індонезія) та Ерік Вобудея/Eric Wobudeya (Національна референс-лікарня Мулаго, Уганда; Університет Макерере – Дослідницьке співробітництво Університету Джона Гопкінса (MUH), Уганда).

**Рецензенти доказів**

Нижчезазначені люди зробили свій внесок у рецензування та узагальнили докази для настанови з використанням формули «Група пацієнтів, втручання, порівняння та результати (ПВПР/PICO)» (див. розділ 1.3 для отримання додаткової інформації щодо запитань PICO).

Запитання PICO 1 (Скринінг дітей на ТБ): Браян Вонасек/Bryan Vonasek (Медичний коледж Бейлора, США; Університет Вісконсіна, США); Тара Несс/Tara Ness, Олександр В. Кей/Alexander W Kay, Анна Мандалакас/Anna Mandalakas (Медичний коледж Бейлора, США); Ємісі Таквоінгі/Yemisi Takwoingi (Університет Бірмінгема, Велика Британія); Сюзан С. ван Вік/Susan S. van Wyk (Стелленбоський університет, ПАР); Лаура Уеллетт/Laura Ouellette (Бібліотека Техаського медичного центру, США); Бен Дж. Маре/Ben J Marais (Інститут інфекційних захворювань Марі Башир; Сіднейський університет, Австралія); Карен Р. Стейнгарт/Karen R Steingart (Ліверпульський університет тропічної медицини, Велика Британія).

Запитання PICO 2a (Інтегровані алгоритми ухвалення рішень стосовно діагностики ТБ легень): Тед Коен/Ted Cohen і Кеннет С. Гунасекера/Kenneth S Gunasekera (Єльська школа громадського здоров’я, США); Джеймс А. Седдон/James A Seddon (Імперський коледж Лондона, Велика Британія; Стелленбоський університет, ПАР).

Запитання PICO 2b (Використання тесту Xpert MTB/RIF Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень і резистентності до рифампіцину): Олександр В. Кей/Alexander W Kay і Тара Несс/Tara Ness (Медичний коледж Бейлора, США); Ємісі Таквоінгі/Yemisi Takwoingi (Університет Бірмінгема, Велика Британія), Карен Р. Стейнгарт/Karen R Steingart (Ліверпульський університет тропічної медицини, Велика Британія).

Запитання PICO 3 (Скорочення періоду лікування дітей і підлітків з нетяжким чутливим ТБ): Анна Туркова/Anna Turkova, Женев'єва Г. Уіллс/Genevieve H Wills, Луїза Чу/Louise Choo, Кріссі Лебо/Krissy LeBeau, Маргарет Дж. Томасон/Margaret J Thomason, Анджела М. Крук/Angela M Crook, Даяна М. Гібб/Diana M Gibb (Університетський коледж Лондона, Велика Британія); Чишала Чабала/Chishala Chabala (Університетська клінічна лікарня, Замбія), Гелен Макіллерон/Helen McIlleron (Кейптаунський університет, ПАР), Пол Ревілл/Paul Revill, Джеймс Лав-Ког/James Love-Koh (Йоркський університет, Велика Британія), Грем Годдінот/raeme Hoddinott (Стелленбоський університет, ПАР), Гейлі Джонс/Hayley Jones (Бристольський університет, Велика Британія).

Запитання PICO 4a та 4b (Застосування бедаквіліну та деламаніду в дітей з МР/Риф ТБ віком до 6 років (бедаквілін) та до 3 років (деламанід)): Аналіз фармакокінетики (ФК) та безпеки: Сюзен М. Абдель-Рагман/Susan M. Abdel-Rahman (Дослідний інститут дитячого милосердя, США); Набіп даних про хіміорезистентний ТБ (ХР ТБ) в окремих пацієнтів (ІДП): Ентоні Гарсія-Пратс/Anthony Garcia-Prats (Стелленбоський університет, ПАР; Вісконсинський університет, США); Вівіан Кокс/Vivian Cox, Рорі Данбар/Rory Dunbar, Тіна Сакс/Tina Sachs, Джесіка Воркман/Jessica Workman, Роуз Браун/Rose Brown, Аннеке К. Гесселінг/Anneke C. Hesseling (Стелленбоський університет, ПАР); Марія Гарсія-Кремадес/Maria Garcia-Cremades, Кендра Радтке/Kendra Radtke, Александр Флорен/Alexander Floren, Рада Савіч/Rada Savic (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США), Тамара Кредо/Тamara Kredo, Фунека Банго/Funeka Bango (Південноафриканська рада медичних досліджень, ПАР).

Запитання PICO 5 (Лікування туберкульозного менінгіту в дітей і підлітків): Джорджія Суліс/Giorgia Sulis (Університет Макгілла, Канада), Гамучирай Тавазіва/Gamuchirai Tavaziva, Андреа Бенедетті/Andrea Benedetti та Фаїз Ахмад Хан/Faiz Ahmad Khan (Університет Макгілла, Канада), Женев'єва Гор/Genevieve Gore (Університет Макгілла, Канада), Реган Соломонс/Regan Solomons та Рональд ван Тоорн/Ronald van Toorn (Стелленбоський університет, ПАР), Стефані Ті/Stephanie Thee (Університетська клініка Шаріте, Берлін), Джеремі Дей/Jeremy Day (Оксфордський університет, Велика Британія), Silvia S Chiang/Silvia S Chiang (Медична школа Альперта, Університет Брауна, США; Лікарня Род-Айленда, США).

Запитання 6 PICO (Моделі надання допомоги в разі виявлення випадків ТБ та профілактики ТБ в умовах високого тягаря ТБ): Яель Гірш-Моверман/Yael Hirsch-Moverman (Колумбійський університет, США), Гаміда Гусейн/Hamidah Hussain (Інтерактивні дослідження та розробки (IRD) по всьому світу, Сінгапур), Дар'я Шкварко/Daria Szkwarko (Браунський університет, США), Кортні Юен/Courtney Yuen (Гарвардська медична школа, США).

vi Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

Довідкове запитання 1 (Соціально-економічні наслідки ТБ для уражених сімей): Салла Аткінс/Salla Atkins (Каролінський інститут, Швеція; Університет Тампере, Фінляндія), Крісті Сідні-Аннеєрседт/Kristi Sidney-Anneersedt і Кнут Льонрот/Knut Lönnroth (Каролінський інститут, Швеція), Лаурі Геймо/Lauri Heimo, Марія Рібас Клоса/Maria Ribas Closa (Університет Тампере, Фінляндія), Лів Ванліу/Lieve Vanleeuw (Південноафриканська рада медичних досліджень, ПАР), Пітер Вамбі/Peter Wambi (Угандійський консорціум з досліджень у галузі боротьби з ТБ, Уганда), Луїза Ченсінер/Louisa Chenciner (Королівський вільний лондонський фонд NHS, Велика Британія), Узочукву Егере/Uzochukwu Egere (Ліверпульський університет тропічної медицини, Велика Британія), Деніел Дж. Картер/Daniel J Carter і Делія Бочча/Delia Boccia (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія), Том Вінгфілд/Tom Wingfield (Ліверпульський університет тропічної медицини, Велика Британія; Ліверпульська університетська лікарня, NHS Foundation Trust, Велика Британія; Каролінський інститут, Швеція). Дослідження витрат пацієнтів: Нобуюкі Нисікіорі/Nobuyuki Nishikiori (ВООЗ, Швейцарія).

Довідкове запитання 2 (Залучення підлітків, хворих на ТБ або схильних до ризику захворювання на ТБ, до надання медичної допомоги): Сільвія С. Чанг/Silvia S. Chiang (Медична школа Альперта, Університет Брауна, США; Лікарня Род-Айленда, США), Патриція Москібродскі/Patricia Moscibrodzki (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія), Леслі А. Енан/Leslie A Enane (Медична школа Університету Індіани, США). Надавачі даних: Марго Амара/Margaux Amara, Мередіт Б. Брукс/Meredith B Brooks, Вірджинія Байрон/Virginia Byron, Дженніфер Фурін/Jennifer Furin (Гарвардська медична школа, США), Сара Бернейс/Sarah Bernays (Сіднейський університет, Австралія; Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія), Ярослава Бондаренко/Yaroslava Bondarenkо (Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна), Марсія Кортес Беллотті де Олівера/Marcia Cortez Bellotti de Oliveria (Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія), Андреа Т. Крус/Andrea T. Cruz (Медичний коледж Бейлора, США), Ернан Дель Кастільо Барр'єнтос/Hernan Del Castillo Barrientos (Національний інститут дитячого здоров'я Брена, Перу), Ентоні Еніміл/Anthony Enimil (Університет науки і технологій ім. Кваме Нкрума, Гана; Навчальна лікарня Комфо Анок'є, Гана), Вівіан Фейт/Vivian Faith (Мережа з боротьби з ТБ в Кенії, Кенія), Габріела Ферлаццо/Gabriella Ferlazzo (Лікарі без кордонів, Пар), Рашида Аббас Ферран/Rashida Abbas Ferrand (Лікарня Род-Айленда, США, Інститут біомедичних досліджень і навчання, Зімбабве), Грем Годдінот/Graeme Hoddinott (Стелленбоський університет, ПАР), Петрос Ісаакідіс/Petros Isaakidis (Лікарі без кордонів, ПАР), Євгенія Караєва/Evgenia Karayeva (Школа громадського здоров'я Брауна, США), Кетрін Кранцер/Katharina Kranzer (Лікарня Род-Айленда, США; Інститут біомедичних досліджень й освіти, Зімбабве), Homa Mansoor/Гома Мансур (Лікарі без кордонів, Індія), Бен Дж. Мараїс/Ben J Marais (Інститут інфекційних захворювань Марі Башир; Сіднейський університет, Австралія), Лілі Меєрсон/Lily Meyersohn (Лікарня Род-Айленда, США), Вікторія Оліва Рапопорт/Victoria Oliva Rapoport (Медична школа Альперта, Університет Брауна, США), Еріка Мор-Голланд/Erika Mohr-Holland (Лікарі без кордонів, ПАР), Ань Фуонг Нгуен/Anh Phuong Nguyen (Спільнота хворих на туберкульоз В'єтнаму, Ханой, В'єтнам), Джошуа Очієнг Оліyo/ Joshua Ochieng Oliyo (Комітет африканських консультантів у справах молоді, Кенія), Клемакс Коуто Сантанна/Clemax Couto Sant'Anna (Федеральний університет Ріо-де-Жанейро, Бразилія), Санніньйо Саруні/Saning'o Saruni (Гайдомська лютеранська лікарня, Танзанія), Сюзан М. Соєр/Susan M Sawyer (Королівська дитяча лікарня та Дитячий науково-дослідний інститут Мердока, Австралія; Мельбурнський університет, Австралія), Г. Саймон Шааф/H. Simon Schaaf (Стелленбоський університет, ПАР), Джеймс А. Седдон/James A Seddon (Імперський коледж Лондона, Велика Британія; Стелленбоський університет, ПАР), Сангіта Шарма/Sangeeta Sharma (Національний інститут з питань туберкульозу та респіраторних захворювань, Індія), Альона Скрагіна/Alena Skrahina (Республіканський науково-практичний центр пульмонології та туберкульозу, Білорусь), Джеффрі Р. Старке/Jeffrey R Starke (Медичний коледж Бейлора, США), Таня А. Томас/Tania A Thomas (Вірджинський університет, США), Ріна Тріасіг/Rina Triasih (Університет Гаджа Мада та Лікарня Д-ра Сарджіто, Індонезія), Базаррагчаа Цогт/Bazarragchaa Tsogt (Монгольська протитуберкульозна коаліція, Монголія), Генрі Уелч/Henry Welch (Медичний коледж Бейлора, США; Університет Папуа-Нової Гвінеї, Папуа-Нова Гвінея), Ольга Звонарьова/Olga Zvonareva (Маастрихтський університет, Нідерланди).

**Рецензенти доказів для контекстуальних чинників:** Олів'є Марсі/Olivier Marcy (Університет Бордо, Франція); Мерилін Бонне/Maryline Bonnet та Манон Луннас/ Manon Lounnas (Науково-дослідний інститут розвитку, Франція), Ерік Вобудея/Eric Wobudeya (Національна референс-лікарня Мулаго, Уганда; Університет Макерере – Дослідницьке співробітництво Університету Джона Гопкінса (MUH), Уганда); Памела Набета/Pamela Nabeta (FIND, Швейцарія), Клаудія М. Денкінгер/ Claudia M Denkinger та Марі Геддерт/ Mary Gaeddert (Гейдельберзький університет, Німеччина); Сушант Мукерджі/Sushant Mukherjee, Маріо Дж. П. Сонгейн/Mario JP Songane, Жан-Франсуа Лемер/Jean-François Lemaire та Мартіна Касенгі/Martina Casenghi (Фонд Елізабет Глейзер з боротьби зі СНІДом у дітей, Швейцарія); Няшадзайше Мафіракурєва/ Nyashadzaishe Mafirakureva та Пітер Дж. Додд/Peter J Dodd (Шеффілдський університет, Велика Британія); Ненсі Медлі/Nancy Medley та Мелісса Тейлор/Melissa Taylor (Ліверпульський університет тропічної медицини, Велика Британія), Сюзанна С. ван Вік/Susanna S van Wyk (Стелленбоський університет, ПАР), Сенді Олівер/Sandy Oliver (Університетський коледж Лондона, Велика Британія та Йоганнесбурзький університет, ПАР), Джоанна Орне-Гліман/Joanna Orne-Gliemann (Університет Бордо, Франція).

**Керівна група ВООЗ**

До Керівної групи ВООЗ з розробки настанови належали Аннабель Бадделі/Annabel Baddeley, Ліс Гонсалес Ангуло/Lice Gonzalez Angulo, Ернесто Гарамільйо/Ernesto Jaramillo, Авінаш Канчар/Avinash Kanchar, Гараламбос Сісманідіс/Charalambos Sismanidis (Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом); Мартіна Пенаццато/Martina Penazzato (Глобальна програма ВООЗ з ВІЛ, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом); Бернадетт Каппелло/Bernadette Cappello, Лоренцо Моха/Lorenzo Moja (Департамент товарів медичного призначення, політики та стандартів ВООЗ); Марі Валентин/Marie Valentin (Департамент регулювання та попередньої кваліфікації ВООЗ); Корін Сімон Коллетт Мерль/Corinne Simone Collette Merle (Спеціальна програма ВООЗ з досліджень і навчання у галузі тропічних захворювань); Валентина Балтаг/Valentina Baltag, Вілсон Мілтон Вере/Wilson Milton Were (Департамент ВООЗ з охорони здоров'я матерів, новонароджених, дітей і підлітків та з питань старіння); Ліна Магі/Lina Mahy (Департамент ВООЗ з питань харчування та безпеки харчових продуктів); К'яра Сервілі/Chiara Servili (Департамент ВООЗ з питань психічного здоров'я та вживання психоактивних речовин); Сара Райленс/Sarah Rylance (Департамент ВООЗ із боротьби з неінфекційними захворюваннями); Огтай Гозалов/Ogtay Gozalov (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Мукта Шарма/Mukta Sharma (Регіональне бюро ВООЗ для Південно-Східної Азії); Кйон Хьон Ог/Kyung Hyun Oh (Регіональне бюро ВООЗ для країн Західно-Тихоокеанського регіону); Педро Аведільо/Pedro Avedillo (Панамериканська організація охорони здоров'я); Кенза Беннані/Kenza Bennani, Мартін ван ден Бум/Martin van den Boom (Регіональне бюро ВООЗ для регіону Східного Середземномор'я); Андре Ндонгосієме/Andre Ndongosieme (Регіональне бюро ВООЗ для Африки).

**Інші співавтори**

Піт Додд/Pete Dodd (Шефілдський університет, Велика Британія), Аннеке Гесселінг/Anneke Hesseling (Стелленбоський університет, ПАР), Олівер Марсі/Oliver Marcy (Університет Бордо, Франція), Ніколь Салазар-Остін/Nicole Salazar-Austin (Університет Джона Гопкінса, США), Джеймс Седдон/James Seddon (Імперський коледж, Лондон, Велика Британія) виступали як технічні консультанти під час засідання ГРН.

Як спостерігачі на засіданні ГРН взяли участь такі особи: Драуріо Баррейра Краво Нето/Draurio Barreira Cravo Neto (ЮНІТЕЙД, Швейцарія), Шарлотта Колвін/Charlotte Colvin (USAID, США), Енн Детжен/Anne Detjen (ЮНІСЕФ, США), Томас Градел/Thomas Gradel (ЮНІТЕЙД, Швейцарія), Браян Кайзер/Brian Kaiser (Глобальний фонд лікарських засобів Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія), Майкл Маккол/Michael McCaul (Стелленбоський університет, ПАР), Лоуренс Мбуагбау/Lawrence Mbuagbaw (Сент-Джозефс Гелскер, Канада), Селеста Науд/Celeste Naude (Стелленбоський університет, ПАР), Оксана Ручинеану/Oxana Rucsineanu (Консультативна рада громади з ТБ), Анна Скардіглі/Anna Scardigli (Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією, Швейцарія), Шеріз Скот/Cherise Scott (ЮНІТЕЙД).

Глобальна програма з боротьби з ТБ також дякує Комітету ВООЗ з рецензування настанов за рецензування та схвалення цієї настанови.

**Спонсор**

Це оновлення настанови було профінансовано коштом грантів, отриманих ВООЗ від організації ЮНІТЕЙД та Агентства США з міжнародного розвитку (USAID).

viii Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

# Перелік скорочень

|  |  |
| --- | --- |
| **СНІД** | синдром набутого імунодефіциту |
| **АНМД** | антенатальна медична допомога |
| **АРТ** | антиретровірусна терапія |
| **БЦЖ** | Бацила Кальметта — Герена |
| **Д(П)ЖВ** | діти (та підлітки), які живуть з ВІЛ-інфекцією |
| **МПРГ** | медичний працівник на рівні громади |
| **РОГК** | рентгенографія органів грудної клітки |
| **ХР ТБ** | хіміорезистентний туберкульоз |
| **Ч ТБ** | чутливий туберкульоз |
| **ТМЧ** | тестування медикаментозної чутливості |
| **DTG** | долутегравір |
| **E** | етамбутол |
| **ПТБЛ** | позалегеневий ТБ |
| **Eto** | етіонамід |
| **КФД** | комбінація з фіксованою дозою (лікарські засоби) |
| **GDF** | Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» |
| **ГРН** | Група з розробки настанови |
| **GRADE** | Система класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій |
| **УФБВ** | ультрафіолетове бактерицидне випромінювання |
| **H** | ізоніазід |
| **HEPA** | повітряні фільтри з високоефективним утриманням часток |
| **ВІЛ** | вірус імунодефіциту людини |
| **ПОЗ** | Платформа обміну знаннями |
| **ІВВРГ** | інтегроване ведення випадків на рівні громади |
| **IGRA**  | аналіз крові з вивільненням гамма-інтерферону |
| **ІВДЗ** | інтегроване ведення дитячих захворювань |
| **ІДП** | індивідуальні дані (або набір даних) пацієнта  |
| **ПТІ** | профілактична терапія ізоніазидом |
| **LAMP** | петлева ізотермічна ампліфікація |
| **LF-LAM** | ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (аналіз сечі) |
| **LPA** | аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами |
| **M** | моксифлоксацин |
| **МР ТБ** | мультирезистентний туберкульоз |
| **АМАНК** | аналіз методом ампліфікації НК |

|  |  |
| --- | --- |
| **НГА** | носоглотковий аспірат |
| **НІЗТ** | нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази |
| **НПБТП** | Національна програма з боротьби з туберкульозом і проказою |
| **НПБТ** | Національна програма з боротьби з туберкульозом |
| **ОФС** | оптимізована флотація сахарози (метод обробки калу для аналізу) |
| **ПМД** | Первинна медична допомога |
| **PICO** | Формула ПВПР (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes) |
| **ФK** | фармакокінетика |
| **ТБЛ** | туберкульоз легень |
| **R** | рифампіцин |
| **RAL** | ралтегравір |
| **Риф ТБ** | рифампіцин-резистентний туберкульоз |
| **SAGE** | Стратегічна консультативна група експертів з імунізації |
| **ТГНХ** | тяжкий гострий стан неповноцінного харчування |
| **ЦСР** | Цілі сталого розвитку |
| **SL-LPA** | аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами другого рядку |
| **SOS** | Простий одноетапний метод обробки калу |
| **НОК** | Набір для обробки калу |
| **ТБ** | туберкульоз |
| **ТБM** | туберкульозний (ТБ) менінгіт |
| **ПЛТ** | профілактичне лікування ТБ |
| **ШТП** | шкірна туберкулінова проба |
| **ГА ООН** | Генеральна Асамблея Організації Об'єднаних Націй |
| **FDA** | Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США |
| **ВООЗ** | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| **РР ТБ** | туберкульоз із розширеною резистентністю  |
| **Z** | піразинамід |

#

x Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

# Визначення термінів

Якщо не зазначено інше, визначені тут терміни застосовують так, як вони використовуються в цьому документі. В інших контекстах ці терміни можуть мати інше значення.

**Активне виявлення випадків (туберкульозу):** Скринінг і тестування, що проводяться мобільними групами в громадах з ініціативи закладу охорони здоров’я, часто з використанням портативного рентген-апарата та молекулярних експрес-тестів. Цей термін інколи використовується як синонім «систематичного скринінгу».

**Прихильність до лікування:** Ступінь, у якому поведінка людини (наприклад, прийом ліків, дотримання певної дієти, зміна способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям закладу охорони здоров’я.

**Пізня стадія ВІЛ-інфекції:** Для підлітків і дітей віком 5 років та старше визначається як кількість клітин CD4, нижча за 200 клітин/мм3, або клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ на момент звернення по медичну допомогу. Усіх дітей віком до 5 років, які живуть з ВІЛ, варто розглядати як таких, що мають пізню стадію захворювання на момент звернення по медичну допомогу.

**Побічна реакція:** Будь-яке несприятливе медичне явище, яке може проявитися у хворого на ТБ під час лікування лікарським засобом, але не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок із лікуванням.

**Вікова група:** Якщо в тексті не зазначено інше, до термінів, які використовуються в цьому документі, застосовуються такі визначення:

* Немовлята: віком до 1 року (12 місяців).
* Діти: віком до 10 років.

- Діти молодшого віку: віком до 5 років.

• Підлітки: віком 10-19 років (включно).

* Підлітки молодшого віку: віком 10-14 років.
* Підлітки старшого віку: віком 15-19 років.
* Дорослі: віком 20 років і старше.

**Фонова поширеність ВІЛ та хіміорезистентного туберкульозу:** Висока поширеністю ВІЛ — це умови, в яких поширеність ВІЛ становить 1 % або вище серед дорослих вагітних жінок, або 5 % чи вище серед людей із ТБ. ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду. Визначення для окремих країн встановлюються в національних програмах з боротьби з ТБ.

**Бактеріологічно підтверджений туберкульоз:** ТБ, діагностований з використанням біологічного зразка за допомогою схваленого ВООЗ експрес-тесту, такого як Xpert® MTB/RIF або LF-LAM, мікроскопії чи посіву мазка мокротиння.

**Контакт:** Будь-яка людина, яка зазнала контакту з хворим на ТБ.

**Відстеження контактів:** Систематичне виявлення осіб, у тому числі дітей і підлітків, з раніше не діагностованою ТБ-хворобою та ТБ-інфекцією серед контактних осіб індексного хворого на ТБ в домашньому господарстві та в порівнянних умовах, у яких відбувається передавання інфекції. Відстеження контактів складається з виявлення, клінічного обстеження та/або тестування й забезпечення належного лікування ТБ (для людей з підтвердженим ТБ) або профілактичної терапії ТБ (для людей без ТБ-хвороби).

**Децентралізація:** Залежно від стандарту в дослідницьких умовах, що використовується для порівняння, децентралізація охоплює надання, забезпечення доступу або можливостей до протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків на нижчому рівні системи охорони здоров'я, ніж найнижчий рівень, на якому вони зазвичай надаються. У більшості випадків децентралізація застосовується на рівні районної лікарні (лікарні першого рівня направлення) та/або на рівні первинної медичної допомоги та/або на рівні громади. Заходи з децентралізації охоплюють нарощування потенціалу медичних працівників різних спеціальностей, розширення доступу до діагностичних послуг, забезпечення наявності протитуберкульозних препаратів для дітей і підлітків, а також подальше спостереження за дітьми та підлітками, хворими на ТБ або тими, хто отримує протитуберкульозне профілактичне лікування.

Визначення термінів хi

**Диференційована модель надання послуг, позв'язуваних із ВІЛ:** Особистісний підхід до спрощення надання послуг, пов'язаних із ВІЛ, на всьому каскаді надання медичної допомоги в такий спосіб, щоб краще задовольняти потреби людей, які живуть із ВІЛ, й знизити непотрібне навантаження на систему охорони здоров'я.

**Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ):** Тестування *in vitro* з використанням або молекулярно-генотипічних методів виявлення мутацій, що спричиняють резистентність, або фенотипічних методів визначення чутливості до лікарських засобів.[[2]](#footnote-2)

**Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень:** Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РОГК.

**Туберкульоз із розширеною резистентністю (РР ТБ):**3

* Пре-РР ТБ: ТБ, зумовлений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, який відповідає визначенню мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) або рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф ТБ), а також резистентний до будь-якого фторхінолону.[[3]](#footnote-3)
* РР ТБ: Туберкульоз, спричинений штамами *M. tuberculosis*, який відповідає визначенню МР/Риф ТБ, а також резистентний до будь-якого фторхінолону та щонайменше до одного додаткового препарату групи А.[[4]](#footnote-4)

**Позалегеневий туберкульоз (ПТБЛ) (класифікація):** Будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок туберкульозу з ураженням органів, відмінних від легень (наприклад, плеври, периферичних лімфатичних вузлів, черевної порожнини, сечостатевої системи, шкіри, суглобів і кісток, мозкових оболонок).[[5]](#footnote-5)

**Сімейно-орієнтована медична допомога:** Сімейно-орієнтовані моделі медичної допомоги охоплюють втручання, обрані на підставі потреб, цінностей і переваг дитини або підлітка та його сім'ї чи опікуна. Вони можуть охоплювати санітарну просвіту, спілкування, матеріальну чи психологічну підтримку. Інтегровані послуги — це підходи для зміцнення співпраці, координації, інтеграції та гармонізації протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків з іншими програмами й послугами, пов'язаними з дитячим здоров'ям. Вони можуть охоплювати інтеграцію моделей скринінгу на ТБ, профілактики, діагностики та лікування ТБ з іншими платформами надання медичних послуг для матері та дитини (наприклад, антенатальна медична допомога, інтегроване ведення випадків на рівні громади, інтегроване ведення дитячих захворювань) та іншими супутніми послугами (наприклад, щодо ВІЛ, харчування, імунізації). До інших прикладів належать оцінювання дітей і підлітків із загальними супутніми захворюваннями (наприклад, менінгітом, неповноцінним харчуванням, пневмонією, хронічними захворюваннями легень, діабетом, ВІЛ) щодо ТБ та стратегії забезпечення громадського здоров'я, які інтегрують інформування дітей і підлітків про ТБ, просвітництво, скринінг, профілактику та виявлення випадків у діяльність з навчання та надання послуг.

xii Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

Визначення термінів хіі

**Система класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE):** Система оцінювання якості доказів і сили рекомендацій. Цей підхід є явним, всеосяжним, прозорим і прагматичним.[[6]](#footnote-6)

**Умови з високим рівнем передавання туберкульозу:** Місця з високою частотою перебування людей із невиявленою або недіагностованою ТБ-хворобою або місця, де присутні люди з заразним ТБ, де існує високий ризик передавання туберкульозу. Люди з туберкульозом найзаразніші, якщо не отримують лікування чи отримують неналежне лікування. Поширення збільшується внаслідок проведення процедур, що супроводжується утворенням аерозолю, й через присутність дуже сприйнятливих людей.

**Побутова контактна особа:** Людина, яка проживала в тому самому закритому житловому приміщенні, що й індексний пацієнт протягом однієї або декількох ночей чи протягом частих або тривалих денних періодів протягом 3 місяців до початку поточного лікування.

**Індексний випадок (індексний пацієнт) туберкульозу:** Початково виявлена людина будь-якого віку з вперше виявленим або рецидивним ТБ в конкретному домогосподарстві або в інших порівнянних умовах, в яких інші особи могли зазнавати впливу. Індексний випадок — це особа, на якій зосереджено відстеження контактів, котра, проте, не обов'язково є вихідним випадком.

**Заклад стаціонарного лікування:** Заклад охорони здоров’я, в якому людей приймають і розподіляють по ліжках під час діагностики та лікування й надання медичної допомоги принаймні на одну ніч.

**Інтегрований алгоритм ухвалення рішення про лікування:** Блок-схема, в якій бали, що ґрунтуються на фактичних даних, розподіляються за мікробіологічними, клінічними та рентгенологічними ознаками, що дозволяє клініцистам ухвалювати рішення про початок лікування ТБ в дітей.

**Аналіз крові з вивільненням гамма-інтерферону (IGRA):** Аналіз крові, що використовується для перевірки на наявність інфекції *Mycobacterium tuberculosis* шляхом вимірювання імунної відповіді організму на бактерії ТБ.

**Мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ):** Туберкульоз, спричинений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, які резистентні принаймні до рифампіцину та ізоніазиду.

**Новий випадок:** Уперше зареєстрований епізод ТБ в людини, яка ніколи не лікувалась від ТБ або приймала протитуберкульозні препарати менше як 1 місяць.

**Нетяжкий туберкульоз легень з метою визначення тривалості лікування чутливого туберкульозу:** Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений ТБ плевральний випіт або малобацилярне, безкавернозне захворювання, обмежене однією часткою легень і без міліарного малюнка.

**Необхідна кількість пацієнтів для скринінгу:** Кількість людей, яким необхідно пройти скринінг для виявлення ТБ-хвороби в однієї людини.

**Операційні дослідження чи дослідження з впровадження:** У контексті цього документа прикладні дослідження, спрямовані на створення критичної бази фактичних даних, яка надає інформацію про ефективне, стійке та комплексне вжиття заходів у межах системи охорони здоров'я для поліпшення стану здоров'я або результатів пацієнтів. Такі дослідження стосуються прогалин у знаннях між ефективністю, дієвістю та поточною практикою для досягнення найбільшого прогресу в боротьбі із захворюваннями.[[7]](#footnote-7) Операційні дослідження також надають особам, які ухвалюють рішення, інформацію, що дозволяє підвищити ефективність програм охорони здоров'я.[[8]](#footnote-8)

Визначення термінів хііі

**Заклад амбулаторного лікування:** Заклад охорони здоров’я, у якому люди проходять діагностику та отримують лікування та медичну допомогу, але не приймаються на нічліг (наприклад, амбулаторія, диспансер).

**Пасивне виявлення випадків:** Ініційований пацієнтом шлях до діагностики ТБ за участю особи з ТБ-хворобою, в якої спостерігаються симптоми, котрі він/вона вважає серйозними; така людина має доступ до медичної допомоги та звертається по неї, а також спонтанно звернулася до відповідного закладу охорони здоров’я; медичний працівник правильно оцінює, чи людина відповідає критеріям передбачуваного ТБ. Пасивне виявлення випадків також охоплює успішне використання діагностичного алгоритму з достатньою чутливістю та специфічністю для діагностики ТБ.

**Люди, які вживають наркотики:** Люди, що займаються шкідливим або небезпечним вживанням психоактивних речовин, що може негативно позначитися на їхньому здоров'ї, соціальному житті, ресурсах чи правовому становищі.

**Передбачуваний туберкульоз:** Особа із симптомами або ознаками, що вказують на ТБ.

**Раніше ліковані пацієнти:** Особи, які раніше приймали протитуберкульозні препарати, протягом 1 місяця або більше. Осіб, які раніше отримували лікування, могли лікувати за схемою першого ряду в разі чутливого ТБ, або за схемою другого ряду в разі форм хіміорезистентного ТБ.

**Програмне управління профілактичним лікуванням туберкульозу:** Усі скоординовані дії державних і приватних медичних працівників та громади, спрямовані на розширення масштабів профілактичного лікування ТБ для людей, які його потребують.

**Туберкульоз легень (ТБЛ) (класифікація):** Будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ з ураженням паренхіми легені або трахеобронхіального дерева, включно з туберкульозною внутрішньогрудною лімфаденопатією (медіастинальною та/або внутрішньогрудною), без рентгенологічних змін у легенях.10 Міліарний ТБ класифікується як ТБЛ, тому що присутнє ураження в легенях. Людина з ТБЛ та позалегеневим ТБ має бути класифікована як хвора на ТБЛ.

**Рифампіцин-резистентний туберкульоз (РР-TБ):** Туберкульоз, спричинений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, резистентними до рифампіцину. Ці штами можуть бути чутливими або резистентними до ізоніазиду (наприклад, МР ТБ) або резистентними до інших протитуберкульозних препаратів першого або другого ряду. У цій настанові та інших джерелах випадки МР ТБ й Риф ТБ часто групуються разом як МР/Риф ТБ та підлягають лікуванню за схемою МР ТБ.

**Рифампіцин-чутливий, ізоніазид-резистентний туберкульоз:** Туберкульоз, зумовлений штамами *Mycobacterium tuberculosis*, резистентними до ізоніазиду та чутливими до рифампіцину.

**Серйозна побічна реакція:** Несприятливе явище, яка може призвести до смерті чи небезпечного для життя досвіду, до госпіталізації чи продовження госпіталізації, до стійкої чи значної інвалідності або до вродженої аномалії. Цей термін охоплює серйозні побічні реакції, які не одразу призводять до одного з цих результатів, але потребують втручання для запобігання такого результату. Серйозні побічні реакції можуть потребувати радикального втручання, такого як припинення прийому препарату, який, ймовірно, спричинив цю реакцію.

**Тяжкий гострий стан неповноцінного харчування:** Наявність набряку обидвох стоп або сильне виснаження (співвідношення маси тіла до зросту/довжини тіла становить менше ніж -3 стандартні відхилення/Z-оцінки або окружність середини плеча становить менше як 115 мм).11

**Тяжкий позалегеневий туберкульоз:** Наявність міліарного (дисемінованого) ТБ або ТБ менінгіту. У дітей і підлітків, молодших за 15 років, до тяжких відносять позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольовані утворення середостіння без компресії).

xiv Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

**Тяжка пневмонія:** Кашель або ускладнене дихання плюс принаймні один із таких симптомів:

* центральний ціаноз або насичення киснем <90 % за даними пульсоксиметрії;
* тяжкий респіраторний дистрес (наприклад, рохкання, роздування крил носа, дуже значне втягнення грудної клітки);
* ознаки пневмонії із загальною ознакою небезпеки (неможливість смоктати грудь або пити, безперервне блювання, млявість чи втрата свідомості, судоми, стридор у спокійної дитини, тяжка гіпотрофія).8

**Вихідний випадок:** Особа з ТБ-хворобою, яка заразила інших у нових умовах. Це може бути індексний пацієнт або інша особа, яка не була виявлена.

**Систематичний скринінг на туберкульоз:** Систематичне виявлення людей із ризиком захворювання на ТБ-хворобу в заздалегідь визначеній цільовій групі шляхом оцінювання симптомів і використання аналізів, обстежень або інших процедур, що можуть бути застосовані швидко. Для тих, хто має позитивний результат скринінгу, діагноз треба встановити за допомогою одного або декількох діагностичних аналізів і додаткових клінічних обстежень. Цей термін інколи використовується взаємозамінно з терміном «активне виявлення випадків туберкульозу». Його потрібно відрізняти від тестування на ТБ-інфекцію (за допомогою туберкулінової шкірної проби або аналізу крові з вивільненням гамма-інтерферону).

**Результати лікування та рецидив:** Категорії результатів лікування, що використовуються в цьому документі, й термін «рецидив» застосовувалися відповідно до визначень, узгоджених для використання у програмах з боротьби з ТБ, якщо не зазначено інше.12,13

**Туберкулінова шкірна проба (ТШП):** Внутрішньошкірна ін'єкція комбінації мікобактеріальних антигенів, що спричиняють імунну відповідь (гіперчутливість уповільненого типу), яка представлена ущільненням, вимірюваним у міліметрах. ТШП використовується для діагностики ТБ-інфекції.

**Туберкульоз (ТБ):** Захворювання, зумовлене *Mycobacterium tuberculosis*. У цьому документі його зазвичай називають «ТБ-хвороба», щоб відрізнити від «ТБ-інфекції».

**Туберкульозна (ТБ) інфекція:** Стан стійкої імунної відповіді на стимуляцію антигенами *Mycobacterium tuberculosis* без ознак клінічно-маніфестної ТБ-хвороби. У цьому документі вона називається «ТБ-інфекцією», щоб відрізнити від «ТБ-хвороби». Немає золотого стандартного тесту для прямого виявлення інфекції *M. tuberculosis* у людей. Більшість інфікованих людей не мають ознак або симптомів ТБ, але схильні до ризику захворювання на ТБ-хворобу. Термін «латентна ТБ-інфекція», що використовується в попередній настанові, замінено терміном «ТБ-інфекція».

11 Кишеньковий довідник щодо надання стаціонарної допомоги дітям: рекомендації стосовно ведення поширених дитячих захворювань, 2-ге видання. / Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2nd edition. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373\_eng.pdf станом на 27.09.2021](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf%20%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%BC%20%D0%BD%D0%B0%2027.09.2021)).

12 Визначення та система звітування щодо туберкульозу – редакція 2013 року / Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision, Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 (WHO/ HIM/IB/2013,2; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345\_eng.pdf, станом на 11.03.2022).

13 Звіт про нараду експертів ВООЗ щодо визначення результатів лікування хіміорезистентного туберкульозу, 17–19 листопада 2020 року / Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17-19 November 2020,. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 (https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1336957/retrieve, станом на 11.03.2022)

Визначення термінів xv

**Профілактичне лікування туберкульозу (ПЛТ):** Лікування, запропоноване людям, які вважаються схильними до ризику захворювання на ТБ-хворобу, для зниження цього ризику. Також називається «лікування ТБ-інфекції» або «профілактична терапія ТБ».

**Недостатня маса тіла:** Серед підлітків це зазвичай стосується індексу маси тіла, нижчого за 18,5. Серед дітей віком до 10 років це зазвичай стосується Z-оцінки маси тіла до віку нижчої, за -2 стандартні відхилення.

# Зведена інформація

# **Вступ**

Діти та молоді підлітки (віком до 15 років) становлять близько 11 % всіх людей, хворих на туберкульоз (ТБ) у всьому світі. Це означає, що щорічно на ТБ хворіють 1,1 мільйона дітей, майже половина з яких молодша за п'ять років. У межах національних програм з боротьби з ТБ (НПБТ) діагностують менше, ніж половину таких дітей, що означає наявність великої прогалини у виявленні випадків захворювання *(1).* Причини цієї прогалини охоплюють проблеми зі збиранням зразків і бактеріологічним підтвердженням ТБ в дітей молодшого віку через олігобацилярний характер ТБ-хвороби в цій віковій групі та відсутність високочутливих експрес-тестів. У 2020 році пандемія COVID-19 зробила додатковий негативний вплив на виявлення ТБ в дітей. Крім прогалини у виявленні випадків, у 2020 році лише одна третина дітей віком до 5 років, що контактували з хворими на ТБ та відповідають критеріям профілактичного лікування ТБ (ПЛТ), отримувала його. Після інфікування діти молодшого віку наражаються на вищий ризик розвитку ТБ-хвороби, включно з тяжкими формами ТБ, й у більшості це відбувається протягом декількох місяців після впливу захворювання та інфікування *(2, 3).* За підрахунками, окрім дітей і підлітків молодшого віку щороку на ТБ хворіє більш ніж півмільйона підлітків старшого віку (15–19 років) *(4).*

Цілі сталого розвитку (ЦСР) Організації Об'єднаних Націй *(5)* та Стратегія *«Покласти край ТБ»* Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) *(6)* охоплюють ціль стосовно зниження захворюваності на ТБ на 80 % і смертності від ТБ на 90 %, які мають бути досягнуті до 2030 року, щодо вихідного рівня 2015 року. Крім того, для прискорення прогресу в досягненні цих глобальних цілей Резолюція, ухвалена Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй на Нараді високого рівня з боротьби з туберкульозом у вересні 2018 року, зобов'язує діагностувати та лікувати 40 мільйонів осіб з ТБ (включно з 3,5 млн дітей) та 1,5 мільйона осіб із хіміорезистентним ТБ (ХР ТБ) (включно з 115 000 дітей) до 2022 року. Вона також зобов'язує до 2022 року забезпечити ПЛТ принаймні 30 мільйонів людей (включно з 4 мільйонами дітей віком до п'яти років), 20 мільйонів інших побутових контактних осіб (включно з дітьми віком п'ять років і старшими) та 6 мільйонів людей, які живуть з ВІЛ (включно з дітьми) *(7).*

**Обґрунтування**

Для підтримки країн у профілактиці та веденні ТБ в дітей і підлітків Глобальна програма ВООЗ із боротьби з ТБ опублікувала у 2014 році *Настанову ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* *(8).* Після публікації другого видання стали доступні нові фактичні дані щодо підходів до діагностики ТБ, лікування чутливого ТБ, ХР ТБ та ТБ менінгіту, а також стосовно моделей медичної допомоги для дітей і підлітків. *Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків (2022)* є зведеною настановою нових та поточних рекомендацій (див. [додаток 1](#bookmark69)) та замінює настанову 2014 року. Вона доповнює наявні настанови ВООЗ щодо ведення ТБ, визнаючи унікальні характеристики та потреби цих груп пацієнтів, а також їхніх батьків, осіб, які здійснюють догляд, і сімей. Настанова доповнена *Операційним довідником ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків,* у якому містяться роз'яснення щодо того, як впроваджувати рекомендації, зазначені в цій настанові.

**Призначення**

Цілі цієї зведеної настанови 2022 року такі: надати особам, які визначають політику в галузі охорони здоров’я, й партнерам-виконавцям програм у галузі охорони здоров’я науково обґрунтовані рекомендації щодо каскаду медичної допомоги для дітей і підлітків; підтримати впровадження заходів щодо профілактики ТБ серед дітей і підлітків із груп ризику; покращити виявлення випадків ТБ та результати лікування дітей і підлітків з ТБ з використанням ефективних моделей надання медичної допомоги; й сприяти зниженню захворюваності та смертності від ТБ серед дітей і підлітків відповідно до глобальних цілей, у тому числі згідно з ЦСР *(5)*, Стратегією ВООЗ «Покласти край ТБ» *(6)* та Політичною декларацію Наради високого рівня Генеральної Асамблеї ООН стосовно боротьби з туберкульозом *(7).*

Зведена інформація xvіі

**Цільова аудиторія**

Цільова аудиторія цієї зведеної настанови складається здебільшого з НПБТ, програм первинної медичної допомоги (ПМД), програм охорони здоров'я матері та дитини, національних програм зі СНІДу (або їхніх аналогів у міністерствах охорони здоров'я) та інших осіб, які визначають політику в галузі охорони здоров'я. Вона також призначена для педіатрів загального профілю та спеціалізованих дитячих лікарів, клініцистів і лікарів-практиків, які працюють з ТБ, ВІЛ та/або інфекційними захворюваннями у державному й приватному секторах, для освітнього сектору, неурядових організацій, організацій громадянського суспільства та місцевих громад, а також технічних і виконавчих партнерів.

**Рекомендації щодо ведення ТБ в дітей і підлітків**

У рамках засідання Групи з розробки настанови (ГРН), скликаного ВООЗ у 2021 році, було ухвалено вісім нових рекомендацій щодо ведення ТБ в дітей і підлітків ([таблиця 1](#bookmark11)). Коротке викладення рекомендацій, зведених у цій настанові, наведено в [таблиці 2](#bookmark12) нижче.

Резюме всіх нових і зведених рекомендацій можна знайти у [вебдодатку 5](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352512%5C9789240046825-eng.pdf%26quot).

**Таблиця 1: Нові рекомендації *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу*. *Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 року***

**Діагностичні підходи**

1. У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень треба використовувати Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, носоглоткового аспірата, шлункового аспірата або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).

*(****ОНОВЛЕНА*** *настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків калу та шлункового аспірата; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька вірогідність доказів точності тесту з використанням носоглоткового аспірата)*

(

1. У дітей із підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров’я, для діагностики ТБ легень можна використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування.

*(****НОВА*** *тимчасова умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

**Схеми лікування**

1. Дітям і підліткам віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак мультирезистентного або рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф ТБ) треба призначати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR).

*(****НОВА*** *настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

1. У дітей з МР/Риф ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін.

*(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*14

1. У дітей із МР/Риф ТБ віком до 3 років деламанід можна використовувати в складі триваліших схем лікування.

хvііі Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

*(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)15*[[9]](#footnote-9)

1. У дітей і підлітків з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим ТБ менінгітом (без підозри або ознак МР/Риф ТБ) 6-місячна інтенсивна схема (6HRZEto) може використовуватися як альтернатива 12-місячної схеми ((2HRZE/10HR).

*(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

**Моделі лікування ТБ**

1. В умовах високого тягаря ТБ децентралізовані протитуберкульозні послуги можуть надаватися дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ.

*(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

1. На додаток до стандартних протитуберкульозних послуг інтегровані сімейно-орієнтовані послуги можуть надаватися дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ.

 *(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

**Таблиця 2: Рекомендації *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків*, 2022 року, за розділами та темами**

|  |  |
| --- | --- |
| **Розділ** | **Тема** |
| Скринінг | Скринінг на ТБ в цільових групах населення та відстеження контактів |
|  |  |
|  | Засоби скринінгу на ТБ |
|  | Консультування та тестування на ВІЛ побутових і близьких контактних осіб хворих на ТБ |
| Профілактика | Профілактика та контроль ТБ-інфекції: адміністративний контроль |
|  | Профілактика та контроль ТБ-інфекції: екологічний контроль |
|  | Профілактика та контроль ТБ-інфекції: захист органів дихання |
|  | Вакцинація БЦЖ: Вакцинація БЦЖ під час народження в порівнянні зі щепленням у віці шести тижнів |
|  | Вакцинація БЦЖ: Вибіркова вакцинація БЦЖ |
|  | Вакцинація БЦЖ: Необхідність ревакцинації |
|  | Вакцинація БЦЖ: Вакцинація БЦЖ для ВІЛ-інфікованих дітей |

Профілактичне лікування ТБ: Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичне лікування ТБ — Люди, які живуть з ВІЛ

Профілактичне лікування ТБ: Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ — Побутові контактні особи (незалежно від ВІЛ-статусу)

Зведена інформація іхх

Профілактичне лікування ТБ: Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ — Інші люди із груп ризику

Профілактичне лікування ТБ: Алгоритми виключення ТБ-хвороби

Профілактичне лікування ТБ: Тестування на ТБ-інфекцію

Профілактичне лікування ТБ: Варіанти профілактичного лікування ТБ

|  |  |
| --- | --- |
| Діагностичні | Використання комерційних серодіагностичних тестів |
| підходи | Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як початкові тести в дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень |

Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкові тести в підлітків і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ

Повторна діагностика тестами Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ легень

Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкові тести на ТБ легень у дорослих із загальної популяції, які мають або ознаки та симптоми ТБ, або рентгенографію грудної клітки з аномаліями легень, чи і те, і інше.

Використання тестів Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень

Автоматизовані тести на аналіз методом ампліфікації нуклеїнових кислот (АМАНК) середньої складності для виявлення ТБ та визначення резистентності до рифампіцину й ізоніазиду

Петлева ізотермічна ампліфікація

Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (аналіз сечі) (LF-LAM)

АМАНК низької складності для визначення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду

Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA)

Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами другого ряду (SL-LPA)

АМАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для визначення резистентності до піразинаміду

хx Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |
| --- | --- |
| Лікування  | Лікування тяжких форм ТБ легень у дітей |
|  | Лікування ТБ в немовлят віком 0-3 місяців  |
|  | Лікування кістково-суглобового ТБ в дітей |
|  | Використання дозування тричі на тиждень та комбінацій з фіксованою дозою у формі таблеток  |
|  | Застосування кортикостероїдів у разі ТБ менінгіту |
|  | 4-місячна схема лікування чутливого ТБ легень, що складається з ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду. |
|  | Схема лікування рифампіцин-чутливого та ізоніазид-резистентного ТБ |
|  | Скорочена цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, для лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентного ТБ (МР/Риф ТБ) |
|  | Триваліші схеми лікування МР/Риф ТБ |
|  | Схема бедаквілін, претоманід та лінезолід (BPaL) для лікування МР ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолонів. |
|  | Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МР ТБ із використанням посіву мазка мокротиння |
| Моделі надання  | Санітарна просвіта та консультування |
| протитуберкульозної медичної допомоги | Заходи для забезпечення прихильності до лікування |
| допомоги | Варіанти спосіб введення терапії  |
|  | Амбулаторна допомога для хворих на МР ТБ |
|  | Децентралізована модель надання допомоги хворим на МР ТБ |
| Особливі ситуації | Рутинне тестування на ВІЛ осіб з передбачуваним і діагностованим ТБ |
| Профілактика котримоксазолом у немовлят, дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ |
|  | Загальні рекомендації щодо відповідності пацієнтів критеріям для проведення АРТ |
|  | Терміни проведення АРТ в дітей і підлітків з ТБ |
|  | Схеми АРТ першого ряду |
|  | Схеми АРТ другого ряду |
|  | Лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування (ТГНХ) |
|  | Лікування помірної недостатності харчування |
|  | Відстеження контактів |

На підставі цих настанов були розроблені засоби для підтримки їхнього впровадження, до яких належать нові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування та оновлена таблиця дозування протитуберкульозних препаратів другого ряду. Відповідно до процесу оновлення настанов ВООЗ після поширення цієї настанови використовуватиметься систематичний і безперервний процес виявлення та заповнення прогалин у доказах. Якщо буде виявлено нові докази, які потенційно можуть вплинути на поточну базу даних для будь-якої рекомендації, вони будуть розглянуті з метою її оновлення. ВООЗ вітає пропозиції щодо включення додаткових питань в майбутні оновлення цієї настанови.16[[10]](#footnote-10)

Зведена інформація ххі

**Основні зміни настанови 2014 року в оновленні 2022 року**

У *Настанові ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання) у дітей 2014 року (друге видання) (8)* містяться 28 рекомендацій щодо ведення ТБ в дітей. Зведена настанова 2022 року охоплює: рекомендації з настанови 2014 року, які залишаються чинними (здебільшого теми, що залишаються ключовими компонентами високоякісної протитуберкульозної допомоги, за якими не проводилося оцінювання нових фактичних даних), відповідні рекомендації, що відтоді були опубліковані в інших настановах ВООЗ та нові рекомендації, опубліковані у 2022 році. Зведену інформацію про зміни в порівнянні з настановою 2014 року наведено в допоміжній таблиці в [додатку 2](#bookmark72). Крім того, у фокусі Зведеної настанови 2022 року діти й підлітки віком 0–19 років, тоді як попередня настанова були орієнтована на дітей і, меншою мірою, на підлітків молодшого віку (віком 10–14 років).

хxii Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

1. Вступ

* 1. Довідкова інформація

Діти та підлітки молодшого віку (віком до 15 років) становлять близько 11 % всіх людей, хворих на туберкульоз (ТБ) у всьому світі. Це означає, що щорічно на туберкульоз хворіють приблизно 1,1 мільйона дітей, майже половина з яких молодша за п'ять років. У межах національних програм з боротьби з ТБ (НПБТ) діагностують менше, ніж половину таких дітей, що означає наявність великої прогалини у виявленні випадків захворювання *(1).* Причини цієї прогалини охоплюють проблеми зі збиранням зразків і бактеріологічним підтвердженням ТБ в дітей молодшого віку через олігобацилярний характер ТБ-хвороби в цій віковій групі та відсутність високочутливих експрес-тестів *(10)*. У 2020 році пандемія COVID-19 зробила додатковий негативний вплив на виявлення ТБ в дітей: у порівнянні з 2019 роком кількість зареєстрованих випадків зменшилася на 24 % (для порівняння, кількість зареєстрованих випадків серед осіб віком 15 років і старших зменшилася на 18 %). Крім прогалини у виявленні випадків, у 2020 році лише одна третина дітей віком до 5 років, що контактували з хворими на ТБ та відповідають критеріям профілактичного лікування ТБ (ПЛТ), отримувала його *(1).* Після інфікування діти молодшого віку наражаються на вищий ризик розвитку ТБ-хвороби, включно з тяжкими формами ТБ, й у більшості це відбувається протягом декількох місяців після впливу захворювання та інфікування *(2, 3).* За підрахунками, окрім дітей і підлітків молодшого віку щороку на ТБ хворіє більш ніж пів мільйона підлітків старшого віку (віком 15–19 років) *(4)*.

Цілі сталого розвитку (ЦСР) Організації Об'єднаних Націй *(5)* та *Стратегія «Покласти край ТБ»* Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) *(6)* охоплюють ціль стосовно зниження захворюваності на ТБ на 80 % і смертності від ТБ на 90 %, які мають бути досягнуті до 2030 року, щодо вихідного рівня 2015 року. Крім того, для прискорення прогресу в досягненні цих глобальних цілей Резолюція, ухвалена Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй на Нараді високого рівня з боротьби з туберкульозом у вересні 2018 року, зобов'язує діагностувати та лікувати 40 мільйонів осіб з туберкульозом (включно з 3,5 млн дітей) та 1,5 мільйона осіб із ХР ТБ (включно з 115 000 дітей) до 2022 року. Вона також зобов'язує до 2022 року забезпечити ПЛТ принаймні 30 мільйонів людей (включно з 4 мільйонами дітей віком до п'яти років), 20 мільйонів побутових контактних осіб (включно з дітьми віком п'ять років і старшими) та 6 мільйонів людей, які живуть з ВІЛ (включно з дітьми) *(7).*

Для підтримки країн у профілактиці та веденні ТБ в дітей і підлітків Глобальна програма ВООЗ із боротьби з туберкульозом опублікувала у 2014 році *Настанову ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом / Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (second edition).* Після публікації цієї настанови нові рекомендації та настанови з ведення ТБ були опубліковані в настановах ВООЗ та інших програмних документах щодо профілактики, скринінгу, діагностики, лікування, ведення та моделей надання протитуберкульозної допомоги. Багато з цих рекомендацій також застосовні до дітей і підлітків. Крім того, у 2021 році ВООЗ отримала нові фактичні дані щодо ведення ТБ в дітей і підлітків. Деякі з цих даних були отримані у відповідь на конкретний запит ВООЗ щодо надання даних про лікування ТБ в дітей і підлітків, опублікований як Висловлення зацікавленості (Expression

of Interest) в липні 2020 року,17[[11]](#footnote-11) яке було розроблено в консультації з основною командою Робочої групи з ТБ в дітей і підлітків.18[[12]](#footnote-12) Дані рандомізованого контрольованого клінічного випробування щодо скорочення термінів лікування дітей з нетяжким ТБ було надано ВООЗ у 2021 році. Тому 2021 року ВООЗ скликала Групу з розробки настанови (ГРН) для розгляду нових даних про ведення ТБ в дітей і підлітків. Ця оновлена настанова охоплює нові рекомендації, які були ухвалені на засіданні ГРН в травні-червні 2021 року, а також поточні рекомендації з інших настанов ВООЗ, що стосуються ведення ТБ в дітей і підлітків (включно з тими, що містяться в попередніх настановах з ведення ТБ в дітей, які пройшли валідацію). Це оновлення поєднує всі рекомендації в одній настанові.

* 1. Обґрунтування розробки Зведеної настанови 2022 року

З моменту публікації *Настанови ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом* / *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (second edition)* (2014) *(8)* було проведено безліч досліджень, включно з оглядами літератури, рандомізованими контрольованими випробуваннями, обсерваційними дослідженнями, фармакокінетичними (ФК) та фармакодинамічними дослідженнями й дослідженнями економічної ефективності, в яких оцінювався вплив різних втручань. Вони стосувалися підходів до діагностики ТБ, лікування чутливого ТБ (Ч ТБ), хіміорезистентного ТБ (ХР ТБ) й ТБ менінгіту (ТБМ), а також моделей лікування ТБ, що застосовуються в дітей і підлітків. Тому настав час розглянути ці нові дані та оновити рекомендації 2014 року. Інші рекомендації з настанови 2014 року були переглянуті на їхню поточну актуальність. Було вирішено, щоб нова настанова буде зведеною й об'єднуватиме як нові, так і наявні рекомендації для дітей і підлітків.

* 1. **Цілі Зведеної настанови 2022 року**

Цілі зведеної настанови 2022 року щодо ведення ТБ в дітей і підлітків:

1. надати особам, які визначають політику в галузі охорони здоров’я, й партнерам-виконавцям програм в галузі охорони здоров’я науково обґрунтовані рекомендації щодо каскаду медичної допомоги для дітей і підлітків; підтримати впровадження заходів щодо профілактики ТБ серед дітей і підлітків з груп ризику; покращити виявлення випадків ТБ та результати лікування дітей і підлітків з ТБ з використанням ефективних моделей надання медичної допомоги;
2. сприяти зниженню захворюваності та смертності внаслідок ТБ серед дітей і підлітків відповідно до глобальних цілей, у тому числі згідно з ЦСР *(5)*, Стратегією ВООЗ «Покласти край ТБ» *(6)* та Політичною декларацію Наради високого рівня Генеральної Асамблеї ООН стосовно боротьби з туберкульозом *(7).*
	1. Цільова аудиторія

Цільова аудиторія цієї зведеної настанови складається здебільшого з НПБТ, програм первинної медичної допомоги (ПМД), програм охорони здоров'я матері та дитини, національних програм зі СНІДу (або їхніх аналогів у міністерствах охорони здоров'я) та інших осіб, які визначають політику в галузі охорони здоров'я. Вона також призначена для педіатрів загального профілю та спеціалізованих дитячих лікарів, клініцистів і лікарів-практиків, які працюють з ТБ, ВІЛ та/або інфекційними захворюваннями у державному й приватному секторах, для освітнього сектору, неурядових організацій, організацій громадянського суспільства та місцевих громад, а також технічних і виконавчих партнерів.

* 1. Рекомендації ВООЗ щодо ведення ТБ в дітей і підлітків

Зведена настанова 2022 року є істотним оновленням у порівнянні з попередньою настановою, випущеною у 2014 році. Вона охоплює: І) нові рекомендації, що ґрунтуються на розгляді нових наявних доказів, пов'язаних з запитаннями, що сформульовані згідно з формулою ПВПР (PICO) (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes), які були розроблені для цього оновлення настанови; ІІ) рекомендації, що стосуються дітей і підлітків, з інших настанов ВООЗ стосовно ТБ, випущених починаючи з 2014 року; ІІІ) декілька рекомендацій з настанови 2014 року, які залишилися незмінними. Ці останні рекомендації охоплюють ключові компоненти високоякісної протитуберкульозної допомоги, щодо яких огляд фактичних даних або не проводився (наприклад, тестування на ВІЛ для осіб з передбачуваним ТБ та ТБ-хворобою), або стосовно яких не було одержано нових фактичних даних.
Зведену інформацію про зміни в порівнянні з настановою 2014 року наведено в допоміжній таблиці в [додатку 2](#bookmark72).

Повна інформація про нові рекомендації, включно з доказами та обґрунтуванням, міркуваннями щодо підгруп та впровадження, а також моніторингу й оцінювання, представлена в цій настанові. Інші рекомендації ВООЗ, що стосуються ведення ТБ в дітей і підлітків, зведені до таблиць у відповідних розділах. Важливо відзначити, що було включено оригінальне формулювання рекомендацій, яке ґрунтується на вихідній настанові. У деяких вихідних настановах вікові групи визначені інакше, ніж у Зведеній настанові щодо ведення ТБ в дітей і підлітків 2022 року, а вікова група для дорослих може охоплювати підлітків віком 15 років і старших. У такому разі це зазначено в таблицях. Користувачам цього оновлення настанови рекомендується звернутися до початкової настанови для отримання повної інформації, пов'язаної з рекомендацією. Крім того, всі рекомендації ВООЗ щодо ТБ тепер включені до Платформи ВООЗ для обміну знаннями про ТБ (ПОЗ)19[[13]](#footnote-13), на якій можна здійснювати пошук за групами населення (наприклад, діти або люди, які живуть з ВІЛ) чи за темами (наприклад, діагностика чи лікування). Додаткові відомості див. у розділі 1.7.

Для зручності пошуку повний огляд всіх нових і зведених рекомендацій включено до [вебдодатка 5](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352512%5C9789240046825-eng.pdf%26quot).

* 1. Обсяг оновлення настанови

Групою населення, що є об’єктом зацікавлення цієї настанови, є діти та підлітки, які визначаються як:

* Дитина — це особа віком до 10 років.
* Підлітком вважається особа віком 10–19 років (включно).

Як аналітична основа в процесі визначення обсягу оновлення настанови використовувався шлях розвитку ТБ-інфекції та ТБ-хвороби в окремої дитини чи підлітка, а також взаємодія й утримання на послідовних етапах лікування (що називається «каскадом лікування») ([рисунок 1](#bookmark25)) *(10)*. Цей шлях охоплює декілька етапів від контакту з людиною з інфекційною формою ТБ, що призводить до подальшої ТБ-інфекції й, у деяких випадках, до прогресування до ТБ-хвороби. Кожен з етапів каскаду медичної допомоги потребує проведення на підставі фактичних даних втручань, спрямованих на зниження передавання ТБ, профілактику ТБ, забезпечення ранньої та точної діагностики ТБ і на оптимізацію результатів лікування дітей з Ч ТБ або ХР ТБ. Крім того, для оптимізації доступу до високоякісної медичної допомоги необхідні послуги, орієнтовані на дітей, підлітків і сім'ї.

**Рисунок 1: Каскад медичної допомоги для дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ або страждають на ТБ, з широкими темами запитань PICO з відповідними номерами згідно з розділом 1.3.1**



**Лікування Ч-ТБ, МР-ТБ та ТБМ**

**(РІСО 3, 5а та 4b та 5)**

*Джерело: Дорожня карта з ліквідації ТБ серед дітей і підлітків. / Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Друге видання. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2018 року.*

*Ч ТБ/ХР ТБ: ТБ — чутливий ТБ/хіміорезистентний ТБ; ТБМ — ТБ менінгіт.*

Ґрунтуючись на такому розумінні каскаду протитуберкульозної допомоги для дітей і підлітків, потенційний внесок втручань, націлених на різні етапи цього каскаду, резюмується в наведеній нижче логічній моделі (яка використовувалася для розробки цієї настанови) з потенційним внеском доказів у короткострокові та довгострокові результати ([рисунок 2](#bookmark26)).

**Рисунок 2: Логічна модель, яка використовується в Настанові щодо ведення ТБ в дітей і підлітків**

\* Числові значення під короткостроковими та довгостроковими результатами стосуються запитань PICO, наведених у розділі 1.6.1.

*Ч ТБ/ХР ТБ — чутливий ТБ/хіміорезистентний ТБ.*

Керівна група ВООЗ підготувала серію запитань PICO, які були обговорені та узгоджені ГРН у ході підготовчого вебінару. Для кожного з запитань PICO було запитано або замовлено систематичні огляди чи інші дослідження. Крім того, були сформульовані два пріоритетні довідкові запитання, щоб забезпечити додаткове розуміння міркувань щодо впровадження, пов'язаних із протитуберкульозною допомогою для дітей і підлітків. Після розгляду попередніх даних ГРН рекомендувала, щоб одне запитання PICO (запитання PICO 1 про скринінг на ТБ) надалі не розглядалося, оскільки фактичні дані для цього запитання безпосередньо збігаються з фактичними даними, розглянутими для *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз), опублікованої у 2021 році. (11)!* Тому це запитання PICO не розглядалося ГРН на засіданні, проведеному в травні-червні 2021 року.

* + 1. **Запитання PICO**

**Запитання PICO 1: Підходи до скринінгу на ТБ в дітей віком до 10 років**

Які засоби скринінгу потрібно використовувати для систематичного скринінгу на ТБ дітей віком до 10 років, котрі звертаються по медичну допомогу?

1. У дітей віком до 10 років, які звертаються по медичну допомогу за умов високої поширеності ТБ, потрібно використовувати систематичний скринінг на ТБЛ із використанням рентгенографії органів грудної клітки (РОГК) чи комбінований еталонний стандарт?
2. У дітей віком до 10 років, які звертаються по медичну допомогу в умовах високої поширеності ТБ, потрібно використовувати систематичний скринінг на ТБ легень із використанням скринінгу симптомів чи комбінований еталонний стандарт?

**Запитання PICO 2: Підходи до діагностики ТБ в дітей**

1. У дітей віком до 10 років з підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров’я, потрібно використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для діагностики ТБ легень чи мікробіологічне дослідження або багатоелементний еталонний стандарт?
2. У дітей віком до 10 років з ознаками та симптомами ТБ легень, які звертаються по допомогу до медичних закладів, потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата або калу для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину чи мікробіологічне дослідження або багатоелементний еталонний стандарт?
3. Яка діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для виявлення ТБ легень у дітей віком до 10 років у порівнянні з мікробіологічним дослідженням або багатоелементним еталонним стандартом?
4. Яка діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для визначення резистентності до рифампіцину в дітей віком до 10 років з мікробіологічним дослідженням або багатоелементним еталонним стандартом?

**Запитання PICO 3: Скорочення лікування в дітей і підлітків з нетяжким чутливим ТБ**

У дітей і підлітків з нетяжким ТБ потрібно використовувати 4-місячну схему лікування чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

**Запитання PICO 4: Лікування рифампіцин-резистентного/мультирезистентного ТБ (МР/Риф ТБ)**

1. У пацієнтів з МР/Риф ТБ віком до 6 років потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, яка містить бедаквілін, чи інші схеми без бедаквіліну, що відповідають настановам ВООЗ?
2. У пацієнтів з МР/Риф ТБ віком до 3 років потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, яка містить деламанід, чи інші схеми без деламаніду, що відповідають настановам ВООЗ?

**Запитання PICO 5: Лікування ТБ менінгіту в дітей**

У дітей і підлітків з передбачуваним або бактеріологічно підтвердженим чутливим ТБ менінгітом потрібно використовувати 6-місячну інтенсивну схему чи 12-місячну схему, що відповідає поточним настановам ВООЗ?

**Запитання PICO 6: Моделі медичної допомоги під час виявлення випадків ТБ та профілактики ТБ, якщо поширеність ТБ в загальній популяції становить 100 та більше випадків на 100 000 осіб:**

1. У дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати децентралізацію протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків чи протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих чи третинних лікарень)?
2. Для збільшення охоплення ПЛТ серед дітей і підлітків, схильних до ризику зараження ТБ, треба використовувати децентралізацію послуг з профілактики та лікування ТБ чи послуги з профілактики та лікування ТБ мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих або третинних лікарень)?
3. Для дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?
4. У дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ, потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення ПЛТ серед відповідних дітей і підлітків?
	* 1. **Загальні запитання**
5. Якими є соціально-економічні наслідки ТБ для дітей і підлітків та їхніх сімей?
6. У який спосіб підлітки, хворі на ТБ, або ті, що відповідають критеріям проведення ПЛТ, можуть бути оптимально залучені до надання їм медичної допомоги?
	1. Публікація, розповсюдження, оцінювання та закінчення терміну дії настанови

Електронна версія Зведеної настанови щодо ведення ТБ в дітей і підлітків стане складовою [ПОД щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot) яке охоплює такі компоненти кожного модуля стосовно ТБ: І) зведена настанова; ІІ) операційні довідники з роз'ясненням щодо впровадження; ІІІ) каталог електронних навчальних матеріалів ВООЗ.

До подальших стратегій розповсюдження цієї настанови належать глобальні, регіональні та національні вебінари і консультації, розробка навчальних матеріалів на підставі настанови та операційного довідника, технічна підтримка країн під час перевірки програм та інші місії в країнах, а також огляд національних стратегічних планів і заявок на фінансування.

Дані, зібрані для щорічних глобальних звітів щодо ТБ, оцінюватимуться для моніторингу показників захворюваності на ТБ серед дітей (0–4 та 5–9 років) і підлітків (10–14 та 15–19 років), а також частки зареєстрованих випадків ТБ серед дітей і підлітків віком до 15 років (як для Ч ТБ, так і для ХР ТБ, а також показників охоплення протитуберкульозним лікуванням дітей віком до 5 років, дітей і підлітків молодшого віком 5-14 років). Інші показники, які будуть відстежуватися, охоплюють результати лікування ТБ для дітей і підлітків віком до 15 років, а також охоплення ПЛТ серед відповідних контактних осіб віком до 5 років, а також контактних осіб старшого віку.

Рекомендації, включені до зведеної настанови 2022 року, будуть розглянуті на потребу в оновленні за п'ять років або раніше, якщо з'являться нові докази. Для тимчасової рекомендації щодо використання алгоритмів ухвалення рішення про лікування нові дані будуть отримані та розглянуті протягом дворічного періоду.

* 1. Структура документа

Резюме структури настанови, включно з коротким описом змісту, представлено у [вставці 1](#bookmark31).

**Вставка 1: Структура Зведеної настанови 2022 року**

**Розділ 1** є введенням та містить довідкову інформацію, огляд сфери застосування (включно з запитаннями PICO та довідковими запитаннями), обґрунтування, цілі та цільову аудиторію настанови.

**Розділ 2** охоплює рекомендації ВООЗ щодо скринінгу та відстеження контактів, які стосуються дітей і підлітків. Хоча в цих сферах ГРН не давала нових рекомендацій щодо ведення ТБ в дітей і підлітків, у 2021 році ВООЗ випустила нові рекомендації щодо скринінгу ТБ в дітей і підлітків, які охоплюють рекомендації щодо особливих груп пацієнтів, що підлягають скринінгу (особи, які живуть з ВІЛ-інфекцією, та їхні близькі контактні особи), й засобів скринінгу, які можна застосовувати. Інші рекомендації в цьому розділі стосуються відстеження контактів.

**Розділ 3** присвячений профілактиці ТБ. Він охоплює наявні рекомендації щодо профілактики та контролю ТБ-інфекції, а також ПЛТ. Рекомендації щодо ТБ стосуються виявлення груп населення, які мають бути обстежені на ТБ-інфекцію, алгоритмів виключення ТБ-хвороби, аналізів на ТБ-інфекцію та схеми ПЛТ. До цього розділу також включено рекомендації з вакцинації БЦЖ, опубліковані в документі з викладенням позиції ВООЗ у 2018 році.

**Розділ 4** охоплює рекомендації ВООЗ щодо підходів до діагностики ТБ. На засіданні ГРН у 2021 році було надано дві нові рекомендації з таких питань: І) використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину; ІІ) використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування в дітей з передбачуваним ТБ легень. Інші рекомендації, наведені в цьому розділі, охоплюють поточні рекомендації ВООЗ щодо діагностичних експрес-тестів, включно з Xpert MIB/RIF, Xpert Ultra, Iruennt MIB, MIB Plus та Iruennt MIB-RIF Dx, ліпоарабіноманійним тестом сечі з боковим зсувом (аналіз сечі) (LF-LAM), автоматизованими аналізами методом ампліфікації нуклеїнових кислот, аналізами методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами та аналізами ампліфікації нуклеїнових кислот на основі зворотної гібридизації високої складності.

**Розділ 5** присвячений лікуванню ТБ. ГРН з ТБ в дітей і підлітків надала чотири нові рекомендації стосовно лікування ТБ: І) 4-місячну схему для дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким чутливим ТБ; ІІ) 6-місячну інтенсивну схему лікування ТБ менінгіту, що складається з ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етіонаміду; ІІІ) використання бедаквіліну у складі коротших або триваліших схем у дітей різного віку для лікування МР/Риф ТБ; IV) використання деламаніду в складі триваліших схем у дітей різного віку для лікування МР/Риф ТБ. У цьому розділі також об'єднані інші чинні рекомендації з лікування, в тому числі для чутливого ТБ, і хіміорезистентного ТБ, а також для тяжких форм ПЛТБ.

**Розділ 6** охоплює рекомендації ВООЗ щодо моделей надання медичної допомоги. У 2021 році були затверджені дві нові рекомендації стосовно моделей надання медичної допомоги, у тому числі одна щодо децентралізованої медичної допомоги та інша стосовно сімейно-орієнтованої медичної допомоги. Інші рекомендації ВООЗ, наведені в цьому розділі, охоплюють наявні рекомендації з санітарної просвіти та консультування, втручань, що забезпечують прихильність до лікування, підтримки під час лікування та децентралізованої медичної допомоги для людей з МР/Риф ТБ.

**Розділ 7** охоплює наявні рекомендації ВООЗ щодо декількох особливих ситуацій, таких як надання медичної допомоги дітям або підліткам, які живуть з ТБ та ВІЛ, надання медичної допомоги дітям з ТБ й неповноцінним харчуванням, а також оптимальне вигодовування немовлят, народжених матерями з ТБ. Рекомендації щодо ВІЛ охоплюють рекомендації стосовно тестування на ВІЛ, відповідності критеріям проведення та термінів антиретровірусної терапії (АРТ), профілактики котримоксазолом і схем лікування АРТ.

У **розділі 8** описані Пріоритети майбутніх досліджень, які були визначені на засіданні ГРН, проведеному у 2021 році. Це сигнальні галузі, в яких необхідно одержати додаткові докази для покращення профілактики, ведення та лікування ТБ в дітей і підлітків.

8 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

# Скринінг на ТБ та відстеження контактів

У цьому розділі наведені поточні рекомендації ВООЗ зі скринінгу на ТБ та відстеження контактів, які застосовуються до дітей і підлітків. Вони були об'єднані з поточними рекомендаціями ВООЗ щодо систематичного скринінгу на ТБ та відстеження контактів, а саме зі *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз* та *Настанови ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом* *(друге видання)* (8). Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідної настанови або [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot).

**Таблиця 3: Рекомендації ВООЗ щодо скринінгу на ТБ та відстеження контактів — у дітей і підлітків**

**Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг – систематичний скринінг на туберкульоз *(11)***

***Скринінг на ТБ в цільових групах населення***

Побутові контактні особи та інші тісні контактні особи хворих на ТБ-хворобою повинні проходити систематичний скринінг на ТБ-хворобу.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Люди, які живуть із ВІЛ, повинні проходити систематичний скринінг на ТБ-хворобу під час кожного відвідування закладу охорони здоров’я.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Систематичний скринінг на ТБ-хворобу може проводитися серед підгруп населення зі структурними чинниками ризику ТБ. До них належать громади міської бідноти, безхатченки, громади, що проживають у віддалених чи ізольованих регіонах, корінне населення, мігранти, біженці, внутрішньо переміщені особи та інші вразливі чи маргіналізовані групи з обмеженим доступом до медичного обслуговування.

*(Поточна рекомендація: умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

***Засоби скринінгу на ТБ***

Серед осіб віком 15 років і старших із груп населення, яким рекомендується скринінг на ТБ, систематичний скринінг на ТБ може проводитися з використанням скринінгу симптомів, РОГК або молекулярних експрес-тестів, рекомендованих ВООЗ, окремо або в комбінації.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів для точності методу дослідження)*

Серед осіб віком 15 років і старших із груп населенням, яким рекомендується скринінг на ТБ, для скринінгу та сортування осіб на ТБ-хворобу для інтерпретації цифрових рентгенограм органів грудної клітки можуть використовуватися комп'ютерні програми виявлення замість фахівців, які зчитують результати,

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

Серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, потрібно проводити систематичний скринінг на ТБ з використанням рекомендованого ВООЗ чотирисимптомного скринінгу; ті, хто повідомляє про якийсь один з таких симптомів, як поточний кашель, гарячка, втрата ваги або нічна пітливість, можуть бути хворі на ТБ й повинні бути обстежені на туберкульоз та інші захворювання.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Серед дорослих і підлітків, які живуть з ВІЛ, визначення С-реактивного білка з пороговим значенням >5 мг/л може бути використане для скринінгу на ТБ-хворобу.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів для точності методу дослідження)*

Серед дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, рентгенографію грудної клітки можна використовувати для скринінгу на ТБ-хворобу.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності методу дослідження)*

Серед дорослих і підлітків, які живуть із ВІЛ, рекомендовані ВООЗ молекулярні експрес-тести можуть використовуватися для скринінгу на ТБ-хворобу.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності методу дослідження)*

Дорослі та підлітки, стаціонарні пацієнти з ВІЛ у медичних відділеннях, де поширеність ТБ перевищує 10 %, мають систематично проходити обстеження на ТБ за допомогою рекомендованого ВООЗ молекулярного експрес-тесту.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності методу дослідження)*

Серед осіб віком до 15 років, які є близькими контактними особами хворих на ТБ, потрібно проводити систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, включно з одним із таких симптомів, як кашель, гарячка або погане набирання ваги; або РОГК; чи з оцінюванням і симптомів, і РОГК.

*(Настійна рекомендація, помірна або низька вірогідність доказів точності методу дослідження)*

Серед дітей віком до 10 років, які живуть з ВІЛ, потрібно проводити систематичний скринінг на ТБ з використанням скринінгу симптомів, включно з одним із таких поточних симптомів, як кашель, гарячка або погане набирання ваги чи тісний контакт із хворим на ТБ.

*(Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту)*

**Настанові ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом. Друге видання *(8)***

В умовах високої поширеності ВІЛ усі побутові та близькі контактні особи хворих на ТБ повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

В умовах низької поширеності ВІЛ усім побутовим і близьким контактним особам хворих на ТБ, які мають симптоми, сумісні із захворюванням на ТБ, може бути запропоновано консультування та тестування на ВІЛ у рамках їхнього клінічного обстеження.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Усі побутові контактні особи індексного випадку, що є людиною, яка живе з ВІЛ, повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

# Профілактика ТБ

У цей розділ включені поточні рекомендації ВООЗ стосовно профілактики ТБ, які застосовуються до дітей і підлітків. Вони були об'єднані з поточними настановами ВООЗ стосовно ТБ-інфекції, профілактики та контролю ТБ, Документом з викладенням позиції щодо БЦЖ та настановами стосовно ПЛТ, а саме з *Настановою ВООЗ з профілактики туберкульозної інфекції та її контролю, оновлення 2019 року* *(12)*, *Вакцини БЦЖ: Документом із викладенням позиції ВООЗ (опублікований у Щотижневому епідеміологічному звіті*) *(13)* та *Зведено настановою ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: Профілактика — профілактичне лікування туберкульозу (14).* Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідних настанов або [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot).

**Таблиця 4: Рекомендації ВООЗ з профілактики ТБ-інфекції та її контролю, вакцинації БЦЖ та ПЛТ — у дітей і підлітків**

**Профілактика та контроль ТБ-інфекції: Настанова ВООЗ з профілактики туберкульозної інфекції та її контролю, оновлення 2019 року *(12)***

***Адміністративний контроль***

Сортування осіб з ознаками та симптомами ТБ чи з ТБ-хворобою рекомендується для зменшення передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам (включно з медичними працівниками на рівні громади (МПГ), особам, які відвідують заклади охорони здоров’я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Респіраторне розділення/ізоляція людей з передбачуваним або підтвердженим заразним ТБ рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам або іншим особам, які відвідують заклади охорони здоров’я.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Швидкий початок ефективного лікування ТБ в людей з ТБ-хворобою рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров’я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Дотримання респіраторної гігієни (включно з кашльовим етикетом) людьми з передбачуваним або підтвердженим ТБ рекомендується для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров’я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

*(Настійна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Екологічний контроль***

Для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров’я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання, рекомендується використовувати системи ультрафіолетового бактерицидного випромінювання (УФБВ), що фізично розташовані вище за рівень людей.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*

Системи вентиляції (включно з природною, змішаною, механічною вентиляцією та рециркуляцією повітря через повітряні фільтри з високоефективним утриманням часток (HEPA)) рекомендуються для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров’я, або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Захист органів дихання***

Протиаерозольний респіратор у рамках програми захисту органів дихання рекомендуються для зниження передавання *M. tuberculosis* медичним працівникам, особам, які відвідують заклади охорони здоров’я або іншим особам, що перебувають в умовах високого ризику передавання.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

**Вакцинація БЦЖ: Вакцини БЦЖ: Документ з викладенням позиції ВООЗ, 2018 *(13)***

***Вакцинація бацилою Кальметта — Герена (БЦЖ) під час народження в порівнянні з вакцинацією у віці 6 тижнів.***

Для профілактики ТБ й прокази в країнах або умовах із високою захворюваністю на ТБ та/або проказу разову дозу вакцини БЦЖ потрібно вводити новонародженим під час народження або якнайшвидше після цього. Якщо не має змоги ввести її під час народження, потрібно зробити це за першої можливості й не відкладати. Будь-яка затримка з вакцинацією може призвести до можливості відомого або невідомого контакту з особою, інфікованою ТБ або проказою.

Спільне введення БЦЖ з дозою вакцини проти гепатиту В під час народження безпечне й настійно рекомендується. Щоб уникнути втрачених можливостей для неонатальної вакцинації, багатодозові флакони з вакциною БЦЖ потрібно відкривати та використовувати, попри будь-які можливі втрати невикористаної вакцини.

Якщо введення дози під час народження було пропущено, рекомендується наздоганяльна вакцинація нещеплених немовлят старшого віку й дітей, оскільки докази показують, що вона корисна. Наздоганяльна вакцинація повинна бути виконана під час першого зручного контакту дитини з системою охорони здоров'я, щоб звести до мінімуму відомий або невідомий контакт з особою, інфікованою ТБ або проказою.

***Вибіркова вакцинація БЦЖ***

Країни з низькою захворюваністю на ТБ або проказою можуть обрати вибіркову вакцинацію новонароджених із визнаних груп ризи розвитку цих захворювань. До груп високого ризику для вакцинації БЦЖ належать:

* Новонароджені батьками (або з іншою близькою контактною особою/родичем) з попереднім захворюванням на ТБ або проказу
* Новонароджені в домогосподарствах, члени яких подорожували в країни з високою захворюваністю на ТБ та/або проказу
* Новонароджені, що належать до будь-якої іншої виявленої на місцевому рівні групи ризику розвитку ТБ та/або прокази

У деяких країнах із низькою захворюваністю на ТБ вакцинація БЦЖ значною мірою замінюється інтенсивним виявленням випадків, відстеженням контактів і контрольованим раннім лікуванням.

**Необхідність ревакцинації**

Дослідження показують мінімальні докази або відсутність додаткових переваг повторної вакцинації БЦЖ проти ТБ або прокази. Тому ревакцинація не рекомендується навіть якщо реакція на ШТП або результат IGRA негативний. Відсутність рубця БЦЖ після щеплення не свідчить про відсутність захисту та не є показанням до ревакцинації.

***Вакцинація БЦЖ для ВІЛ-інфікованих немовлят***

Діти, що інфіковані ВІЛ на момент вакцинації БЦЖ під час народження, мають підвищений ризик розвитку дисемінованої БЦЖ-хвороби. Однак, якщо ВІЛ-інфіковані особи, включно з дітьми, отримують АРТ, клінічно здорові та імунологічно стабільні (відсоток клітин CD4 >25 % для дітей віком до 5 років або кількість клітин CD4 >200 для дітей віком >5 років), їм потрібно пройти вакцинацію БЦЖ.

* Загалом групи населення з високою поширеністю ВІЛ-інфекції також несуть найбільший тягар ТБ; в таких групах пацієнтів переваги потенційної профілактики тяжкого ТБ у вигляді вакцинації під час народження переважуються ризиками, пов'язаними з використанням вакцини БЦЖ. Тому в таких групах населення рекомендується:
* Новонароджені, народжені від жінок із невідомим ВІЛ-статусом, мають бути щеплені, оскільки переваги вакцинації БЦЖ переважують ризики.
* Новонароджених із невідомим ВІЛ-статусом, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок, потрібно вакцинувати, якщо вони не мають клінічних ознак, що вказують на ВІЛ-інфекцію, незалежно від того, чи отримує мати АРТ.
* Хоча докази обмежені, для новонароджених з ВІЛ-інфекцією, підтвердженою раннім вірусологічним аналізом, вакцинацію БЦЖ потрібно відкласти, доки не буде розпочато АРТ й не буде підтверджено клінічний та імунологічний стан дитини (відсоток клітин CD4 >25 %).

**Профілактичне лікування ТБ: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: Профілактика - профілактичне лікування туберкульозу, 2020 *(14)***

***Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та ПЛТ – люди, які живуть з ВІЛ***

Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, у яких малоймовірна наявність ТБ-хвороби, повинні отримувати профілактичне лікування ТБ в рамках інтегрованого пакета послуг з лікування ВІЛ. Лікування також потрібно призначати особам, які отримують антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і тим, хто раніше лікувався від ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть у разі недоступності тестування на ТБ-інфекцію.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)*

Діти віком до 12 місяців, які живуть з ВІЛ, що перебувають у контакті з людиною, хворою на ТБ, і у яких малоймовірна наявність ТБ-хвороби на підставі відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, повинні отримувати профілактичне лікування ТБ.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)

Дітям віком старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, у котрих малоймовірна наявність ТБ-хвороби за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, потрібно пропонувати профілактичне лікування від ТБ в рамках комплексного пакета заходів з профілактики та лікування ВІЛ, якщо вони живуть у середовищі з високим рівнем передавання ТБ, незалежно від контакту з ТБ.

*(Настійна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*

Усі діти, які живуть із ВІЛ, що успішно завершили лікування від ТБ, можуть пройти профілактичне лікування від ТБ.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ — побутові контактні особи (незалежно від ВІЛ-статусу)***

Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактними особами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в котрих у результаті відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не було виявлено ТБ-хвороби, потрібно проводити профілактичне лікування ТБ, навіть якщо тестування на ТБ-інфекцію недоступне.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)*

Дітям старше 5 років, підліткам і дорослим, які є побутовими контактними особами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, у котрих у результаті відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не було виявлено ТБ-хвороби, може бути призначено профілактичне лікування ТБ.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*

В окремих осіб із групи високого ризику, які є побутовими контактними особами людей із мультирезистентним туберкульозом, профілактичне лікування може бути розглянуто на підставі індивідуального оцінювання ризиків і надійного клінічного обґрунтування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Виявлення груп населення для тестування на ТБ-інфекцію та профілактичного лікування ТБ — Інші люди із груп ризику***

***(ці групи можуть охоплювати дітей і підлітків)***

Люди, які починають анти-ФНП20[[14]](#footnote-14)-терапію, або отримують діаліз, чи готуються до пересадки органів або крові, або хворі на силікоз, повинні систематично обстежуватися та лікуватися від ТБ-інфекції.

(Настійна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до дуже низької)

Систематичне тестування та лікування ТБ-інфекції можуть бути розглянуті для ув'язнених осіб, медичних працівників, іммігрантів з країн з високим тягарем ТБ, безхатченків і людей, які вживають наркотики.

(Умовна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до дуже низької)

Систематичне тестування та лікування ТБ-інфекції не рекомендується для людей з цукровим діабетом, людей, які зловживають алкоголем, курців та людей з недостатньою вагою, якщо вони також не належать до інших груп ризику, включених у наведені вище рекомендації.

(Умовна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до дуже низької)

***Алгоритми виключення ТБ-хвороби***

Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, повинні проходити скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму. Ті, хто не повідомляє про такі симптоми, як поточний кашель, гарячка, втрата ваги або нічна пітливість, навряд чи мають ТБ-хворобу; їм потрібно запропонувати профілактичне лікування незалежно від їхнього статусу антиретровірусного лікування (АРТ).

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*

Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, що проходять скринінг на ТБ відповідно до клінічного алгоритму та повідомляють про будь-який із таких поточних симптомів, як кашель, гарячка, втрата ваги або нічна пітливість, можуть мати ТБ-хворобу та повинні бути обстежені на ТБ й інші захворювання; їм потрібно запропонувати профілактичне лікування, якщо ТБ-хворобу виключено.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*

Людям, які живуть з ВІЛ, що отримують АРТ, може бути запропонована рентгенографія грудної клітки, а тим, хто не має відхилень від норми, може бути призначене профілактичне лікування.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*

Немовляти та діти, які живуть з ВІЛ, у котрих спостерігається погане набирання ваги, гарячка або поточний кашель, або в яких в анамнезі був контакт із людиною, хворою на ТБ, повинні бути обстежені на наявність ТБ та інших захворювань, що спричиняють такі симптоми. Якщо ТБ-хворобу виключено після відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, цим дітям потрібно запропонувати профілактичне лікування ТБ, незалежно від віку.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)*

Відсутність будь-яких симптомів ТБ та відсутність відхилень від норми на рентгенограмах органів грудної клітки можна використовувати для виключення ТБ-хвороби серед ВІЛ-негативних побутових контактних осіб хворих на ТБ віком старше 5 років та інших груп ризику до проведення профілактичного лікування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

**Тестування на ТБ-інфекцію**

Для перевірки на ТБ-інфекцію можна використовувати шкірну туберкулінову пробу (ШТП) або аналіз з вивільненням гамма-інтерферону (IGRA).

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Варіанти профілактичного лікування ТБ***

Рекомендуються такі варіанти лікування ТБ-інфекції незалежно від ВІЛ-статусу: 6 або 9 місяців щоденного прийому ізоніазиду, або 3-місячна схема щотижневого прийому комбінації рифапентин плюс ізоніазид21, або 3-місячна схема щоденного прийому комбінації ізоніазид плюс рифампіцин.

*(Настійна рекомендація, помірна або висока вірогідність оцінок ефекту)*.

Як альтернатива також може бути запропонована 1-місячна схема щоденного прийому комбінації рифапентин плюс ізоніазид22[[15]](#footnote-15) або 4-місячна щоденна схема самого рифампіцину.

*(Умовна рекомендація, низька або помірна вірогідність оцінок ефекту)*

В умовах високого передавання ТБ дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, у котрих результат аналізу на ТБ-інфекцію невідомий або позитивний, і в котрих малоймовірна наявність ТБ-хвороби, мають отримувати щоденну профілактичну терапію ізоніазидом (ПТІ) протягом щонайменше 36 місяців. Щоденну ПТІ протягом 36 місяців потрібно проводити незалежно від того, приймає людина АРТ чи ні, й незалежно від ступеня імуносупресії, попереднього лікування ТБ та вагітності в анамнезі в умовах, які, згідно з визначенням національних регуляторних органів, передбачають високий рівень передавання ТБ.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*

1. ведена настанова ВООЗ із туберкульозу, модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

# Підходи до діагностики ТБ в дітей і підлітків

Із приблизно 1,1 мільйона дітей, у яких щорічно розвивається ТБ, лише 399 000 (36,5 %) було зареєстровано в НПБТ у 2020 році. Недовиявлення випадків ТБ найчастіше зустрічається серед дітей віком до 5 років: тільки 27,5 % дітей з ТБ було виявлено *(1).* Ці «зниклі» діти не діагностуються та/або не звітуються. Смертність унаслідок ТБ серед дітей віком до 15 років оцінюється у 226 000 випадків станом на 2020 рік *(1).* Моделювання показало, що 80 % випадків дитячої смерті внаслідок ТБ припадає на дітей віком до 5 років і що 96 % дітей, які померли від ТБ, не отримували лікування *(15).*

Низький рівень виявлення випадків захворювання серед дітей (молодшого віку) обумовлений декількома чинниками: тим фактом, що діти молодшого віку хворіють на олігобацилярний ТБ й не виділяють достатньо бацил, щоб їх можна було виявити за допомогою наявних бактеріологічних аналізів; відсутністю чутливого діагностичного експрес-тесту; проблемами зі збиранням відповідних зразків з дихальних шляхів для бактеріологічного доказу; помилковою діагностикою через збіг неспецифічних симптомів ТБ з іншими поширеними дитячими захворюваннями. Діти часто вперше звертаються по медичну допомогу на рівні ПМД, де може бути недостатньо поінформованості та можливостей для діагностики й лікування дітей з ТБ (це охоплює можливості для збирання зразків, доступ до бактеріологічних аналізів та рентгенологічних досліджень, а також можливості й впевненість у проведенні клінічної діагностики, якщо бактеріологічний аналіз недоступний або дає негативний результат). Крім того, педіатричні протитуберкульозні послуги часто сильно централізовані на вторинному або третинному рівнях системи охорони здоров'я та управляються у вертикальний, неінтегрований спосіб. Скринінг на ТБ часто не включається систематично до клінічних алгоритмів охорони здоров'я дітей *(10).*

У цьому розділі містяться дві нові рекомендації, що стосуються діагностики ТБ в дітей і підлітків, а також інші чинні рекомендації ВООЗ із діагностики ТБ, що застосовуються до дітей і підлітків. Дві нові рекомендації стосуються використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБЛ і визначення резистентності до рифампіцину в дітей, а також використання інтегрованих алгоритмів23[[16]](#footnote-16) ухвалення рішення про лікування в рамках діагностики ТБЛ в дітей. До 2022 року Xpert Ultra вже рекомендувався для використання зі зразками носоглоткового аспірата (НГА) та мокротиння; отже, рекомендація 2022 року розширює кількість зразків, які можна використовувати, й погоджує це з рекомендацією ВООЗ щодо тесту Xpert MTB/RIF (який ВООЗ рекомендує використовувати за зразками шлункового аспірата, НГА, мокротиння та калу для діагностики ТБЛ й визначення резистентності до рифампіцину) *(16).* Дві нові рекомендації докладно описані в цьому розділі.

[Розділ 4.3](#bookmark41) об'єднує рекомендації з чинних настанов ВООЗ щодо експрес-тестів та використання комерційних серодіагностичних тестів, а саме зі *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу*. *Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року* та *Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програма заява (17).* Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідних настанов або [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot).

У вересні 2021 року ВООЗ провела консультацію експертів щодо класифікації внутрішньогрудного ТБ в дітей. Експерти розглянули дані з погляду патофізіології, клінічної картини та епіднагляду й рекомендували ВООЗ оновити класифікацію внутрішньогрудної ТБ лімфаденопатії у дітей з ТБЛ

* 1. Використання тесту Xpert MTB/RIF Ultra зі зразками шлункового аспірата та калу для діагностики ТБ легень й резистентності до рифампіцину

**Рекомендація:**

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень треба використовувати Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, носоглоткового аспірата, шлункового аспірата або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту калу та шлункового аспірата; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків носоглоткового аспірата).*

**Примітки**

* Рекомендація щодо використання тесту Xpert Ultra для визначення резистентності до рифампіцину за зразками калу та шлункового аспірата була екстрапольована з поточних рекомендацій щодо його використання з іншими типами зразків.
* Необхідно брати до уваги міркування щодо прийнятності та доцільності використання як зразків калу, так і шлункового аспірата.
	+ 1. **Обґрунтування та докази**

Розробка тесту Xpert MTB/RIF (Виробник: Cepheid, Санівейл, Сполучені Штати Америки (США)) стала значним кроком уперед в покращенні діагностики ТБ та визначенні резистентності до рифампіцину у всьому світі. Проте чутливість тесту Xpert MTB/RIF не є оптимальною, особливо серед людей (включно з дітьми) з ТБ з негативним мазком мокротиння й людей (включно з дітьми), які живуть з ВІЛ. Тест Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid, Санівейл, США), що далі скорочено називається Xpert Ultra, був розроблений компанією Cepheid як тест нового покоління для подолання цих обмежень. Xpert Ultra має нижчу межу виявлення, ніж Xpert MTB/RIF, з додатковою напівкількісною категорією «слідовий результат». Він побудований на тій самій платформі GeneXpert®, що й тест Xpert MTB/RIF. Xpert MTB/RIF настійно рекомендується як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину за зразками мокротиння (включно з індукованим і спонтанно відхаркуваним мокротинням), шлункового аспірата, НГА та калу, на противагу мікроскопії/посіву мазка, в осіб віком до 15 років з ознаками та симптомами ТБЛ. Тест Xpert Ultra рекомендується проводити в тій самій групі населення, що й вихідний тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину, зі зразками мокротиння або НГА, на противагу мікроскопії/посіву мазка та фенотипічному ТМЧ *(16).*

У Настанові з експрес-діагностики 2020 року та в оновленні 2021 року як пріоритет досліджень зазначено оцінювання діагностичної точності тесту Xpert Ultra для діагностики ТБЛ зі зразками шлункового аспірата або калу в дітей. Тому було проведено систематичний огляд і метааналіз для оцінювання використання тесту Xpert Ultra з двома типами зразків, взятих від дітей, а саме на шлунковому аспіраті та калі, для яких на момент проведення засідання ГРН з молекулярних аналізів у грудні 2019 року було недостатньо даних *(18).*

***Запитання PICO:*** У дітей віком до 10 років з ознаками та симптомами ТБ легень, які звертаються по допомогу до медичних закладів, для діагностики ТБ легень та резистентності до рифампіцину потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата або калу чи мікробіологічний/багатоелементний еталонний стандарт?

***Докази:*** У рамках підготовки до засідання ГРН з ведення ТБ в дітей і підлітків було проведено оновлений огляд точності тестів Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra для діагностики ТБ в дітей *(18).* Систематичний пошук літератури було проведено в січні 2021 року. У цьому оновленні основна увага приділялася точності тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата або лаважу та калу для діагностики ТБЛ та резистентності до рифампіцину в дітей віком до 10 років. Було виявлено дев'ять досліджень, у яких оцінювалася діагностична точність тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та/або калу в дітей. Для метааналізу було використано шість досліджень (653 учасників), у яких було використано зразки зі шлунка *(19-24)* та шість досліджень (1278 учасників) — за зразками калу *(20, 23-27).* Огляд показав, що зі зразками шлункового аспірата чутливість тесту Xpert Ultra становила 64 % у дітей віком 0-9 років у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом, а специфічність дорівнювала 95 %. Щодо калу, то чутливість тесту Xpert Ultra становила 53 % в дітей віком 0–9 років у порівнянні з еталонним мікробіологічним стандартом, а специфічність дорівнювала 98 %. Оцінки чутливості в порівнянні з багатоелементним еталонним стандартом були нижчими для обидвох типів зразків. Не було проведено досліджень для оцінювання діагностичної точності тесту Xpert Ultra задля визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків шлункового аспірата чи калу.

З дев'яти досліджень у восьми (89 %) повідомлялося про частку позитивних результатів тесту Xpert Ultra, які були слідовими результатами. У цих восьми дослідженнях із загальної кількості позитивних результатів тесту Xpert Ultra частка (виражена у відсотках) слідових результатів тесту Ultra коливалася в межах 0–66 % (медіана 52 %) у дослідженнях, у яких оцінювали зразки зі шлунка, й у межах 0–84 % (медіана 52 %) у дослідженнях, у яких оцінювали зразки калу.

***Міркування ГРН:*** Члени ГРН визнали, що всі тести на ТБ, включно з мікробіологічними еталонними стандартами (зазвичай посів або Xpert Ultra зі зразками з дихальних шляхів), мають субоптимальну чутливість у дітей через олігобацилярний характер ТБ-хвороби в цій віковій групі. Тому, група підкреслила, що позитивний результат тесту точно визначає випадок ТБ-хвороби, але негативний результат не виключає ТБ-хвороби. Оскільки в жодному дослідженні не оцінювалася діагностична точність тесту Xpert Ultra для визначення резистентності до рифампіцину в дітей, висновки щодо використання Xpert Ultra для діагностики резистентності до рифампіцину ґрунтувалися на даних, отриманих у дорослих, що були оцінені для настанови щодо еспрес-діагностики 2020 року. Члени ГРН погодилися, що бажані ефекти тесту з використанням обидвох типів зразків є помірними, але значними для визначення резистентності до рифампіцину через великий вплив на обрання ефективного лікування в разі виявлення резистентності до рифампіцину. Група зазначила, що хибнонегативні результати потрібно інтерпретувати в контексті клінічної картини, й клініцисти не повинні використовувати виключно негативний результат тесту для виключення захворювання. ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів сприяє використанню цього тесту (з огляду як на помірні бажані ефекти, так і на незначні небажані ефекти), ґрунтуючись на доказах помірної вірогідності як зі зразками шлункового аспірата, так і зі зразками калу.

ГРН дійшла висновку, що для збирання зразків шлункового аспірата потрібно більше часу та ресурсів, пов'язаних із навчанням, і що ця процедура також часто потребує госпіталізації. Обробка калу може потребувати додаткового часу для підготовки зразка, залежно від методу обробки. Група вирішила порівняти вартість проведення тестів з різними типами зразків із непроведенням тесту. Потім група дійшла висновку, що витрати на обидва типи зразків різняться.

Хоча досліджень економічної ефективності аспірації шлунка не проводилося, в одному дослідженні економічної ефективності було порівняно аналіз калу з клінічною діагностикою на рівні ПМД в Уганді, припускаючи, що жодні зразки з дихальних шляхів не будуть збиратися без направлення до лікарні або інвазивного взяття зразків (див. [вебдодаток](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352510%5C9789240046818-eng.pdf%26quot)  [4](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352510%5C9789240046818-eng.pdf%26quot)). У порівнянні з цим стандартом лікування аналіз калу був ефективнішим, але й дорожчим. Члени ГРН визнали, що тест Xpert Ultra на зразках калу стає рентабельним навіть за рівня поширеності ТБ в 3 % за нульової ставки дисконтування (практика дисконтування майбутніх наслідків для здоров'я). Аспекти впровадження цієї рекомендації, такі як важливість отримання мікробіологічного підтвердження та визначення резистентності до рифампіцину, сприятимуть економічній ефективності тестування калу. Отже, група дійшла висновку, що докази, ймовірно, свідчать на користь проведення тесту Xpert Ultra зі зразками калу.

З погляду прийнятності, попри те, що було встановлено, що збирання зразка шлункового аспірата є інвазивною процедурою (яка може бути незручною для дітей), група визнала, що ця процедура, ймовірно, прийнятна для дітей, осіб, які здійснюють за ними догляд, і медичних працівників (МП), зважаючи на роль цієї процедури для отримання бактеріологічного підтвердження в закладах вищого рівня. ГРН наголосила на важливості неінвазивності зразків калу для бактеріологічного дослідження для діагностики ТБ в дітей та погодилася з тим, що цей тип зразка прийнятний для всіх відповідних зацікавлених сторін, включно з МП, лаборантами, батьками та дітьми.

Група погодилася з тим, що, попри вимоги до навчання та навичок медичних працівників, використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата, ймовірно, рентабельне, особливо на вищих рівнях системи охорони здоров'я. Більшість членів групи визнала, що використання тесту Xpert Ultra зі зразками калу можна впровадити на всіх рівнях системи охорони здоров'я (див. [вебдодаток 3](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352509%5C9789240046801-eng.pdf%26quot)).

* + 1. **Міркування щодо підгруп**

***Діти з тяжким* гострим станом неповноцінного харчування *(ТГНХ)***: були виявлені чотири дослідження (з 259 учасниками, з яких 9 мали ТБ-хворобу) за участю дітей з ТГНХ із використанням тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та три дослідження (428 учасників, 19 з ТБ) з використанням тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Метааналіз щодо зразків калу в дітей з ТГНХ показав таку саму точність, як і загальний аналіз (чутливість 63,2 %, специфічність 98,5 %). Метааналіз щодо шлункового аспірата не міг бути виконаний через недостатність даних.

***Діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією:*** були виявлені чотири дослідження (99 учасників, з яких 8 мали ТБ-хворобу) за участю дітей, які живуть з ВІЛ, із використанням тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата та два дослідження (100 учасників, 3 з туберкульозом) з використанням тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Метааналіз щодо зразків калу або шлункового аспірата не міг бути проведений для дітей, які живуть з ВІЛ, через недостатність даних.

***Вікові підгрупи:*** аналіз вікових підгруп був проведений фахівцями з систематичного огляду літератури.

* Для зразків шлункового аспірата від дітей віком до 1 року об'єднана чутливість і специфічність Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 67,3 % (43,5–84,6) та 94,0 % (84,7–97,8) (5 досліджень, 182 учасники; докази низького рівня вірогідності (чутливість) та помірного рівня вірогідності (специфічність). У ***дітей віком 1–4 роки*** об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 71,5 % (40,0–90,4) і 94,0 % (73,8–98,9) (4 дослідження, 327 учасників; докази низького рівня вірогідності).
* Для зразків **калу** від ***дітей віком до 1 року*** об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) становила відповідно 65,2 % (33,7–87,3) і 96,2 % (88,9–98,7) (4 дослідження, 295 учасників; докази дуже низького рівня вірогідності (чутливість) та помірного рівня вірогідності (специфічність). У ***дітей віком 1–4 роки*** об'єднана чутливість і специфічність тесту Xpert Ultra (95 % ДІ) дорівнювали відповідно 43,3 % (27,1–61,2) і 97,1 % (74,8–99,7) (3 дослідження, 331 учасник; докази дуже низького рівня вірогідності (чутливість) та низького рівня вірогідності (специфічність). Невелика кількість дітей віком до 1 року та у віковій групі 1–4 роки для обидвох типів зразків обмежувала впевненість у точності оцінок для цих вікових груп.

Систематичний огляд не виявив досліджень, у яких би оцінювали тест Xpert Ultra з використанням зразків шлункового аспірата або калу від дітей з ***тяжкою пневмонією***.

Тест Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата, калу, НГА та мокротиння (відхаркуваного або індукованого) можна використовувати у всіх підгрупах дітей за супутньою патологією та віком, згаданих у цьому розділі, як початковий тест для діагностики ТБЛ в дітей, якому віддається перевага.

* + 1. **Міркування щодо впровадження**

Щоб оптимізувати точність діагностики зі всіма типами зразків, необхідно забезпечити збирання зразків та їхню якість.

***Зразки шлункового аспірата:*** Для збирання шлункового аспірата в дітей потрібний навчений персонал і доступ до витратних матеріалів. Збирання шлункового аспірата може також потребувати госпіталізації й, отже, може бути неможливим на нижчих рівнях системи охорони здоров'я. Ця процедура вважається інвазивною, виконується натще й може бути незручною та менш прийнятною для дітей і опікунів або мати несприятливі наслідки. Системи направлення пацієнтів мають бути функціональними, щоб гарантувати, що діти, яким необхідно пройти тестування з використанням шлункових зразків, будуть скеровані на належний рівень надання медичної допомоги.

***Зразки калу:*** Перевага збирання зразків калу полягає в тому, що ця процедура неінвазивна, й МП та особи, які здійснюють догляд за дітьми, зазвичай сприймають збирання таких зразків як просте та здійсненне, незалежно від клінічного стану дитини. Можливим недоліком є те, що діти не можуть випорожнюватися на вимогу, що призводить до затримки збирання зразків. Підвищення обізнаності та інформування осіб, які здійснюють догляд за дітьми, про кал як про відповідний зразок для тестування на ТБ має важливе значення для підвищення прийнятності та впровадження аналізу цього типу зразків. Обробка калу також є прийнятною процедурою для лаборантів і вважається належною альтернативою зразкам мокротиння. У дослідженнях, включених у систематичний огляд, повідомлялося про відносно високі показники невизначених результатів тесту Xpert Ultra (включно з помилками, недійсними результатами або відсутністю результатів). Ці показники коливалися від менш ніж 1 % до 10 %, і можуть залежати від використовуваного методу обробки калу.

***Методи обробки калу:*** Аналіз попередніх результатів прямого порівняння трьох методів обробки калу, що не передбачають центрифугування, в поєднанні з тестом Xpert Ultra був проведений для надання інформації стосовно використання тесту Xpert Ultra зі зразками калу. Три методи обробки являли собою оптимізовану флотацію сахарози (OSF) *(28)*, простий одноетапний метод обробки калу (SOS) *(29)* та набір для обробки калу (НОК) *(25)*. Результати, що були наявні на момент проведення засідання ГРН, показали подібні функціональні характеристики тесту Xpert Ultra з трьома методами аналізу калу з погляду чутливості та специфічності. Усі методи виявилися простими для персоналу на рівні референс-лабораторії та мали високий бал простоти застосування. Проте більшість користувачів вважали, що ці методи не можуть виконуватися позалабораторним персоналом (наприклад, медсестрами або МП) в закладах ПМД без наявності лабораторії. Загалом метод SOS виявився кращим, оскільки він не потребує додаткового обладнання та порівнянний з обробкою мокротиння за допомогою тесту Xpert Ultra. НОК все ще перебуває на стадії прототипу, але не буде виведений в комерційний обіг; метод оптимізованої флотації сахарози все ще перебуває на стадії валідації, і в найближчому майбутньому передбачається перетворення його на формат набору для спрощення деяких етапів. Отже, можна використовувати будь-який із наявних методів обробки калу, що не передбачають центрифугування, залежно від місцевих переваг і лабораторної інфраструктури.

***Слідові результати тесту Xpert Ultra:*** Слідові результати є поширеними в разі використання тесту Xpert Ultra зі всіма типами зразків від дітей, що віддзеркалює малобацилярний характер ТБ-хвороби в дітей. Для дітей, а також людей, які живуть із ВІЛ, що проходять обстеження на ТБЛ, а також для осіб, які проходять обстеження на ПЛТБ, результат тесту Ultra «виявлено сліди комплексу *M. tuberculosis* (КМТБ)» вважається бактеріологічним підтвердженням ТБ *(30).* Це важливе міркування щодо впровадження цієї рекомендації з огляду на ризик захворюваності та смертності в цих групах населення. Слідові результати матимуть невизначений результат для резистентності до рифампіцину; тому в осіб з високою ймовірністю медикаментозної резистентності може знадобитися збирання альтернативних зразків для використання з тестом Xpert Ultra.

* + 1. **Моніторинг та оцінювання**

Рекомендується національний моніторинг збирання зразків за типом зразка, діагностичним тестом, результатом і клінічним діагнозом у реєстрі ТБ лабораторій (або його аналогу). Результати мають бути зареєстровані в реєстрі ТБ.

Для країн з електронними системами реєстрації та звітування випадків ВООЗ рекомендує виконувати рутинну реєстрацію та звітність ТБ в дітей і підлітків за п'ятирічними віковими інтервалами (тобто 0–4, 5–9, 10–14, 15–19 років).

* 1. Алгоритми ухвалення рішення про лікування ТБ легень у дітей віком до 10 років

**Проміжна рекомендація**

У дітей з підозрою на ТБ легень, які перебувають на стаціонарному лікуванні,

для діагностики ТБ легень можуть використовуватися інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

**Примітки**

* Термін «Передбачуваний ТБ» стосується людини, в якої є симптоми та/або ознаки, що вказують на ТБ.24[[17]](#footnote-17)
* Якщо це можливо, як складова інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування має бути отримано бактеріологічне підтвердження з використанням рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів і відповідних зразків від дітей (включно зі зразками калу, носоглотковим аспіратом, індукованим або відхаркуваним мокротинням чи шлунковим аспіратом).
* Після засідання ГРН було розроблено та внутрішньо валідовано нові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для конкретних груп населення та умов. Ці алгоритми докладно описані з практичними рекомендаціями щодо їхнього використання в операційному довіднику з ведення туберкульозу в дітей і підлітків.25[[18]](#footnote-18) Рекомендується використовувати ці доказові алгоритми в національних програмах з боротьби з туберкульозом та інших програмах охорони здоров'я.
* Ця тимчасова рекомендація залишатиметься чинною протягом 24 місяців після публікації

цієї настанови, після чого буде розглянуто нові докази.

* + 1. **Обґрунтування та докази**

Діагностика ТБ в дітей ґрунтується на ретельному оцінюванні всіх даних, отриманих з ретельного анамнезу зараження, клінічного обстеження та відповідних досліджень. Хоча для діагностики ТБ в дітей існують різні алгоритми та системи оцінювання, вони не піддавалися систематичному оцінюванню. Існує потреба в заснованих на фактичних даних, практичних алгоритмах ухвалення рішення про лікування, що ідеально підходять для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РОГК.

***Запитання PICO:*** У дітей віком до 10 років з підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров’я, потрібно використовувати інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для діагностики ТБ легень чи мікробіологічне дослідження або багатоелементний еталонний стандарт?

***Докази:*** Щоб задовольнити потребу в оцінюванні та розробці заснованих на фактичних даних інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування, що ідеально підходять для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РОГК, було проведено метааналіз набору даних окремих учасників (ІДП). Для цього аналізу було розроблено метакогорту ІДП, що складалася з даних діагностичних оцінювань дітей віком до 10 років, щоб зробити висновок про чутливість і специфічність алгоритмів ухвалення рішення про лікування (або балів) під час виявлення ТБ легень, використовуючи оновлені визначення клінічних випадків для класифікації внутрішньогрудного ТБ в дітей *(31).* Дані були запитані в дослідників у лютому 2021 року. Дані для ІДП були отримані з декількох досліджень, проведених у географічно різноманітній групі країн із високим тягарем ТБ. Чутливість і специфічність алгоритму при класифікації ТБ оцінювалися в порівнянні з алгоритмом «Юніон Деск Гайд» (Union Desk Guide Algorithm) *(32)*, який був розроблений у спробі ввести в дію Настанову ВООЗ 2014 року *(8)* шляхом опису етапів, які має вжити медичний працівник під час обстеження дитини з передбачуваним ТБЛ.

Щоб повною мірою використовувати наявні дані для порівняння ефективності цих алгоритмів у різних умовах, відсутні змінні були підставлені, різнорідні визначення змінних були згорнуті, а в алгоритми або бали були внесені невеликі модифікації, щоб дозволити використовувати змінні, наявні в ІДП. Усього було включено 14 досліджень, що охоплювали 5494 медичні картки, з яких 4811 медичних карток були включені в аналіз *(26, 33-47)*. Були включені дослідження з 13 країн (включно з 12 країнами із високим тягарем ТБ, ТБ/ВІЛ та/або МР ТБ) з 5 із 6 регіонів ВООЗ. Медіана віку когорти в метааналізі, використаному для інформування про цю рекомендацію, становила 26 місяців (міжквартильний діапазон 13,4–58,3); 38 % дітей хворіли на ТБ, з них 30 % випадків були підтверджені бактеріологічно; 20 % дітей жили із ВІЛ-інфекцією; й 14 % мали ТГНХ.

Для оцінювання було обрано сім алгоритмів або систем оцінювання, у тому числі алгоритм Угандійської національної програми з боротьби з ТБ/проказою (НПБТП) *(48)*, система оцінювання ТБЛ у дітей Міністерства охорони здоров'я Бразилії *(49)*, алгоритм Гунасекера та ін. 2021 *(50)*, шкалу Кейта Едварда *(51)*, алгоритм Марсі та ін. 2019 *(52)*, шкалу Стегена-Толедо *(53)* та критерії Маре та ін. 2006 *(54)*. Зведені оцінні значення чутливості та специфічності кожного алгоритму/показника порівнювалися зі стандартним алгоритмом допомоги (тобто алгоритмом «Юніон Деск Гайд», який є еталонним стандартом *(32)*) для дітей віком до 10 років, для дітей, які живуть з ВІЛ, для дітей з ТГНХ і для дітей віком до 1 року.

Для загальної популяції дітей віком до 10 років сукупна чутливість семи алгоритмів або систем оцінювання коливалася від 16 % (критерії Маре та ін) до 95 % (алгоритм Гунасекера та ін.), а сукупна специфічність коливалася від 9 % (алгоритм Гунасекера та ін.) до 89 % (критерії Маре та ін) (див. [вебдодаток 3](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352509%5C9789240046801-eng.pdf%26quot)).

***Міркування ГРН:*** ГРН вважає, що алгоритми з клінічними критеріями відіграють важливу роль в ухваленні рішень щодо початку лікування ТБ в дітей, особливо на периферійних рівнях системи охорони здоров'я. Члени ГРН дійшли єдиної думки про необхідність і важливість розробки алгоритмів ухвалення рішення про лікування ТБ для усунення прогалин у виявленні випадків ТБ в дітей. Важливою перевагою доказових (оскільки вони надають змодельовану вагу характеристикам клінічного обстеження) алгоритмів є те, що цей процес моделювання дозволяє вказати вагу певних клінічних ознак, а не ґрунтується виключно на думці експертів. Група підкреслила, що ІДП були здебільшого отримані із закладів третинного рівня, де частка дітей з підтвердженим ТБ є вищою, ніж на рівні районних лікарень або ПМД. Було визнано, що ІДП має високий рівень неоднорідності. Проведення метарегресійного аналізу за рівнями системи охорони здоров'я не було можливим через обмежену кількість досліджень.

ГРН дійшла висновку, що жоден з оцінених алгоритмів не був оптимальним з погляду чутливості чи специфічності разом із дуже низькою вірогідністю доказів. ГРН також зазначила, що алгоритми з високою чутливістю (тобто малою кількістю хибнонегативних результатів) зазвичай мають низьку специфічність (тобто велику кількість хибнопозитивних результатів) і навпаки. Група розглянула наслідки хибнонегативних і хибнопозитивних висновків, заснованих на інтегрованих алгоритмах ухвалення рішення про лікування, й погодилася з тим, що дуже важливо не допустити пропуску діагнозу ТБ в дитини, хворої на ТБ, заважаючи на великий розрив у виявленні випадків та наслідки пропущеного діагнозу ТБ.

У ході дискусій ГРН обговорювалися такі варіанти, що виникли в результаті огляду доказів: І) обрати один із розглянутих алгоритмів для можливої рекомендації; ІІ) надати загальну рекомендацію щодо використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування та подати нові доказові алгоритми в операційному довіднику; ІІІ) зробити заяву про необхідність подальших досліджень алгоритмів ухвалення рішення про лікування, підтвердивши необхідність таких алгоритмів.

Члени ГРН визнали наявні докази невідповідними для підтримки рекомендацій для будь-яких конкретних алгоритмів; натомість вирішили в операційному довіднику надати загальну рекомендацію щодо використання алгоритмів ухвалення рішення про лікування та описати нещодавно розроблені алгоритми для відповідних підгруп населення та/або умов. Рішення за загальною рекомендацією враховує поточну практику прийняття МП рішень щодо початку лікування ТБ в дітей на підставі поєднання клінічних ознак і симптомів, анамнезу впливу ТБ та досліджень, а також необхідність розробки доказових підходів для цієї практики. Крім того, тимчасова умовна рекомендація була визнана найвідповіднішою, зважаючи на необхідність скорочення розриву у виявленні випадків ТБ серед дітей і потребу в додаткових доказах використання інтегрованих алгоритмів ухвалення рішень про лікування в програмних умовах.

Члени ГРН також визнали за пріоритет потребу скорочення кількості хибнонегативних результатів, допускаючи водночас певний ступінь гіпердіагностики, а також обмежуючи непотрібне направлення пацієнтів на вищі рівні та проведення непотрібних аналізів для дітей. Члени ГРН дійшли висновку, що загальна рекомендація з операційною настановою щодо використання доказових алгоритмів, що поєднують використання експрес-діагностики з клінічними ознаками, дозволить МП, у тому числі в умовах з обмеженим доступом до діагностичних засобів, ухвалювати рішення щодо початку лікування ТБ в дітей.

ГРН постановила, що для тимчасової умовної рекомендації знадобиться період у 24 місяці для: організування та проведення досліджень для отримання нових даних, включно з дослідженнями для зовнішньої валідації алгоритмів, дослідженнями з впровадження/експлуатації, дослідженнями з моделювання для визначення потенційного впливу алгоритмів ухвалення рішення про лікування та якісними дослідженнями клініко-економічної доцільності та прийнятності для медичних працівників і сімей пацієнтів (див. [розділ 8](#bookmark66), присвячений докладному опису пріоритетів досліджень).

* + 1. **Міркування щодо підгруп**

Для **ВІЛ-інфікованих дітей віком до 10 років** сукупна чутливість розглянутих алгоритмів коливалася від 24 % (критерії Маре та ін.) до 92 % (алгоритм НПБТП Уганди), а сукупна специфічність — від 15 % (алгоритм НПБТП Уганди) до 87 % (шкала Стегена-Толедо, порогове значення 5).

Для **дітей з ТГНХ** сукупна чутливість коливалася від 33 % (критерії Маре та ін.) до 93 % (алгоритм НПБТП Уганди та шкала Кіта Едварда), у той час як сукупна специфічність коливалася від 10 % (шкала Кіта Едварда) до 88 % (шкала Стегена-Толедо, порогове значення 5).

Для **немовлят віком до 1 року** сукупна чутливість коливалася від 17 % (критерії Маре та ін.) до 93 % алгоритм Гунасекера та ін.), а сукупна специфічність — від 13 % (алгоритм Гунасекера та ін.) до 86 % (шкала Стегена-Толедо, порогове значення 5).

Члени ГРН наголосили на необхідності розробки спеціальних доказових алгоритмів ухвалення рішення про лікування для певних підгруп із високим ризиком швидкого прогресування ТБ-хвороби, включно з дітьми, які живуть з ВІЛ, дітьми з ТГНХ та немовлятами, якщо це можливо.

* + 1. **Міркування щодо впровадження**

***Алгоритми, включені до операційного довідника:*** За результатами засідання ГРН були розроблені та внутрішньо валідовані нові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування для конкретних груп населення та умов з використанням регресійного моделювання з наперед заданими пороговими значеннями чутливості та специфічності в порівнянні з еталонним стандартом (з використанням оновлених визначень клінічного випадку для визначення ТБ легень, викладених у праці Graham S et al. *(31)*), що ґрунтується на наборі індивідуальних даних, використаному для огляду доказів, який був проведений для відповіді не це запитання PICO. Алгоритми описано в операційному довіднику; вони охоплюють діагностику ТБЛ в дітей віком до 10 років, включно з внутрішньогрудною лімфаденопатією. Алгоритми не підходять для діагностики ПЛТБ.

***Впровадження на периферійних рівнях системи охорони здоров'я:*** Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування дозволяють ухвалювати рішення про лікування на більш децентралізованих рівнях надання медичної допомоги, де діти зазвичай звертаються раніше, з менш тяжким захворюванням і нижчим рівнем бактеріологічного підтвердження. На цих рівнях системи охорони здоров'я важливу роль відіграють алгоритми, що охоплюють клінічні критерії.

Рішення про початок лікування пов'язане з іншими рекомендаціями цієї настанови, такими як скорочення тривалості лікування дітей із нетяжкими формами ТБ та децентралізація протитуберкульозних послуг. Після ухвалення рішення про початок лікування ТБ необхідно оцінити тяжкість захворювання, щоб визначити тривалість лікування. Докладні критерії оцінювання тяжкості захворювання описані в операційному довіднику.

***Направлення пацієнтів на вищі рівні надання медичної допомоги:*** Важливо з використанням алгоритмів визначити критерії направлення дітей із діагнозом ТБЛ з периферійних рівнів системи охорони здоров'я. Приклади підгруп населення, що потребують направлення, охоплюють немовлят, дітей з передбачуваними тяжкими формами ПЛТБ (такими як ТБМ, дисемінований ТБ і кістково-суглобовий ТБ) та дітей з передбачуваним ХР ТБ у регіонах із високою поширеністю ХР ТБ. Дітей із тяжкою гострою пневмонією необхідно направляти на відповідний рівень надання медичної допомоги для проведення оксигенотерапії, у той час як дітям з ТГНХ необхідно забезпечити відповідну нутритивну підтримку. Високий рівень підозри важливий серед немовлят із гострими симптомами, які є контактними особами хворих із бактеріологічно підтвердженим ТБ, щоб якнайшвидше ухвалити рішення про лікування, а не чекати, доки симптоми розвинуться. Це пов'язано з можливістю швидкого погіршення клінічного стану новонароджених і розвитку тяжкого перебігу ТБ-хвороби.

***Клінічний моніторинг дітей, які розпочали лікування ТБ:*** Важливо визнати, що перевага достатньої чутливості алгоритмів для виявлення та лікування дітей з ТБ означатиме, що деякі діти, які не мають ТБ, отримуватимуть протитуберкульозне лікування. Ризик тяжких побічних реакцій на лікарські засоби в дітей дуже низький; короткі схеми лікування нетяжкого ТБ (див. [розділ 5](#bookmark44)) ще більше знижують ризики, пов'язані з лікуванням. Проте вкрай важливо спостерігати за дітьми, які розпочали лікування ТБ, й направляти їх для оцінювання інших захворювань і для відповідного лікування, якщо вони не відповідають на лікування ТБ протягом 1 місяця.

***Впровадження в умовах високого тягаря ХР ТБ:*** Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування можуть бути впроваджені в умовах високого тягаря ХР ТБ. Бактеріологічне підтвердження з використанням відповідних зразків від дітей і рекомендованих ВООЗ діагностичних експрес-тестів (таких як Xpert MTB/RIF або Ultra) має вирішальне значення для дітей, які в анамнезі контактували з вихідним випадком із підтвердженим або дуже ймовірним ХР ТБ (включно з хворим на ТБ, що не відповідає на лікування, або вихідним випадком, який помер унаслідок ТБ під час лікування). Після ухвалення рішення про лікування дитини без бактеріологічного підтвердження ТБ на підставі алгоритму необхідно оцінити чинники ризику для дитини з ХР ТБ. Клініцистам треба підтримувати високий рівень підозри на ХР ТБ у цих дітей і гарантувати їхнє належне обстеження/проведення аналізів та ведення (див. [розділ 5](#bookmark44)).

* + 1. **Моніторинг та оцінювання**

Інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування необхідно контролювати й оцінювати щодо їхнього впливу на реєстрацію випадків захворювання та результати лікування.

Не менш важливим є клінічний моніторинг людей із ТБ, які розпочали лікування на підставі клінічних критеріїв, таких як необхідність моніторингу відповіді на лікування (для визначення альтернативного діагнозу в дітей, у яких може бути помилково діагностований ТБ), побічних реакцій та погіршення клінічного стану.

4.3. Зведені рекомендації щодо діагностики ТБ та діагностичних підходів, що застосовуються до дітей і підлітків

**Таблиця 5: Рекомендації ВООЗ щодо діагностичних підходів, що застосовуються до дітей і підлітків**

**Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року *(16)***

***Рекомендації щодо тестів Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкових тестів у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень (Зверніть увагу, що в цих рекомендаціях термін «дорослі» стосується осіб віком від 15 років, а термін «діти» — осіб віком до 15 років, тому доросле населення включає підлітків старшого віку):***

У дорослих\* з ознаками та симптомами ТБ легень потрібно використовувати Xpert MTB/RIF як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину в зразках мокротиння, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту; помірна вірогідність доказів результатів, важливих для пацієнта)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень потрібно використовувати Xpert MTB/RIF як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, шлункового аспірата, носоглотковому аспірату та калу, а не мікроскопію/посів мазка і фенотипічне ТМЧ. *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність точності тесту з використанням зразків мокротиння; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків шлункового аспірата, носоглоткового аспірата та калу)*

У дорослих\* з ознаками та симптомами ТБ легень та без ТБ в анамнезі

(≤ 5 років) або в разі віддаленого анамнезу лікування ТБ (> 5 років після закінчення лікування), потрібно використовувати тест Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, а не мікроскопію мазка/посів та фенотипічне ТМЧ.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

У дорослих\* з ознаками та симптомами ТБ легень, дорослих осіб з попереднім анамнезом ТБ і в тих, хто завершив лікування протягом останніх 5 років, краще використовувати Xpert Ultra як початковий діагностичний тест на ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне ТМЧ.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

***Рекомендації щодо Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra як початкових тестів в підлітків і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ***

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ менінгіту потрібно використовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra зі зразками спинномозкової рідини (СМР) як початковий тест для діагностики ТБ менінгіту, а не мікроскопію/посів мазка.

*(Настійна рекомендація, помірна впевненість у доказах точності тесту Xpert MTB/RIF; низька впевненість у доказах точності тесту Xpert Ultra)*

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ як початковий тест для діагностики потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF зі зразками аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або зразками сечі, а не мікроскопію/посів мазка.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків плевральної рідини; низька вірогідність точності тесту з використанням зразків лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька вірогідність точності тесту з використанням зразків перикардіальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)*

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ як початковий тест для діагностики ТБ лімфатичних вузлів потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками аспірату лімфатичних вузлів та біопсії лімфатичних вузлів, а не мікроскопію/посів мазка.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для визначення резистентності до рифампіцину потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а не посів мазка та фенотипічне ТМЧ.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту Xpert MTB/RIF; низька вірогідність доказів тесту Xpert Ultra)*

У ВІЛ-позитивних дорослих і дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ тест Xpert MTB/RIF можна використовувати зі зразками крові як початковий тест для діагностики дисемінованого ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)*

***Рекомендації щодо повторного тестування Xpert MTB/RIF та Xpert Ultra в дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ легень***

У дорослих з ознаками та симптомами ТБ легень, у яких є позитивний результат початкового тесту Xpert Ultra, може не використовуватися повторне тестування за допомогою тесту Xpert Ultra.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)*

**Примітка:** *Слідові результати тесту Xpert Ultra у підлітків вимагатимуть подальшого спостереження, включно з повторним оцінюванням клінічних симптомів та збиранням інформації про попередній анамнез ТБ. У разі підозри на резистентність до рифампіцину повторне тестування може дати додаткову користь для її виявлення, а також для початкової спроби оцінити резистентність до рифампіцину. Інтерпретацію слідових результатів у дітей див. у розділі 4.1.3.*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю нижче 5 % і негативним початковим результатом тесту Xpert MTB/RIF може не використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF зі зразками мокротиння, шлункового соку, носоглоткового аспірата або калу.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння та дуже низька вірогідність для інших типів зразків)*

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю 5 % і більше та негативним початковим результатом тесту Xpert MTB/RIF може використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF (всього два тести) зі зразками мокротиння, шлункового соку, носоглоткового аспірата та калу.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння та дуже низька вірогідність для інших типів зразків)*

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю нижче 5 % і негативним початковим результатом тесту Xpert MTB/RIF може не використовуватися повторне тестування за допомогою Xpert MTB/RIF зі зразками мокротиння, шлункового соку, носоглоткового аспірата або стільця.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння та дуже низька вірогідність для інших типів зразків)*

У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень в умовах із передтестовою ймовірністю 5 % або більше і негативним початковим результатом тесту Xpert Ultra може використовуватися повторне разове тестування за допомогою Xpert Ultra (всього два тести) зі зразками мокротиння та носоглоткового аспірата.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)*

***Рекомендації щодо використання Xpert MTB/RIF і Xpert Ultra як початкових тестів на ТБ легень у дорослих із загальної популяції або з ознаками та симптомами ТБ, або з аномаліями легень на РОГК, чи у тих, хто має і одне, і інше***

У дорослих\* із загальної популяції, у яких були або ознаки/симптоми ТБ, або аномалії легень на РОГК, чи у тих, хто має і, одне, і інше, тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra може замінити посів мазка як початковий тест на ТБ легень.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту Xpert MTB/RIF та помірна вірогідність доказів щодо точності тесту Xpert Ultra)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

У дорослих\* із загальної популяції, які мали або позитивні результати скринінгу симптомів ТБ, або аномалії легень на РОГК, або і одне, і інше, як початковий тест на ТБ легень можна використовувати один тест Xpert Ultra, а не два тести Xpert Ultra.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

***Тести Truenat MTB, MTB Plus та Truenat MTB-RIF Dx у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ легень (тип зразка: мокротиння)***

У дітей і дорослих\* з ознаками та симптомами ТБ легень як початковий тест для діагностики ТБ можна використовувати тест Truenat MTB або MTB Plus, а не мікроскопію/посів мазка.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)

\* Дорослі та підлітки віком від 15 років

TB-LAMP можна використовувати як наступний аналіз після мікроскопії мазка в дорослих\* з ознаками та симптомами, характерними для ТБ легень, особливо якщо необхідний подальший аналіз зразків мокротиння з негативним результатом мазка.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

***Автоматизовані аналізи методом ампліфікації нуклеїнових (АМАНК) помірної складності для виявлення ТБ та резистентності до рифампіцину та ізоніазиду***

У людей з ознаками та симптомами ТБ легень краще використовувати автоматизовані АНКМА помірної складності зі зразками з дихальних шляхів для виявлення ТБ легень і резистентності до рифампіцину та ізоніазиду, а не посів мазка та фенотипічне ТМЧ.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів діагностичної точності)*

***Петлева ізотермічна ампліфікація***

TB-LAMP можна використовувати як заміну мікроскопії мазка мокротиння для діагностики ТБ легень у дорослих\* з ознаками та симптомами, характерними для ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)*

\* Дорослі та підлітки віком від 15 років

TB-LAMP можна використовувати як контрольний аналіз після мікроскопії мазка в дорослих\* з ознаками та симптомами, характерними для ТБ легень, особливо якщо необхідний подальший аналіз зразків мокротиння з негативним результатом мазка.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

* *Дорослі та підлітки віком від 15 років*

***Ліпоарабіноманановий тест бокового зсуву (LF-LAM) (аналіз сечі)***

У стаціонарних умовах ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати LF-LAM для допомоги в діагностиці ТБ-хвороби у ВІЛ-позитивних дорослих і дітей:

1. з ознаками та симптомами ТБ (легень та/або позалегеневого) *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів щодо ефектів втручання)* або
2. з пізньою стадією ВІЛ-інфекції або тяжкохворих *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів щодо ефектів втручання)* або
3. незалежно від ознак та симптомів ТБ та за кількості клітин CD4 менше ніж 200 клітин/мм3 *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів щодо ефектів втручання)*.

В амбулаторних умовах ВООЗ пропонує використовувати LF-LAM для допомоги в діагностиці ТБ-хвороби у ВІЛ-позитивних дорослих і дітей:

1. з ознаками та симптомами ТБ (легень та/або позалегеневого) або тяжкохворих *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту)* та
2. незалежно від ознак та симптомів ТБ та за кількості клітин CD4 менш ніж

*100 клітин/мм3 (Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту)*

В амбулаторних умовах ВООЗ **не рекомендує** використовувати LF-LAM для діагностики ТБ-хвороби у ВІЛ-позитивних дорослих і дітей:

1. *без оцінювання симптомів ТБ (Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів щодо точності тесту)*
2. без симптомів ТБ та за невідомої кількості клітин CD4 або без симптомів ТБ та за кількості клітин CD4, що перевищує або дорівнює 200 клітин/мм3 *(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів щодо точності тесту)* і
3. без симптомів ТБ та за кількості клітин CD4 100–200 клітин/мм3 *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів щодо точності тесту)*.

***АМАНК низької складності для визначення резистентності до ізоніазиду та протитуберкульозних препаратів другого ряду***

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень автоматизовані АМАНК низької складності можуть використовуватися зі зразками мокротиння для первинного визначення резистентності до ізоніазиду та фторхінолонів, а не фенотипічне ТМЧ на підставі посіву.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів діагностичної точності)*

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та резистентністю до рифампіцину для початкового визначення резистентності до етіонаміду можна використовувати автоматизовані АМАНК низької складності зі зразками мокротиння, а не секвенування ДНК промотору *inhA*.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів діагностичної точності)*

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень і резистентністю до рифампіцину для первинного виявлення резистентності до амікацину краще використовувати автоматизовані АМАНК низької складності зі зразками мокротиння, а не фенотипічне ТМЧ на підставі посіву.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів діагностичної точності)*

***Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA)***

В осіб з позитивним результатом мазка мокротиння або культуральним ізолятом комплексу *Mycobacterium tuberculosis* (КМТБ) для визначення резистентності до рифампіцину та ізоніазиду комерційні молекулярні LPA можуть використовуватися як початковий тест замість фенотипічного культурального ТМЧ.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів щодо точності тесту).*

***Аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами другого ряду (SL-LPA)***

Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф ТБ для визначення резистентності до фторхінолонів можна використовувати SL-LPA як початковий тест замість фенотипічного культурального ТМЧ.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту для прямого*

тестування зразків мокротиння; низька вірогідність доказів точності тесту для

*непрямого тестування культур Mycobacterium tuberculosis)*

Для пацієнтів з підтвердженим МР/Риф ТБ SL-LPA можна використовувати як початковий тест замість фенотипічного культурального ТМЧ для визначення резистентності до ін'єкційних препаратів другого ряду.

*(Умова рекомендації, низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків*

мокротиння; низька вірогідність доказів точності непрямого аналізу культур Mycobacterium tuberculosis)

***АМАНК високої складності на основі зворотної гібридизації для визначення резистентності до піразинаміду***

У людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ для визначення резистентності до піразинаміду можна використовувати АМАНК високої складності на основі зворотної гібридизації на культуральних ізолятах *M. tuberculosis*, а не фенотипічне культуральне ТМЧ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів діагностичної точності).*

**Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програмна заява, 2011 *(17)***

Комерційні серодіагностичні тести заборонено використовувати в дітей з підозрою на активну форму ТБ легень або позалегеневий ТБ, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів для використання комерційних серодіагностичних тестів)*

# Лікування ТБ-хвороби в дітей і підлітків

У цьому розділі містяться чотири нові рекомендації (опубліковані вперше та докладно описані тут), що стосуються лікування ТБ в дітей і підлітків, а також інші чинні рекомендації ВООЗ, які застосовуються до лікування ТБ в дітей і підлітків ([розділ 5.4](#bookmark56)). Чотири нові рекомендації стосуються чутливого ТБ (Ч ТБ): І) чотиримісячна схема для дітей і підлітків віком до 16 років з нетяжким чутливим ТБ ([розділ 5.1](#bookmark45)); ІІ) шестимісячна інтенсивна схема лікування ТБМ, що складається з ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етіонаміду ([розділ 5.2](#bookmark48)); ІІІ) використання бедаквіліну в складі коротших або триваліших схем для дітей різного віку для лікування МР/Риф ТБ ([розділ 5.3.1](#bookmark54)); IV) використання деламаніду в складі триваліших схем лікування МР/Риф ТБ в дітей різного віку ([розділ 5.3.2](#bookmark55)).

Рекомендації, що наведені в цьому розділі, були поєднані з чинними настановами ВООЗ щодо лікування ТБ, а саме зі *Зведеною настановою ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування чутливого туберкульозу, оновлення 2022 року (55)* і *Зведеною настановою ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування хіміорезистентного туберкульозу, оновлення 2020 року (9).* Там, де це доречно, включена докладна інформація про актуальні рекомендації з *Настанови щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм з боротьби з туберкульозом* *(друге видання)* 2014 року (8) та *Швидкої поради: лікування туберкульози в дітей* (56). Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, підгрупою, міркуваннями щодо впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідної настанови або [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot).

* 1. Скорочення періоду лікування в дітей і підлітків з нетяжким ТБ

**Рекомендація:**

У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МР/Риф ТБ) потрібно використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR).

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

**Примітки**

* Нетяжкий ТБ визначається як: ТБ периферичних лімфатичних вузлів; ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений ТБ плевральний випіт або малобацилярне, безкавернозне захворювання, обмежене однією часткою легень і без міліарного малюнка.
* Діти та підлітки, які не відповідають критеріям нетяжкого ТБ, повинні отримувати стандартну шестимісячну схему лікування (2HRZE/4HR) або рекомендовані схеми лікування тяжких форм позалегеневого ТБ.
* Використання етамбутолу в перші два місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ26[[19]](#footnote-19) або резистентності до ізоніазиду. 27[[20]](#footnote-20)
	+ 1. **Обґрунтування та докази**

Більшість дітей із туберкульозом мають менш тяжкі форми захворювання, ніж дорослі. Коротші схеми лікування, ніж ті, що застосовуються в дорослих, можуть бути ефективними для лікування дітей з ТБ, проте сьогодні відсутні переконливі докази, що підтверджують це. Коротші схеми лікування можуть призвести до зниження витрат для сімей та закладів охорони здоров'я, потенційно меншої токсичності, зниження ризику взаємодії лікарських засобів у дітей, які живуть з ВІЛ, й зниження проблем із прихильністю до лікування. Коротші, безпечні та ефективні схеми лікування дітей як із чутливим ТБ, так із хіміорезистентним ТБ, приносять користь дітям з ТБ та їхнім сім'ям і є ключовим втручанням для досягнення цілей Стратегії «Покласти край ТБ», а також цілей, що стосуються дітей, встановлених на Нараді високого рівня Генеральної Асамблеї ООН щодо боротьби з туберкульозом у 2018 році. Нові дані нещодавно завершеного дослідження зі скороченого лікування чутливого ТБ, у дітей і підлітків проклали шлях до затвердження нових рекомендацій щодо коротших схем лікування для цієї групи пацієнтів.

Дослідження SHINE (Коротше лікування мінімального туберкульозу в дітей) було першим і єдиним масштабним клінічним випробуванням фази ІІІ, в якому оцінювалася тривалість лікування туберкульозу в дітей із нетяжким чутливим ТБ. Отже, для відповіді на це запитання PICO використовували докази, отримані в клінічному випробуванні, а не систематичний огляд *(57).* Дослідження SHINE було багатоцентровим, відкритим, рандомізованим, контрольованим, двогруповим клінічним випробуванням не меншої ефективності з паралельними групами, в якому порівнювали 4-місячну (16 тижнів) та стандартну 6-місячну (24 тижні) тривалості лікування дітей віком до 16 років із симптоматичним нетяжким ТБ. Дітей і підлітків віком до 16 років лікували рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом з етамбутолом або без нього у рекомендованих ВООЗ дозах, що відповідають дозам для дітей *(58).*

***Запитання PICO:*** У дітей і підлітків з нетяжким ТБ потрібно використовувати 4-місячну схему втручання чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

***Докази:*** У дослідженні SHINE первинним результатом ефективності був складений показник невдачі лікування (включно з продовження лікування за межі заміни пропущених доз, заміною протитуберкульозних препаратів або поновленням лікування через підозру на невдачу лікування), втрата зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження, рецидив ТБ або смерть до 72-го тижня (від рандомізації), за винятком дітей, які не досягли 16-тижневого періоду спостереження (модифікована вибірка «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»). Межа не меншої ефективності для основного результату ефективності становить 6 %. Первинною кінцевою точкою безпеки були побічні реакції 3-5 ступеня, зареєстровані під час лікування ТБ.

Визначення нетяжкого ТБ в дослідженні SHINE було таким: ТБ периферичних лімфатичних вузлів або респіраторний ТБ (включно з неускладненим ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів), обмежений однією часткою без порожнин, без значної обструкції дихальних шляхів, неміліарний ТБ.

Критеріями включення у випробування SHINE були: діти та підлітки молодшого віку <16 років; маса тіла >3 кг; відсутність відомої медикаментозної резистентності; симптоматичний, але нетяжкий ТБ; негативний результат мазка шлункового аспірата або іншого зразка з дихальних шляхів (допускався позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF, чутливість до рифампіцину);28[[21]](#footnote-21) рішення клініциста лікувати за стандартною схемою першого ряду; відсутність лікування ТБ протягом попередніх двох років; відомий ВІЛ-статус (позитивний чи негативний). Критеріями невключення у випробування SHINE були: позитивний мазок на кислотостійкі бактерії з дихальних шляхів (дозволявся позитивний мазок із периферичних лімфатичних вузлів); передчасне народження (<37 тижнів) та вік до 3 місяців; міліарний ТБ, ТБ хребта, ТБМ, кістково-суглобовий ТБ, абдомінальний ТБ, вроджений ТБ; раніше перенесене нетуберкульозне захворювання, яке може вплинути на відповідь на лікування або оцінювання лікування (наприклад, захворювання печінки або нирок, периферична нейропатія або утворення порожнин); будь-які відомі протипоказання до застосування протитуберкульозних препаратів; відомий контакт із дорослим вихідним випадком із хіміорезистентним ТБ (включно з монорезистентним ТБ); відома резистентність до лікарських засобів у дитини; тяжке захворювання; вагітність.

Загалом у період з липня 2016 року до липня 2018 року до дослідження було зараховано 1204 дитини. Медіана віку зарахованих дітей становила 3,5 року (діапазон: від 2 місяців до 15 років); 52 % були чоловічої статі, 11 % мали ВІЛ-інфекцію, 14 % мали бактеріологічно підтверджений ТБ. Показник утримання в дослідженні до 72-го тижня та прихильність29[[22]](#footnote-22) до призначеного протитуберкульозного лікування становили 95 % та 94 %, відповідно. Шістнадцять (2,8 %) та 18 (3,1 %) дітей досягли первинної кінцевої точки ефективності (невдача лікування) відповідно у групах 16- та 24-тижневого лікування, з нескоригованою різницею в -0,3 % (95 % ДІ: -2,3; 1,6). Про успішне лікування повідомили 97,1 % учасників, які отримували 16-тижневу схему, в порівнянні з 96,9 % учасників, що отримували 24-тижневу схему (відносний ризик (ВР): 1,00, 95 % ДІ: 0,98-1,02). Не менша ефективність 16-тижневої схеми була послідовною у всіх аналізах вибірки «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням», вибірки «відповідно до протоколу» та у ключових вторинних аналізах. Це охоплювало обмеження аналізу 958 (80 %) дітьми, які були незалежно визнані хворими на ТБ на вихідному рівні Комітетом з огляду кінцевих точок дослідження. Загалом 7,8 % дітей зазнали побічних реакцій 3-5 ступеня в групі 16-тижневого лікування в порівнянні з 8,0 % у групі 24-тижневого лікування (ВР: 0,98, 95 % ДІ: 0,67-1,44). Під час лікування було зареєстровано 115 побічних реакцій >3 ступеня в 95 (8 %) дітей, 47 (8 %) в групі 16-тижневого лікування та 48 (8 %) у групі 24-тижневого лікування, найчастішими з яких в обидвох групах були пневмонія або інші інфекції органів грудної клітки (29 (25 %)) або побічні реакції з боку печінки (11 (10 %)). Було зареєстровано 17 побічних реакцій 3 або 4 ступеня, визнаних можливо, ймовірно або напевно пов'язаними з досліджуваними препаратами, включно з 11 побічними реакціями з боку печінки; всі побічні реакції, крім трьох, виникли в перші вісім тижнів лікування.

***Міркування ГРН:*** ГРН дійшла висновку, що, хоча бажані ефекти, що стосуються цього запитанням PICO, пов'язані з результатами лікування, скорочення тривалості лікування також є важливим і бажаним (оскільки скорочення тривалості лікування може полегшити лікування для дітей та осіб, які здійснюють за ними догляд, а також знизити вартість лікування для сімей і системи охорони здоров'я). ГРН визнала, що оскільки випробування SHINE було дослідженням не меншої ефективності, його метою було виявити відсутність відмінностей у несприятливих результатах між двома групами. Отже, як бажані, так і небажані ефекти були розцінені більшістю членів ГРН як незначущі. Оскільки в ході випробування була продемонстрована неефективність 4-місячної схеми, було визнано, що баланс ефектів не на користь коротшої або тривалішої схеми лікування. Проте ГРН зазначила, що тривалість лікування є критичним питанням, яке розглядалося глибше в контексті таких параметрів, як вартість, прийнятність і клініко-економічна доцільність.

ГРН визнала, що, ймовірно, коротша тривалість лікування знизить витрати як для системи охорони здоров'я, так і для дітей з ТБ та їхніх сімей. Зрештою, ГРН погодилася з тим, що коротша схема лікування сприяє «помірній економії коштів», попри різні думки про рівень цієї економії. ГРН дійшла висновку, що за коротшої тривалості лікування рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилася. Попри відсутність прямих доказів прийнятності, ГРН дійшла висновку, що коротша схема прийнятна для зацікавлених сторін.

Крім того, ГРН вважає, що за відсутності контакту з ХР ТБ доступ до РОГК допоможе відрізнити нетяжке захворювання від тяжкого. Проте група визнала, що на нижчих рівнях системи охорони здоров'я доступ до РОГК часто обмежений або якість РОГК та можливості інтерпретації недостатні, що може мати наслідки для рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. Отже, було визнано, що клініко-економічна доцільність коротшої схеми лікування відрізняється залежно від умов. ГРН зазначила, що дуже важливо чітко визначити «нетяжке» захворювання та заохочувати НПБТ до розширення доступу до якісної РОГК та навчання медичних працівників її інтерпретації. Загалом ГРН дійшла висновку, що, якщо тяжкість ТБ-хвороби в дітей можна належно визначити в програмних умовах, то застосування 4-місячної схеми цілковито доцільне з клініко-економічного погляду.

* + 1. **Міркування щодо підгруп**

***Діти з ТБ периферичних лімфатичних вузлів:*** Хоча кількість дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів у випробуванні SHINE була невеликою (N=19 у групі 16-тижневого лікування та N=21 у групі 24-тижневого лікування), не було жодної різниці в частці побічних реакцій між двома групами. Дослідження SHINE також показало, що 16-тижневий курс лікування не поступається 24-тижневому курсу лікування в дітей як з ураженням периферичних лімфатичних вузлів, так і із захворюванням легень (N=182 у групі 16-тижневого лікування та N=171 у групі 24-тижневого лікування). Ці результати можуть переконати клініцистів у тому, що клінічна відповідь на протитуберкульозне лікування, ймовірно, уповільнена, що часто спостерігається в дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів (у яких лімфатичні вузли залишаються збільшеними навіть після лікування).

***Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ-інфекцією (Д(П)ЖВ):*** Д(П)ЖВ відповідали критеріям для зарахування до дослідження SHINE; 65 (11 %) Д(П)ЖВ було включено в групу 16-тижневого лікування та 62 (10 %) в групу 24-тижневого лікування. 49 % Д(П)ЖВ в групі 16-тижневого лікування та 43 % у групі 24-тижневого лікування отримували антиретровірусну терапію на момент зарахування. 20 % Д(П)ЖВ в обидвох групах мали кількість клітин CD4 менше ніж 200 клітин/мм3. 51 % Д(П)ЖВ в групі 16-тижневого лікування та 63 % у групі 24-тижневого лікування були класифіковані як тяжкохворі відповідно до імунологічної класифікації ВООЗ для діагностованої ВІЛ-інфекції *(59).* У цій підгрупі 16-тижнева схема не поступалася 24-тижневій схемі, хоча 95 % довірчий інтервал для різниці ризиків був широким (різниця ризиків -4,3, 95 % ДІ від -14,9 до 6,2).

З огляду на обмежені дані клініцисти можуть розглянути можливість лікування Д(П)ЖВ з нетяжким ТБ протягом 4 місяців, залежно від ступеня імуносупресії та статусу АРТ, а також наявності інших опортуністичних інфекцій. Ці діти та підлітки повинні перебувати під пильним наглядом, особливо протягом 4 місяців лікування; до того ж лікування має бути продовжено до 6 місяців, якщо спостерігається недостатній прогрес.

***Діти із ТГНХ:*** У випробуванні SHINE ТГНХ визначали як Z-оцінку маси тіла до зросту (ZМЗ) <-3 або ОСП (окружність середини плеча) <115 мм *(60).* Тридцять дітей з ТГНХ (5 %) були включені до групи 16-тижневого лікування й 33 (5 %) дитини групи 24-тижневого лікування. Тому для дітей із ТГНХ не проводився окремий аналіз підгруп.

Зважаючи на недостатність даних для цієї підгрупи, а також з огляду на те, що ТГНХ визначається як небезпечна ознака, дітям із ТГНХ та нетяжким ТБ переважно потрібно отримувати 6-місячне протитуберкульозне лікування.

***Немовлята віком до 3 місяців та/або з масою тіла <3 кг:*** Немовлята віком <3 місяців і діти з масою тіла <3 кг (включно з передчасно народженими (<37 тижнів)) не відповідали критеріям включення до випробування SHINE. Після запиту даних жодних нових даних про лікування вродженого ТБ й немовлят дуже раннього віку (віком 0-3 місяців) із ТБ-хворобою отримано не було. Отже, немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженим ТБЛ чи туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані за 6-місячною схемою лікування (2HRZ(E)/4HR) відповідно до поточних рекомендацій, що містяться у *Настанові ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* *(8).* Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.

***Діти, проліковані від ТБ за останні два роки:*** Зважаючи на підвищений ризик невдачі лікування та медикаментозної резистентності, діти та підлітки, які отримували лікування протягом попередніх двох років, не відповідали критеріям включення до випробування SHINE; їх потрібно лікувати за 6-місячною схемою (2HRZ(E)/4HR).

* + 1. **Міркування щодо впровадження**

***Оцінювання тяжкості захворювання:*** Як основне міркування щодо впровадження була визначена можливість оцінювання тяжкості ТБ-хвороби, особливо в умовах відсутності доступу до РОГК, відсутніх можливостей для інтерпретації РОГК та рекомендованих ВООЗ діагностичних аналізів/обстежень. Рентгенографія грудної клітки була визначена ГРН як критичний інструмент для оцінювання тяжкості внутрішньогрудного захворювання. Як зазначено в примітках до рекомендацій, нетяжкий внутрішньогрудний ТБ або ТБЛ стосується: ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладненого ТБ плеврального випоту або малобацилярного, безкавернозного захворювання, обмеженого однією часткою легень і яке не має міліарного малюнка. Запущене або прогресивне захворювання в дітей віком до 15 років зазвичай визначається наявністю порожнин або двобічним ураженням на РОГК *(61).* НПБТ рекомендується розширювати доступ до якісної РОГК та проводити навчання медичних працівників її інтерпретації. Особисті витрати пацієнтів на РОГК можуть стати потенційною перешкодою для діагностики ТБ та доступу до коротшої схеми лікування для відповідних дітей і підлітків молодшого віку. Критеріям включення до випробування SHINE відповідали діти з позитивним результатом тесту Xpert MTB/RIF, але негативним результатом мазка мокротиння. У 85 дітей (7 %), які мали позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF (45 у групі 4-місячного лікування та 40 у групі 6-місячного лікування), були дуже низькі або низькі напівкількісні результати тесту Xpert MTB/RIF.

Докладну настанову із впровадження представлено в *Операційному довіднику з ведення туберкульозу в дітей і підлітків* з урахуванням відмінностей у системі охорони здоров'я та національних умовах, включно з доступністю діагностичних засобів для встановлення діагнозу та оцінювання тяжкості захворювання. Попри те що доступ до РОГК є важливим аспектом впровадження, в умовах з обмеженими ресурсами він не має бути перешкодою для дітей і підлітків, щоб отримати користь від коротшої схеми лікування. Роз’яснення щодо впровадження, наведене в операційному довіднику, охоплює вимоги до оцінювання тяжкості захворювання, включно з клінічними критеріями за відсутності РОГК, експрес-діагностики чи інших бактеріологічних тестів; ці вимоги застосовуються для визначення відповідності пацієнта критеріям застосування коротшої схеми. Дітей зі слідовими, дуже низькими або низькими результатами тесту Xpert MTB/RIF або Ultra, які відповідають рентгенологічним або клінічним критеріям нетяжкого ТБ, можна лікувати за 4-місячною схемою.

***Континуум між ТБ-інфекцією та ТБ-хворобою:*** Додатковим міркуванням щодо впровадження є концепція, за якою існує континуум між ТБ-інфекцією, нетяжкими й тяжчими формами ТБ-хвороби в дітей. Коротші схеми лікування чутливого ТБ нині дуже подібні до нещодавно рекомендованих коротших схем лікування ТБ-інфекції з погляду тривалості та складу, зокрема схема, що складається з 3-місячного щоденного прийому ізоніазиду та рифампіцину (3HR) *(14).* Це означає, що неправильна діагностика дитини, яка має ТБ-інфекцію, як такої, що має нетяжкий ТБ, може не мати серйозних наслідків.

***Відстеження контактів:*** Іншим міркуванням щодо впровадження є розширення розробки підходів до відстеження контактів, що можуть поліпшити раннє виявлення дітей із нетяжким захворюванням, яким може допомогти 4-місячний режим.

***Застосування етамбутолу під час інтенсивної фази лікування:*** Дітей і підлітків з нетяжким ТБ, які проживають в умовах з низькою поширеністю ВІЛ або низькою поширеністю резистентності до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних осіб можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців, а потім ще 2 місяці за схемою HR. Діти та підлітки з нетяжким ТБ, які проживають в умовах високої30[[23]](#footnote-23) поширеності ВІЛ та/або високої31[[24]](#footnote-24) поширеності резистентності до ізоніазиду, повинні отримувати схему HRZE протягом 2 місяців, а потім HR протягом 2 місяців. У дослідженні SHINE етамбутол використовувався відповідно до цих рекомендацій згідно з національними настановами, і всі Д(П)ЖВ отримували етамбутол як складову свого лікування. Для 6-місячної схеми, що використовується для лікування тяжчих форм ТБ, рекомендується додати етамбутол до схеми лікування (наприклад, 4HRZE/2HR).

***Зручні для дітей лікарські форми:*** НПБТ рекомендується приділяти пріоритетну увагу використанню зручних для дітей комбінацій з фіксованою дозою (КФД) для лікування ТБ в дітей з масою тіла до 25 кг, таких як: 3-компонентна КФД HRZ 50/75/150 мг із додаванням або без додавання етамбутолу, що диспергується, й 2-компонентна КФД HR 50/75 мг (доступна у Глобальному фонді лікарських засобів (GDF) Партнерства «Покласти край ТБ»). Нарощування потенціалу медичних працівників на всіх рівнях системи охорони здоров'я щодо підходів до діагностики (включно з алгоритмами ухвалення рішення про лікування), відповідності пацієнтів критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування та моніторингу дітей, які отримують протитуберкульозну терапію першого ряду, також є важливими чинниками успішного впровадження коротшої схеми.

***Лікування тяжкого ТБЛ в дітей і підлітків:*** Дітей і підлітків з формами ТБЛ, які не відповідають критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування, під час інтенсивної фази потрібно лікувати за стандартною 6-місячною схемою, що включає четвертий препарат (етамбутол) (наприклад, 2HRZE/4HR).

***Варіанти лікування підлітків віком від 12 років:*** Ще одне міркування щодо впровадження полягає в тому, що підліткам віком 12 років і старше з ТБ може бути корисною чотиримісячна схема, що складається з ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду (HPMZ), яка зараз умовно рекомендована ВООЗ *(55)*. Отже, для підлітків віком 12–16 років є три варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ, 4-місячна схема 2HRZ(E)/2HR та стандартна 6-місячна схема 2HRZ(E)/4HR. Підлітки віком понад 16 років не були включені у випробування SHINE, тому вони мають два варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ і стандартна 6-місячна схема 2HRZE/4HR.

Обрання відповідної схеми для цієї вікової групи залежатиме від клінічних чинників (таких як наявність тяжкого захворювання або наявність ВІЛ-інфекції, статус АРТ та кількість клітин CD4), а також від контекстуальних чинників (включно з доступністю схеми HPMZ у країні).

* + 1. **Моніторинг та оцінювання**

Вимоги до клінічного моніторингу для коротшої схеми залишаються такими самим, як і для 6-місячної схеми, а результати лікування визначаються наприкінці 4-місячної схеми.

У разі недостатнього клінічного покращення після завершення 4-місячної схеми лікування лікар може ухвалити рішення про подовження лікування до 6 місяців, розглядаючи водночас альтернативні діагнози, включно з ХР ТБ.

Моніторинг потенційного рецидиву є пріоритетом використання коротших схем, особливо якщо вони впроваджуються в програмних умовах. Тому важливим є подальше спостереження за дітьми та підлітками протягом 12 місяців після завершення 4-місячної схеми.

* 1. Схеми лікування ТБ менінгіту в дітей і підлітків

**Рекомендація**

У дітей і підлітків з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим ТБ менінгітом (без підозри або ознак МР/Риф ТБ) 6-місячна інтенсивна схема (6HRZEto) може використовуватись як альтернатива 12-місячної схеми (2HRZE/10HR)

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

**Примітки**

* Коротша інтенсивна схема підходить для дітей і підлітків, які не мають ознак медикаментозної резистентності, а також для дітей і підлітків з низькою ймовірністю хіміорезистентного ТБ, наприклад для тих, хто не має чинників ризику будь-якої хіміорезистентної форми ТБ.
* Рекомендація *Настанови щодо ведення туберкульозу у дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання, 2014 року)* залишається варіантом лікування дітей і підлітків з підозрою або підтвердженим ТБ менінгітом (ТБМ): Дітей і підлітків з підозрою або підтвердженим ТБ менінгітом потрібно лікувати чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім двокомпонентною схемою (HRZE) протягом 10 місяців, водночас загальна тривалість лікування становить 12 місяців (*Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів)*.
* Через відсутність даних рекомендацію щодо коротшої інтенсивної схеми лікування не потрібно використовувати в дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ, у яких діагностовано ТБ менінгіт.
	+ 1. **Обґрунтування та докази**

Після інфікування *M. tuberculosis* діти молодшого віку наражаються на високий ризик розвитку найтяжчих форм захворювання, з яких найбільш руйнівною формою є ТБМ. Це переважно стосується дітей молодшого віку з піковим віком початку захворювання 2-4 роки *(2).* До 15 % випадків ТБ в дітей можуть проявлятися як ТБМ *(62)*; зі зменшенням захворюваності на бактеріальний менінгіт, зумовлений іншими причинами; ТБ є провідною причиною бактеріального менінгіту в багатьох умовах *(63)*. ТБМ пов'язаний зі значною смертністю та захворюваністю; в систематичному огляді та метааналізі, опублікованому у 2014 році, ризик смерті серед дітей віком 0-14 років з ТБМ оцінювався у 19,3 %, а ризик неврологічних ускладнень серед тих, хто вижив після ТБМ, оцінювався в 36,7 % *(64)*. Навіть серед дітей без тяжчих неврологічних наслідків поширені дефіцит уваги та поведінкові розлади; до того ж високими є людські витрати та фінансовий тягар для сімей і суспільства. На підставі результатів огляду літератури встановлення діагнозу на найпізнішій клінічній стадії, яка зустрічалася майже у 50 % дітей з ТБМ, було пов’язано з найгіршими наслідками. Нині ВООЗ рекомендує 12-місячну схему лікування ТБМ, що складається з ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу й піразинаміду, й приймаються щодня протягом перших 2 місяців, а потім ізоніазид та рифампіцин, які приймаються щодня протягом ще 10 місяців (2HRZE/10HR) *(8, 56*). Рекомендовані дози цієї схеми такі самі, як і для лікування ТБЛ *(8)*.

Рекомендація щодо використання 12-місячної схеми ґрунтується на огляді літератури *(65)* та вперше була включена до *Швидких рекомендацій: лікування ТБ в дітей* 2010 року *(56)*. Цей огляд охоплював 46 досліджень з інформацією про ефективність різних схем і дозувань для лікування ТБМ (25 досліджень охоплювали дані в дітей, а 21 дослідження включало дані, отримані як у дорослих, так і в дітей). Більшість цих досліджень були нерандомізованими, непорівнянними дослідженнями. Якість досліджень коливалася від низької до дуже низької; з досліджень ефективності не можна було зробити чітких висновків, враховуючи, що вони відрізнялися за дизайном, використовуваними препаратами й групами пацієнтів. Жодне з досліджень цього огляду не було включено в GRADE через відсутність порівняльних даних.

У деяких випадках використовуються короткі схеми лікування ТБМ в дітей. Південноафриканська національна настанова з боротьби з ТБ рекомендує схему, що складається зі щоденного прийому ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етіонаміду протягом 6 місяців (6HRZEto) *(66)*. Південноафриканські рекомендації ґрунтуються на експертному висновку, зокрема щодо заміни етамбутолу препаратом (етіонамідом), який краще проникає через гематоенцефалічний бар'єр *(65)*. Зараз проводиться клінічне випробування для порівняння схеми, що складається з вищої дози ізоніазиду, вищої дози рифампіцину, піразинаміду та левофлоксацину, яка призначається щодня протягом 6 місяців, у порівнянні з рекомендованою ВООЗ схемою, але результати не очікуються до 2023 року (випробування SURE, ISRCTN40829906). Коротші схеми лікування можуть бути так само ефективними та безпечними, а також покращувати прихильність до лікування та знижувати навантаження на людей з ТБМ і системи охорони здоров'я, але невідомо, як співвідносяться результати між коротшими схемами й рекомендованою ВООЗ 12-місячною схемою.

***Запитання PICO:*** У дітей і підлітків з передбачуваним або бактеріологічно підтвердженим чутливим ТБ менінгітом потрібно використовувати 6-місячну інтенсивну схему чи 12-місячну схему, яка відповідає рекомендаціям ВООЗ?

***Докази:*** Щоб одержати інформацію для затвердження рекомендацій щодо лікування ТБМ в дітей і підлітків, було проведено систематичний огляд і метааналіз для порівняння ефективності коротших схем із поточною 12-місячною схемою, рекомендованою ВООЗ *(8).* Основним втручанням, що становить інтерес, була схема, використовувана нині в Південно-Африканській Республіці *(66)*; у вторинному аналізі вивчалися результати, пов'язані з іншими коротшими схемами. Критерії пошуку з більш раннього систематичного огляду та метааналізу, проведених у 2014 році, були оновлені; новий пошук літератури було проведено в лютому 2021 року *(64).* Були включені дослідження з наявною інформацією, принаймні, про склад і тривалість схем лікування. Невідповідні схеми охоплювали схеми без рифампіцину, схеми лікування тривалістю понад 12 місяців, відмінні від схеми ВООЗ, уривчасті схеми та неінтенсивні короткі схеми. Об'єднані пропорції були оцінені за дослідженнями й схемами за допомогою метааналізу на сукупному рівні з використанням узагальненої лінійної змішаної моделі (GLMM) з квадратурою Гауса-Ерміта для таких результатів: смерть до кінця лікування; втрата зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження; успіх лікування; неврологічні наслідки (у тих, хто вижив); і виживаність без неврологічних наслідків (серед тих, хто почав лікування). Були заплановані аналізи підгруп, але це не було можливо через недостатність даних.

З 1820 унікальних посилань, що пройшли скринінг, було оцінено 149 повнотекстових статей. З них п'ять відповідали критеріям включення до систематичного огляду. Крім того, відповідали критеріям включення дві неопубліковані когорти. Усього було виявлено чотири дослідження інтервенційних схем (три опубліковані та одне неопубліковане) *(67–70)* та три дослідження схем порівняння (два опубліковані та одне неопубліковане) *(71–73).* Досліджень, у яких проводилося пряме порівняння схем лікування, виявлено не було. Три з чотирьох досліджень інтервенційних схем було проведено в одному спеціалізованому центрі в Південно-Африканській Республіці. Оскільки лише в одному дослідженні повідомлялося про результати 8-місячної схеми лікування у В'єтнамі *(69)*, воно було виключено з метааналізу. Два опубліковані дослідження схем порівняння були проведені в різних дослідницьких центрах в Індії *(71, 72)*, а дані для неопублікованого дослідження були зібрані в різних європейських центрах за допомогою Європейської дослідницької групи педіатричної протитуберкульозної мережі (ptbnet) *(73).* Загалом 837 хворих на ТБМ отримували інтервенційні схеми з медіаною віку в кожному дослідженні в межах 2,3–5,5 року (віковий діапазон: від 2 місяців до 15 років). Серед 282 пацієнтів, які отримували лікування за схемою порівняння, медіана віку у європейському дослідженні становила 3,3 року, тоді як у дослідженнях, проведених в Індії, зведені дані про вік не наводилися.

Кумулятивну кількість смертей реєстрували наприкінці лікування для кожної схеми (тобто за 6 місяців після початку лікування в дослідженнях інтервенційних схем; за 12 місяців після початку лікування у дослідженнях схем порівняння). Серед досліджень інтервенційної схеми 0,0–9,6 % пацієнтів померли протягом шести місяців; більшість смертей сталося невдовзі після госпіталізації й здебільшого було пов'язано з пацієнтами, в яких на вихідному рівні було діагностовано 3 стадію. Серед досліджень схеми порівняння (тобто стандарту лікування) померло 7,1–30,0 % пацієнтів. В одному з цих досліджень діагностування захворювання на 3 стадії було найбільше пов'язано зі смертністю, хоча дані про результати для конкретних стадій не повідомлялися. У метааналізі випадкових ефектів об'єднані частки смертей становили 6,0 % (95 % довірчий інтервал [ДІ] 2,0-13,0) та 24,0 % (95 % ДІ: 18,0-32,0) для дітей і підлітків, які отримували інтервенційну схему та схему порівняння, відповідно. Відсоток пацієнтів з успіхом лікування становив 78,5-100,0 %, водночас сумарна частка випадкових ефектів дорівнювала 95,0 % (95 % ДІ: 74,0-99,0) серед досліджень інтервенційної схеми та 70-85,7 %, із сумарною часткою випадкових ефектів 75,0 % (95 % ДІ: 69,0-81,0) серед досліджень схеми порівняння. Неврологічні наслідки визначалися та оцінювалися по-різному в різних дослідженнях. Серед пацієнтів, які отримували інтервенційну схему, 50,0-66,7 % мали неврологічні наслідки, здебільшого класифіковані як легкі. Переважна більшість із них були серед пацієнтів, у яких захворювання було діагностовано на 2 або 3 стадії. Серед пацієнтів, які отримували лікування за схемою порівняння, 31,9-50 % мали неврологічні наслідки. В одному дослідженні схеми порівняння, проведеному в Індії, 17 із 29 (58,6 %) випадків були віднесені до категорії легких. Сумарна частка випадкових ефектів неврологічних ускладнень серед тих, що вижили, становила 66,0 % (95 % ДІ: 55,0-75,0) та 36,0 % (95 % ДІ: 30,0-43,0) для інтервенційної схеми та схеми порівняння, відповідно. Серед 135 ВІЛ-негативних та 13 ВІЛ-позитивних пацієнтів, які отримували інтервенційну схему в Південно-Африканській Республіці, в жодного не виникло рецидиву протягом двох років після лікування. В інших дослідженнях не звітували випадки рецидиву.

Через непорівнянний характер досліджень, які всі були обсерваційними, були надані описові дані, що інформують про об'єднані частки, а не оцінні показники ефекту. Вірогідність доказів вважалася дуже низькою для всіх результатів через дуже серйозний ризик систематичної помилки, істотну або дуже істотну невідповідність у схемах і вельми значну непрямість. Розбіжність результатів не могла бути оцінена через відсутність порівняльних даних.

Автори огляду літератури дійшли висновку, що об'єднані оцінки потрібно інтерпретувати з обережністю з огляду на невелику кількість досліджень, можливість впливу зовнішніх чинників за показаннями, інший потенційний залишковий вплив зовнішніх чинників і гетерогенність між дослідженнями щодо оцінювання неврологічних наслідків.

***Міркування ГРН:*** У той час, як члени ГРН обговорювали докази переваг інтервенційної схеми та біологічну вірогідність, вони відзначили дуже низьку вірогідність даних. Члени ГРН вирішили, що баланс ефектів «не є ні на користь інтервенційної схеми, ні на користь схеми порівняння». Це рішення відбиває як бажані, так і небажані ефекти, й навіть дуже низьку вірогідність доказів загалом. Розуміючи, як швидко може погіршуватись стан дітей з ТБМ, члени ГРН не почували себе впевненими, щоб віддати перевагу одній схемі перед іншою, через дуже низьку вірогідність даних.

Члени ГРН також зазначили, що можливість запровадження коротшої інтенсивної схеми залежить від умов. Прийнятність, економічна доступність і доступ до лікарських засобів, що входять до складу схеми (включно зі зручною для дітей формою етіонаміду, таблеток, що диспергуються, по 125 мг) є важливими контекстуальними чинниками, а також будь-які додаткові міркування щодо впровадження, такі як необхідність і доступність контрольних тестів, що необхідні в разі застосування коротших схем. Члени ГРН вважають, що коротка інтенсивна схема, ймовірно, буде прийнятною, оскільки вона охоплює лікарські засоби, які використовувалися протягом багатьох років, у тому числі препарати першого ряду та етіонамід. Інтервенційна схема є дорожчою, ніж схема порівняння, але це стосується тільки вартості препаратів; члени ГРН заявили, що важливими були інші витрати (зокрема для пацієнтів, сімей і системи охорони здоров'я).

ГРН визнала обмеженість даних про альтернативні схеми лікування ТБМ і необхідність подальших зусиль з оптимізації й кращого розуміння варіантів лікування ТБМ, включно з міркуваннями щодо впровадження, такими як дозування.

* + 1. **Міркування щодо підгруп**

***Діти, що живуть із ВІЛ-інфекцією:*** Більшість досліджень, включені в систематичний огляд, були обмежені ВІЛ-негативними дітьми. ВІЛ-позитивні діти становили невелику частку дітей із ТБМ загалом, і вони отримували лікування за інтервенційною схемою. У трьох дослідженнях з використанням інтервенційної схеми, включених в огляд фактичних даних, в 11 дітей виявили ВІЛ-інфекцію (всього 724 дитини). Тому провести аналізи, стратифіковані за ВІЛ-інфекцією, було неможливо. У додатковому дослідженні за участю 13 дітей з Південно-Африканської Республіки використовувалася збільшена тривалість інтервенційної схеми (тобто 9 місяців HRZEto). Тому рекомендація щодо 6-місячної схеми не поширюється на ВІЛ-інфікованих дітей, у яких діагностовано ТБМ.

***Підлітки:*** Група пацієнтів в запитанні PICO охоплювала як дітей (віком 0-9 років), так і підлітків (віком 10-19 років). На підставі інформації, наявної з досліджень, медіана віку в пацієнтів у трьох дослідженнях з використанням інтервенційної схеми була такою: 35 місяців (діапазон: 2 місяці-14 років), 28 місяців (діапазон: 2 місяці-15 років) і 30 місяців (5-82 міс). У дослідженнях із використанням схеми порівняння вікова структура, представлена у двох із трьох досліджень, була такою: <18 років та 3,3 року (діапазон: 1-16 років). Отже, ця рекомендація стосується як підлітків, так і дітей.

***Інші аналізи підгруп:*** Фахівці з систематичного огляду літератури заздалегідь запланували декілька аналізів підгруп (включно з аналізами підгруп за: віковими групами, для пацієнтів з ХР ТБ (включно з ізоніазид-резистентним ТБ), для пацієнтів з мікробіологічно підтвердженим діагнозом у порівнянні з клінічно діагностованими, за стадією Ради з медичних досліджень Великої Британії (UK Medical Research Council) на момент встановлення діагнозу й для пацієнтів з ускладненнями, включно з туберкульомою й гідроцефалією). Однак ці аналізи не могли бути проведені через недостатність даних.

* + 1. **Міркування щодо впровадження**

Одним з ключових міркувань щодо впровадження є введення інтервенційної схеми з правильними дозуваннями включених препаратів, з використанням наявних зручних для дітей лікарських форм, включно з КФД-формами, якщо це можливо. Схема охоплює ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етіонамід і дозується таким чином:

* Ізоніазид: 20 мг на кг, максимум 400 мг на добу
* Рифампіцин: 20 мг на кг, максимум 600 мг на добу
* Піразинамід: 40 мг на кг, максимум 2000 мг на добу
* Етіонамід: 20 мг на кг, максимум 750 мг на добу

Історично склалося так, що дозування схеми здійснювалося з використанням зручних для дітей КФД (таблеток, що диспергуються) ізоніазиду та рифампіцину (60 мг/60 мг) з додаванням піразинаміду та етіонаміду як окремих лікарських засобів. Ці КФД 60 мг/60 мг обмежено доступні у світі, тоді як таблетки, що диспергуються ізоніазид/рифампіцин 50 мг/75 мг широко доступні через Глобальний фонд лікарських засобів Партнерства «Покласти край ТБ» більш ніж у 100 країнах (на момент проведення засідання ГРН). У разі використання цієї лікарської форми рифампіцин вводять у вищих дозах у розрахунку в мг на кг маси тіла, оскільки співвідношення лікарського засобу між ізоніазидом і рифампіцином у лікарській формі становить 1:1,5. Вищі дози рифампіцину використовуються в декількох інших випробуваннях, включно з SURE, TBM Kids та OptiRif Kids. Результати випробувань SURE та TBM Kids очікуються найближчими роками, а результати випробування OptiRif Kids *(74)* були опубліковані після засідання ГРН. Дозування коротшої інтенсивної схеми було предметом консультації експертів, скликаної ВООЗ після засідання ГРН; інформація про дозування для цієї схеми включена до Операційного довідника.

Педіатрична форма етіонаміду (125 мг), що диспергується, доступна в GDF Партнерства «Покласти край ТБ» з березня 2018 року. Хоча замовлення на етіонамід постійно надходять із країн з високим тягарем МР ТБ (на момент засідання ГРН GDF поставив цю лікарську форму в 41 країну в період 2019–2021 рр.), члени ГРН визнали, що педіатрична форма етіонаміду може бути недоступною у всіх країнах або на тих рівнях охорони здоров'я, де вона потрібна. Етіонамід є компонентом коротших пероральних схем лікування МР/Риф ТБ, що містять бедаквілін; проте на момент проведення засідання ГРН (травень-червень 2021 року) коротша схема рекомендувалася лише дітям віком від 6 років і старше.

Члени ГРН також зазначили, що в ідеалі цю схему потрібно використовувати в дітей із ТБМ, у яких бактеріологічно підтверджено медикаментозну чутливість. Проте її також можна використовувати для дітей, у яких клінічно діагностований ХР ТБ, але не повинно бути підозри на ХР ТБ, наприклад у дітей або підлітків, які в анамнезі контактували з хворим з підтвердженим ХР ТБ (включно з резистентністю до ізоніазиду, резистентністю до рифампіцину або мультирезистентністю). У країнах або регіонах із високою фоновою поширеністю ХР ТБ й де етіонамід використовується для лікування ХР ТБ, фахівці програм з боротьби з ТБ та клініцисти повинні враховувати ризики та переваги використання цієї схеми. Поточна рекомендація для діагностики ТБМ полягає в тому, що в дорослих або дітей з ознаками та симптомами ТБМ потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra зі зразками спинномозкової рідини як початковий діагностичний тест, а не мікроскопію/посів мазка *(Настійна* *рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту Xpert MTB/RIF; низька вірогідність доказів точності тесту Xpert Ultra*) *(16).*

* + 1. **Моніторинг та оцінювання**

Впровадження цієї рекомендації має підлягати постійному моніторингу та оцінюванню для забезпечення високоякісного запровадження з урахуванням національних умов. Також предметом зацікавлення є сприйнятливість схеми пацієнтами та моніторинг результатів лікування серед пацієнтів, які отримують цю схему. Загальна захворюваність ТБМ як формою ПЛТБ серед дітей і підлітків віддзеркалює триваюче передавання ТБ дітям, а також затримки в діагностиці ТБ й, отже, також є важливою інформацією для моніторингу.

* 1. Лікування мультирезистентного ТБ та рифампіцин-резистентного ТБ в дітей

За підрахунками, щорічно приблизно у 25 000-32 000 дітей розвивається МР/Риф ТБ *(75-77)*. У 2018 році 3398 дітей (віком до 15 років) розпочали лікування МР/Риф ТБ другого ряду. Після збільшення до 5586 у 2019 році через вплив пандемії COVID-19 ця кількість знову скоротилося до 3234 у 2020 році, що становить лише 2,5 % від загальної кількості осіб з МР/Риф ТБ, які розпочали лікування, й тільки 10,1 % -12,9 % від оцінної кількості дітей із вперше виявленим МР/Риф ТБ *(78)*. Результати лікування, представлені в систематичному огляді та метааналізі даних окремих пацієнтів, проведеному для розробки настанови ВООЗ з лікування ХР ТБ 2018 року, показали загальний успіх лікування у 78 % дітей, які отримували лікування від МР ТБ (75 % підтверджених випадків і 89 % клінічно діагностованих дітей) *(79)*. Належне лікування дітей із МР/Риф ТБ за схемою, рекомендованою ВООЗ, є важливим кроком у забезпеченні успіху лікування, а також у запобіганні подальшому розвитку медикаментозної резистентності. Інші заходи щодо запобігання медикаментозної резистентності або обмеження її поширення охоплюють лікування чутливого ТБ за схемою, рекомендованою ВООЗ (щоб уникнути неправильного або надмірного використання антибіотиків), профілактику та контроль інфекцій, використання рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних тестів та підтримку пацієнтів. Рекомендації щодо кожного з вище згаданих питань включені в цю зведену настанову та [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ.](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot) Впровадження та використання нових засобів молекулярної діагностики, алгоритмів обрання лікування та рекомендованих ВООЗ схем лікування є життєво важливими компонентами для забезпечення раціонального використання протимікробних препаратів.

* + 1. **Застосування бедаквіліну в дітей з МР/Риф ТБ віком до 6 років**

**Рекомендація**

У дітей з МР/Риф ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*.

**Примітки**

* Ця рекомендація застосовується до поточних рекомендацій ВООЗ щодо коротших і триваліших схем лікування, що містять бедаквілін, і доповнює їх *(9)*:
* Коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, тривалістю 9-12 місяців рекомендується відповідним пацієнтам із підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф ТБ), які отримували лікуванню протитуберкульозними препаратами другого ряду, що використовуються в цій схемі, протягом довше ніж 1 місяць, і у котрих була виключена резистентність до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*
* Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*
* Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МР ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Обґрунтування та докази***

***Запитання PICO:*** У пацієнтів з МР/Риф ТБ віком до 6 років потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, яка містить бедаквілін, чи інші схеми без бедаквіліну, що відповідають настановам ВООЗ?

***Історична довідка:*** У 2012 році вперше за понад 40 років новий протитуберкульозний препарат із новим механізмом дії, а саме бедаквілін, отримав прискорене схвалення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування МР ТБ в дорослих пацієнтів (18 років), для яких ефективна схема лікування інакше недоступна *(80)*. У 2013 році після засідання групи експертів, на якій були розглянуті наявні дані клінічних випробувань фази IIb щодо ефективності та безпеки бедаквіліну, ВООЗ випустила тимчасову програмну настанову, що містить умовну рекомендацію та ґрунтується на дуже низькій вірогідності оцінок ефекту, яка вказує на те, що бідаквілін можна додавати до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих з МР ТБ (віком понад 18 років) за певних умов *(81).*

У 2016 році, після впровадження та початку застосування бедаквіліну в дедалі більшій кількості країн та отримання більшої кількості даних про його використання, ВООЗ скликала засідання ГРН для повторного оцінювання додаткових переваг бедаквіліну в поєднанні з рекомендованою ВООЗ тривалішою схемою лікування МР ТБ. Водночас ГРН погодилася з тим, що для зміни рекомендації 2013 року доказів недостатньо *(82).*

У 2019 році після засідання ГРН, на якому були розглянуті нові дані, отримані на підставі ІДП дорослих, й двох поточних педіатричних досліджень (TMC207-C211 та IMPAACTP1108), ВООЗ випустила зведені рекомендації щодо лікування ХР ТБ *(83)*, в яких бедаквілін був рекомендований для включення до триваліших схем лікування МР ТБ в осіб віком 18 років і старших *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)* та триваліших схем лікування МР ТБ в дітей і підлітків віком 6–17 років *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*. Також у 2019 році, після огляду наявних даних про програмне впровадження коротшої цілковито пероральної схеми лікування, що включала бедаквілін, у Південно-Африканській Республіці, ВООЗ рекомендувала коротшу цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін, тривалістю 9–11 місяців для відповідних осіб з підтвердженням МР/Риф ТБ, які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, що використовуються в цій схемі, довше як 1 місяць, і в котрих була виключена резистентність до фторхінолонів *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (9)*. Ця рекомендація щодо коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, замінила більш ранні рекомендації щодо коротших схем, які містять ін'єкційний препарат. За результатами нового метааналізу ІДП, використаного як докази для настанови ВООЗ 2020 року, застосування бедаквіліну призводило до значно меншої кількості випадків невдачі лікування, рецидивів і смерті *(84).* У той час досвід застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років був обмежений, але накопичувався досвід його застосування в підлітків, пацієнтів з ПЛТБ та людей, які живуть із ВІЛ. Більш ранні рекомендації щодо складу триваліших схем вказували на те, що бедаквілін також може бути включений до таких схем для пацієнтів віком 6-17 років; отже, цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, також була умовно рекомендована для використання у відповідних дітей і підлітків віком від 6 років.

***Прогалина:*** Рекомендації, що застосовуються до дітей, ґрунтуються на екстраполяції даних про ефективність у дорослих у поєднанні з даними про ФК та безпеку з клінічних випробувань фази ІІ у дітей віком 6–17 років. Проте надання рекомендацій щодо використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років у минулому було неможливе через відсутність доказів, особливо щодо ФК, безпеки та переносності. Препарати, що входять до складу коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, протягом багатьох років входили до складу схем лікування МР ТБ в подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. Пов'язані з ними побічні реакції широко описані, а дози лікарських засобів встановлені. Це, однак, не застосовувалося до бедаквіліну під час засідання ГРН у 2019 році щодо ХР ТБ, і тому застосування бедаквіліну і дітей молодшого віку як у коротших, так і в триваліших схемах було визначено як прогалину, яку необхідно усунути в рамках оновлення у 2021 році настанови щодо туберкульозу в дітей і підлітків.

***Докази:*** Щоб відповісти на запитання PICO про використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років, ГРН проаналізувала дані двох клінічних випробувань фази II (TMC207-C211 та IMPAACT P1108). TMC207-C211 — це відкрите одногрупове дослідження фази II для оцінювання фармакокінетики, безпеки, переносності та антимікобактеріальної активності бедаквіліну в комбінації з фоновою схемою лікування МР ТБ для лікування дітей і підлітків віком 0-17 років з бактеріологічно підтвердженими або клінічно діагностованими МР ТБ32[[25]](#footnote-25) IMPAACT P1108 — це дослідження фази I/II для визначення дози з модифікованою віковою деескалацією для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносності бедаквіліну у комбінації з оптимізованими індивідуальними схемами лікування МР ТБ у ВІЛ-інфікованих і ВІЛ-неінфікованих дітей з клінічно діагностованим або підтвердженим легеневим (внутрішньогрудним) та обраними формами позалегеневого МР ТБ.33[[26]](#footnote-26)

Оскільки дані, розглянуті в TMC207-C211, стосуються дітей віком 5–18 років, а дані з IMPAACT P1108 охоплюють дітей віком 0–6 років, огляд даних з ФК та безпеки був зосереджений здебільшого на даних з IMPAACT P1108. Хоча розмір вибірки проміжних даних, наявних для огляду, був невеликим (N = 12), ГРН дійшла висновку, що в дітей віком 0–6 років сигнали безпеки з боку серця не відрізнялися від сигналів, зареєстрованих у дорослих. Популяційні ФК моделі, отримані в обидвох дослідженнях, дозволяють припустити, що експозиція препарату, яка спостерігається в дорослих, може бути досягнута в більшості дітей, які отримують бедаквілін, хоча може знадобитися певна корекція дози залежно від віку та маси тіла дитини.

Крім того, були описово проаналізовані дані ІДП МР/Риф ТБ в дітей (24 231 запис з усіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та Південно-Африканської Республіки). Пошук літератури було проведено у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для порівняння результатів лікування дітей, які отримували лікування від ХР ТБ. До аналізу включено 40 дітей віком до 6 років і 68 дітей віком 6-12 років, які отримували бедаквілін. У зіставленому аналізі бедаквілін був значуще пов'язаний з коротшою тривалістю лікування та нижчим скоригованим відношенням шансів використання ін'єкційних протитуберкульозних препаратів. Статистично значущої різниці в успішних результатах лікування між дітьми віком до 6 років, які отримували цілковито пероральну схему на основі бедаквіліну, й дітьми, що не отримували бедаквілін, не було (89 % проти 97 %, p = 0,9). Вважалося можливим залишковий вплив зовнішніх чинників (включно з впливом за показаннями).

Зручна для дітей форма бедаквіліну (20 мг таблетка без оболонки з рискою) використовується в дослідженні Janssen C211 для застосування в дітей віком до 5 років, а також незабаром використовуватиметься в оновленому протоколі дослідження IMPAACT P1108 (у цьому дослідженні до сьогодні використовувалася 100 мг лікарська форма у всіх вікових групах). Безпосередніх досліджень вивчення біоеквівалентності бедаквіліну по 20 мг і по 100 мг не проводилося. Непряме тестування біоеквівалентності показало, що обидві таблетки мають однакову біодоступність і можуть використовуватися взаємозамінно в одній і тій самій дозі. Результати дослідження розчавлювання таблеток бедаквіліну *(85)* також показали, що біодоступність таблеток бідаквіліну, суспендованих у воді, була такою самою, як і у таблеток, що проковтуються.

***Міркування ГРН:*** ГРН обговорила бажані ефекти, про які повідомлялося раніше, й зазначила, що включення бедаквіліну в цілковито пероральні схеми для дітей дозволить розробити схеми, відповідніші для дітей і сімей, з коротшою тривалістю (як показав аналіз ІДП, де схеми, що містять бедаквілін, зазвичай були коротшими, ніж схеми без бедаквіліну). ГРН оцінила бажані ефекти як помірні. Основною проблемою, зазначеною групою, була відсутність даних про довгострокову безпеку та побічні реакції. Однак ГРН зазначила, що клінічний досвід застосування бедаквіліну в дітей молодшого віку показав, що препарат переноситься добре й часто краще, ніж у дорослих. Отже, ГРН погодилася, що побічні реакції були незначними. Загалом ГРН визнала, що баланс між бажаними та небажаними ефектами, ймовірно, сприяє використанню бедаквіліну в дітей віком до 6 років. ГРН наголосила, що переваги можуть відрізнятися залежно від конкретних умов і характеристик групи населення, наприклад від нутритивного статусу. ГРН також зазначила, що потенційну вищу вартість бедаквіліну в схемі лікування МР/Риф ТБ потрібно розглядати в контексті переваг коротших безін'єкційних схем (тобто менше поїздок, менше часу, проведеного в клініках, і менше побічних реакцій). Крім того, вони дійшли висновку, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я може підвищитися, коли бедаквілін стане доступним для дітей молодшого віку, оскільки його використання буде прийнятним для більшості зацікавлених сторін, і що один з основних аспектів клініко-економічної доцільності буде пов'язаний із необхідністю моніторингу безпеки (тобто. доступу до ЕКГ, а також наявності персоналу для виконання ЕКГ). Проте група дійшла висновку, що використання бедаквіліну в дітей молодшого віку, ймовірно, є доцільним для впровадження.

***Міркування щодо підгруп***

***Діти, які живуть із ВІЛ:*** У той час як до випробування TMC207-C211 ще не були зараховані діти, які живуть з ВІЛ, до випробування IMPAACT P1108 були включені ВІЛ-інфіковані та ВІЛ-неінфіковані немовлята, діти та підлітки з МР ТБ (з дев'яти дітей віком до 6 років, зарахованих у дослідження та які мали дані про ФК на момент складання звіту ГРН, один був ВІЛ-інфікований). У педіатричних ІДП 12 з 40 дітей (30 %) віком до 6 років, які отримували лікування за схемою, що містить бедаквілін, були ВІЛ-позитивними, у порівнянні з 364 з 1992 (20 %) дітей, які отримували лікування за схемами лікування ХР ТБ без бідаквіліну.

Склад схем лікування МР/Риф ТБ зазвичай істотно не відрізняється для людей, які живуть із ВІЛ; бедаквілін можна застосовувати у всіх дітей незалежно від ВІЛ-статусу. Потрібно уникати відомих взаємодій лікарських засобів, таких як бедаквілін та ефавіренц.

***Позалегеневий туберкульоз:*** Коротша цілковито пероральна схема бедаквіліну протипоказана дітям з позалегеневими формами туберкульозу, за винятком осіб з ТБ лімфаденопатією (повні критерії прийнятності див. у розділі «Міркування щодо впровадження»). Дітей з цими формами ПЛТБ потрібно лікувати тривалішими схемами, що складаються з препаратів груп А, В та С *(9)*. Дані про проникнення бедаквіліну через гематоенцефалічний бар'єр нечисленні.

***Міркування щодо впровадження***

***Відповідність критеріям застосування коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін:*** Скасування вікових обмежень для використання бедаквіліну означає, що дітям будь-якого віку з підтвердженим МР/Риф ТБ та без резистентності до фторхінолонів може бути запропонована коротка цілковито пероральна схема з бедаквіліном, якщо вони відповідають критеріям прийнятності. Ця схема складається з бедаквіліну (використовується протягом 6 місяців) в комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (висока доза), піразинамідом і клофазіміном протягом чотирьох місяців (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо пацієнт має позитивний мазок мокротиння наприкінці чотирьох місяців лікування); потім 5 місяців лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом. Критерії прийнятності:

* Відсутність запущеної ТБ-хвороби
* Відсутність тяжкого ПЛТБ (будь-які форми, крім ТБ лімфаденопатії)
* Відсутність резистентності або підозри на неефективність препарату, що використовувся в коротшій схемі (за винятком резистентності до ізоніазиду)
* Відсутність попереднього лікування препаратами другого ряду, що використовується в схемі, довше ніж один місяць (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів).

У дорослих запущена (або прогресивна) ТБ-хвороба передбачає наявність двобічного кавернозного ураження або великого паренхіматозного ураження на РОГК. У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РОГК. Тяжкий ПЛТБ передбачає наявність міліарного ТБ або ТБМ (тобто дисемінованого захворювання) *(61)*. У дітей віком до 15 років тяжкими вважаються позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване утворення в середостінні без компресії) *(86)*. У дитини коротшу схему не потрібно використовувати за наявності мутацій як у промоторі inhA, так і в katG за результатами LPA першого ряду (MTBDRplus), оскільки це свідчить про неефективність як ізоніазиду у високих дозах, так і тіоамідів *(87)*.

Сприяння використанню бедаквіліну в цілковито пероральних схемах лікування дітей дозволить розробити коротші схеми та схеми, зручніші для дітей і сімей, що може скоротити використання препаратів другого ряду з потенційно тяжкими побічними реакціями в порівнянні з бедаквіліном (включно з, але не обмежуючись, ін'єкційними препаратами). Впровадження коротших цілковито пероральних схем лікування також може сприяти впровадженню лікування ХР ТБ на периферійних рівнях системи охорони здоров'я. Тому НПБТ та лікарям не рекомендується використовувати ін'єкційні препарати в рамках схем лікування МР/Риф ТБ в дітей різного віку.

***Побудова схеми лікування для дітей, яким не підходить коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін:*** Діти, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ та/або резистентності, але з високою ймовірністю мають МР/Риф ТБ (на підставі клінічних ознак та симптомів ТБ, в поєднанні з наявністю в анамнезі контакту з хворим з підтвердженим МР/Риф ТБ) відповідають критеріям отримання бедаквіліну в межах схеми лікування. Проте вони не відповідають критеріям прийнятності для коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, оскільки ця схема може використовуватися тільки в людей з ТБ, принаймні з підтвердженою резистентністю до рифампіцину, які не мають резистентності до фторхінолонів *(84)*. Цим дітям буде корисною індивідуальна триваліша схема лікування, беручи до уваги профіль медикаментозної чутливості (і/або мутацію) найімовірнішого вихідного випадку, якщо така інформація наявна. Тривалість лікування залежатиме від ступеня та тяжкості захворювання, а також від відповіді на лікування. У дітей без запущеного захворювання можна розглянути скорочення загальної тривалості лікування до менше як 18 місяців *(61)*. Дітям з діагнозом резистентності до рифампіцину тільки без подальшого ТМЧ (наприклад, дитині, діагностованій за допомогою тесту Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra зі зразками калу, але без подальшого ТМЧ зі зразками з дихальних шляхів) можна було проводити лікування доступними схемами, що містять бедаквілін, на розсуд лікуючого лікаря.

Настанову зі складання оптимальних пероральних схем лікування для дітей з МР/Риф ТБ, яким не показана коротша пероральна схема, що містить бедаквілін, наведено в операційному довіднику з урахуванням їхнього віку та профілю резистентності в дитини або найімовірнішого вихідного випадку та ступеня ТБ-хвороби. Складання цих схем лікування відповідає *Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування хіміорезистентного туберкульозу,* пріоритетними групами є препарати група А, В та С, а також мінімальна кількість необхідних ефективних препаратів *(61)*.

***Тривалість застосування бедаквіліну:*** Докази, оцінені ГРН у листопаді 2019 року, підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у людей з ТБ, які отримували відповідні графіки вихідного та подальшого моніторингу. Однак у той час ГРН не змогла оцінити відносну ефективність подовженої тривалості застосування бедаквіліну через обмежені докази та можливу залишкову плутанину в даних. Якщо прийом бідаквіліну припиняється за шість місяців, схема повинна охоплювати не менше як три ефективні препарати; отже, якщо за 6 місяців через токсичні ефекти необхідно припинити прийом одного з трьох препаратів, що залишилися, то його треба замінити. Замісні препарати мають бути обрані або з групи B (якщо тільки клофазимін і циклосерин або теризидон уже не включені), або з групи C. Обирання препаратів із групи C визначається порядком, в якому лікарські засоби ранжовані, й індивідуальними обставинами пацієнта та умовами *(9)*.

***Одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду:*** Під час засідання ГРН, проведеного в листопаді 2019 року, не виявили достатніх доказів, що дозволяють зробити висновок стосовно ефективності одночасного застосування обидвох препаратів. Проте група дійшла висновку, що дані про безпеку, оцінені у 2019 році, не передбачають додаткових проблем безпеки через одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. Отже, бедаквілін і деламанід можна використовувати в людей з МР/Риф ТБ, які мають обмежені можливості для іншого лікування, тобто в тих, у кого недостатня кількість інших ефективних препаратів, включених у їхню схему лікування, наприклад унаслідок великого профілю медикаментозної резистентності або непереносності інших протитуберкульозних препаратів другого ряду. Для цих людей з ТБ повинні бути розроблені відповідні графіки моніторингу безпеки (на вихідному рівні й протягом всього лікування), включно з ЕКГ та моніторингом електролітів, і клініцисти повинні бути обізнані про інші препарати в складі схеми, які можуть подовжувати інтервал QT, або спричиняти інші потенційні побічні реакції *(9)*.

***Виявлення випадків МР/Риф ТБ в дітей:*** Зусилля щодо впровадження сприятливих для дітей схем лікування ХР ТБ, що включають бедаквілін, повинні здійснюватися паралельно з активізацією зусиль на рівні країни з усунення прогалин у виявленні випадків. Доказові інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування (див. [розділ 4](#bookmark36)), що специфічні для різних умов з різним доступом до діагностичних тестів та РОГК, застосовуються також і до дітей із передбачуваним МР/Риф ТБ, і їх необхідно широко впроваджувати, щоб гарантувати виявлення та ефективне лікування МР/Риф ТБ серед дітей.

***Введення бедаквіліну:*** Рекомендації щодо дозування бедаквіліну в дітей віком до 6 років наведено в операційному довіднику на підставі консультації експертів щодо дозування, проведеної за результатами засідання ГРН. У довіднику враховується адаптована для дітей лікарська форма бедаквіліну, яка була схвалена FDA США в травні 2020 році й доступна у GDF Партнерства «Покласти край ТБ» з червня 2020 року, а саме таблетка 20 мг з рискою, яку можна приймати цілою або розчиняти у воді для пацієнтів, яким важко ковтати цілі таблетки. Ця лікарська форма бедаквіліну була включена до 8-го Переліку ВООЗ основних лікарських засобів для дітей (EMLc), опублікованого в жовтні 2021 року *(88).* Для полегшення введення дисперговану у воді суміш можна додатково змішувати з напоєм або м'якою їжею чи подрібнювати та змішувати з м'якою їжею безпосередньо перед її вживанням та введенням (докладніше див. нижче). Варто зазначити, що результати дослідження розчавлювання бедаквіліну показали, що біодоступність таблеток бідаквіліну, суспендованих у воді, була такою самою, як і таблеток, що проковтуються цілими *(85).* Отже, якщо форма бедаквіліну по 20 мг недоступна, подрібнену форму по 100 мг, розчинену у воді, можна використовувати для застосування в дітей молодшого віку без шкоди для біодоступності.

Одночасне вживання їжі є важливим чинником, який потрібно враховувати під час оцінювання біодоступності. Біодоступність бедаквіліну була оптимізована в дослідженнях з сумісним прийомом їжі з високим вмістом жирів. Насправді треба зважати на частоту годування. У дітей грудного віку частота годування вища й сприяє прийому їжі з високим вмістом жиру, але потрібно також зважати на те, що буферна здатність їжі підвищується зі збільшенням частоти годування. Для покращення смакових якостей педіатричну форму бедаквіліну можна приготувати та вводити з різними харчовими продуктами (включно з водою, молочними продуктами, яблучним соком, апельсиновим соком, журавлинним соком, газованими напоями, йогуртом, яблучним пюре, банановим пюре та кашею). Препарат також стабільний протягом восьми годин, якщо зберігається в шприці. В ідеалі його потрібно приймати з їжею з високим вмістом жирів і треба уникати прийому натще, оскільки в такому разі експозиція бедаквіліну знижується.

***Клінічний моніторинг:*** Ризик виникнення резистентності до бедаквіліну має бути ключовим чинником під час використання препарату. Через складнощі з отриманням відповідного зразка в дітей віком до 6 років проведення ТМЧ може бути ускладненим. Однак, якщо є побоювання з приводу набутої медикаментозної резистентності, потрібно докласти всіх зусиль для отримання відповідного зразка, наприклад шлункового аспірата, індукованого мокротиння або НГА (кал не є відповідним зразком для проведення ТМЧ).

У дослідженні IMPAACT P1108 в жодної дитини віком до 6 років не було подовження інтервалу QT на 60 мілісекунд та вище в жодній з категорій. Майже всі діти також одержували клофазимін. У трьох дітей (з 11; 27 %) спостерігалося подовження інтервалу QT на 30-60 мілісекунд, яке було описане як легке та незначне. Загалом використання бедаквіліну в групах пацієнтів з супутніми порушеннями серцевої провідності та з супутніми препаратами, що подовжують інтервал QTc, потребує ретельного розгляду. Основне міркування щодо впровадження охоплює необхідність моніторингу безпеки, й навіть необхідність нарощування кадрового потенціалу (навчання, нарощування навичок потенціалу) задля забезпечення належного моніторингу безпеки. Додаткові витрати, пов'язані з ширшим використанням бедаквіліну (на додаток до вищої вартості препарату), охоплюють необхідну наявність апаратів ЕКГ, забезпечення проведення ЕКГ та навченого персоналу для виконання цих дій. Проте ГРН вважає, що економія, пов'язана з потенційно коротшою тривалістю лікування, а також для того, щоб уникнути додаткових потреб у ресурсах, пов'язаних з ін'єкційним використанням (наприклад, для моніторингу з аудіометрією та наслідками для розвитку дитини), переважують витрати на впровадження та використання бедаквіліну.

Адаптація рекомендації до місцевих умов вимагатиме нарощування потенціалу та навчання персоналу з подальшим підтримувальним контролем і наставництвом. Впровадження цілковито пероральних схем лікування сприятиме децентралізації послуг з лікування МР ТБ й, отже, може поліпшити доступ до пацієнт-орієнтованої медичної допомоги.

***Моніторинг та оцінювання***

Людей з ТБ, в тому числі дітей, які отримують коротшу або тривалішу схему лікування МР ТБ, необхідно контролювати щодо відповіді на лікування та безпеки під час лікування з використанням графіків відповідних клінічних і лабораторних аналізів. Це було успішно застосовано в попередніх дослідженнях коротших схем у польових умовах та у програмних умовах у Південно-Африканській Республіці.

Система ВООЗ для активного моніторингу безпеки лікарських засобів *(89)* має застосовуватися до хворих на ТБ, які отримують будь-яку схему лікування МР ТБ, для забезпечення належних заходів і прийнятного рівня моніторингу та операційного реагування на побічні реакції, разом із моніторингом результатів лікування. Електрокардіографія показана дітям, які приймають дво- або трикомпонентні схеми, що, як вважається, подовжують інтервал QT. Специфічні біохімічні тести також мають бути доступними залежно від препаратів, включених до схем лікування.

У дітей моніторинг відповіді на лікування, що здійснюється за допомогою мазка та посіву мокротиння, може бути утруднений через складнощі з отриманням відповідних зразків для тестування. Однак у дітей з бактеріологічно підтвердженим діагнозом потрібно зробити всі розумні зусилля для демонстрації бактеріологічної конверсії. Після того, як посів став негативним або в дітей, у яких ніколи не було підтвердженого діагнозу, повторне збирання зразків з дихальних шляхів може бути непотрібним, якщо у всьому іншому в дитини належна клінічна відповідь. Усунення клінічних симптомів і збільшення маси тіла можна використовувати як індикатори поліпшення стану. Усі діти повинні регулярно проходити диспансерне спостереження, включно з моніторингом маси тіла та зросту. За потреби дозу препарату потрібно коригувати зі збільшенням маси тіла.

Документування та звітування докладної інформації про діагноз, схеми лікування, клінічний моніторинг і результати лікування дітей та підлітків з МР/Риф ТБ важливі для моніторингу програмного впровадження нових рекомендованих схем, а також зусиль щодо покращення виявлення випадків ХР ТБ серед дітей. Дані, отримані в національних програмах із застосування бедаквіліну в дітей різного віку, важливі для розширення доказової бази.

* + 1. **Застосування деламаніду в дітей із МР/Риф ТБ віком до 3 років**

**Рекомендація**

У дітей із МР/Риф ТБ віком до 3 років деламанід можна використовувати в складі триваліших схем лікування *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

**Примітки**

• Ця рекомендація доповнює поточну рекомендацію ВООЗ щодо триваліших схем лікування, що містять деламанід *(9):*

- Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів).*

***Обґрунтування та докази***

***Запитання PICO:*** У пацієнтів з МР/Риф ТБ віком до 3 років потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, яка містить деламанід, чи інші схеми без деламаніду, що відповідають настановам ВООЗ?

***Історична довідка*** У 2014 році Європейське агентство з контролю лікарських засобів видало умовне реєстраційне посвідчення на деламанід для лікування дорослих (18 років) з легеневими інфекціями, зумовленими МР ТБ, якщо ефективна схема лікування не могла бути інакше складена з причин резистентності або переносності *(90).* Того самого року після засідання групи експертів, скликаного ВООЗ, на якому були розглянуті наявні дані про ефективність та безпеку деламаніду, ВООЗ випустила тимчасову програмну настанову, що містить умовну рекомендацію, яка ґрунтується на дуже низькій вірогідності оцінок ефекту, із зазначенням того, що деламанід може бути доданий до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих (18 років) з МР ТБ легень *(91).*

У 2016 році, враховуючи більший обсяг наявних даних про використання деламаніду в дітей з діагнозом МР ТБ, ВООЗ скликала ще одну групу експертів для оцінювання нових даних і розробки доповнення до тимчасової настанови 2014 року щодо деламаніду з конкретними рекомендаціями для дітей з МР ТБ. На підставі оцінювання цих даних і рекомендацій групи експертів ВООЗ рекомендувала додати деламанід до рекомендованої ВООЗ тривалішої схеми лікування дітей і підлітків (6–17 років) *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)* *(92).* Тимчасова настанова ВООЗ щодо деламаніду ґрунтувалася на даних клінічних випробувань фази I і фази II (випробування 242-12-232 та 242-12-233) та результатах інших більш ранніх досліджень. Використання деламаніду було умовно схвалено ВООЗ з огляду на обмеженість альтернативних варіантів лікування людей з МР ТБ на тій підставі, що потенційні переваги, ймовірно, переважають потенційні ризики. Подальший статус рекомендацій ВООЗ також залежав від даних про довгострокову ефективність і безпеку, які будуть отримані в наступні роки, особливо в результаті рандомізованих контрольованих випробувань фази III.

У 2016 році ВООЗ скликала засідання ГРН, на якому було проведено повторне оцінювання додаткових переваг деламаніду в комбінації з рекомендованою ВООЗ тривалішою схемою лікування МР ТБ, але в той час ГРН погодилася з тим, що недостатньо доказів для зміни рекомендації, включеної до тимчасової настанови *(93).* У 2019 році після скликання засідання ГРН, на якому були розглянуті нові дані, отримані в результаті досліджень деламаніду, ВООЗ випустила зведені рекомендації щодо лікування ХР ТБ (83). Щодо застосування деламаніду в дітей віком до 6 років, ГРН дійшла висновку, що на підставі даних, отриманих у дорослих, а також розглянутих фармакологічних даних і даних з безпеки, екстраполяція ефективності повинна бути обмежена дітьми віком 3–5 років, але не дітьми віком до 3 років, для яких очікуються додаткові докази. Профілі експозиції деламаніду в дітей віком 3-5 років були порівнянні з такими у дорослих і не перевищували таких в дітей віком 6 років і старше, для яких попередні ГРН, скликані ВООЗ, вже рекомендували використання деламаніду. Крім того, на підставі наданих лабораторних і кардіологічних даних у дітей віком 3-5 років не спостерігалося сигналів безпеки, відмінних від тих, про які повідомлялося в дорослих. На підставі цього ВООЗ рекомендувала включити деламанід до лікування МР/Риф ТБ в дітей віком від 3 років і старших, які отримують триваліші схеми *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*, а в пріоритетній групі препаратів для використання в триваліших схемах він був класифікований як препарат групи С *(83).* Проте під час засідання 2019 року члени ГРН висловили побоювання щодо можливості введення правильної дози дітям віком 3–5 років, враховуючи, що єдиний наявний на той час препарат у формі таблеток використовувався для дорослих (тобто 50 мг), що створює проблеми для маніпулювання її вмістом без шкоди для ефективності препарату. Наступні огляди настанов ВООЗ, проведені у 2020 році, не призвели до яких-небудь змін у рекомендації 2019 року, що була чинна на момент засідання ГРН щодо ТБ в дітей і підлітків, проведеного в травні-червні 2021 року

***Прогалина:*** Рекомендації, що застосовуються до дітей, ґрунтувалися на екстраполяції даних про ефективність у дорослих у поєднанні з даними про ФК та безпеку з випробувань фази II за участю дітей віком 3–17 років. Однак надання рекомендацій щодо застосування деламаніду в дітей віком до 3 років у минулому були неможливим через відсутність доказів, особливо щодо ФК, безпеки та переносності. Це ускладнило для клініцистів розробку пероральних схем лікування дітей віком до 3 років, особливо для дітей (або вихідних випадків) з резистентністю до фторхінолонів, якщо були обмежені можливості обрати препарати групи А та В. Отже, використання деламаніду в дітей віком до 3 років було визначено як прогалину, яку необхідно усунути в рамках оновленої настанови щодо ТБ в дітей і підлітків 2021 року.

***Докази:*** Щоб відповісти на запитання PICO про застосування деламаніду в дітей віком до 3 років, ГРН проаналізувала дані відкритого випробування фази I з віковою деескалацією дози, проведеного для оцінювання ФК, безпеки та переносності деламаніду, що вводився двічі на добу протягом 10 днів дітям із МР/Риф ТБ, які отримували лікування за оптимізованою фоновою схемою (протокол 242-12-232),34[[27]](#footnote-27) й дані відповідного відкритого розширеного дослідження (протокол 242-12-233).35[[28]](#footnote-28) Були проаналізовані дані по когортах 1 (вік 12-17 років), 2 (вік 6-11 років), 3 (вік 3-5 років) та 4 (вік 0-2 роки) для обидвох протоколів. Експозиція препарату у віковій групі 0–2 років була нижчою, ніж у дітей віком від 3 років і старше, що потребувало моделювального/симуляційного підходу до дозування. У дітей віком 0-2 років не спостерігалося жодних сигналів безпеки з боку серця, відмінних від тих, про які повідомлялося в дорослих. Втім, ці результати потрібно враховувати, знаючи, що діти зазнавали меншої експозиції препарату в порівнянні з дорослими. Однак фармакодинамічне моделювання показало, що клінічно значущі зміни інтервалу QT (тобто подовження) малоймовірні в дітей віком до 3 років, навіть якщо для досягнення експозиції препарату, порівнянної з такою в дорослих, використовувалися вищі дози.

Вплив на центральну нервову систему був включений в інструкцію для медичного застосування деламаніду як у дорослих, так і в дітей (парестезія, тремор, тривога, депресія та безсоння) як важливі потенційні проблеми безпеки препарату. У березні 2021 року спонсор дослідження опублікував заяву про намір змінити інструкцію для медичного застосування, включивши галюцинації як побічну реакцію. Цей новий сигнал безпеки був поширенішим серед дітей (у порівнянні з дорослими): 15 повідомлень у 14 дітей віком 2–16 років в Індії, Філіппінах, Південно-Африканській Республіці, Таджикистані та Україні. Серед дітей, які стикнулися з цим сигналом безпеки, були діти з ТБ з розширеною резистентністю (МР/РР ТБ), яких лікували деламанідом у межах програми (12 повідомлень), а також діти, які брали участь у клінічних випробуваннях із вивчення застосування деламаніду для профілактики ТБ (три повідомлення). Сім із 15 повідомлень стосувалися дітей, які також отримували циклосерин (у межах програми). ГРН наголосила на важливості побічних реакцій з боку центральної нервової системи в дітей молодшого віку, зважаючи на динамічний розвиток головного мозку.

На додаток до даних із випробувань описово були проаналізовані дані педіатричних ІДП з ХР ТБ (24 231 запис із всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та Південно-Африканської Республіки). Пошук літератури було проведено у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для порівняння результатів лікування дітей, які отримували лікування від ХР ТБ. До групи дітей з ХР ТБ було включено лише 7 дітей віком до 3 років, які отримували деламанід, 14 дітей віком 3-6 років та 69 дітей віком 6-12 років. Усі 21 дитина віком до 6 років були успішно проліковані. Кількість дітей була недостатньою для узгодженого аналізу.

***Міркування ГРН:*** ГРН зазначила, що коли почалося випробування деламаніду фази II, багато супутніх препаратів в оптимізованій фоновій схемі не були широко доступними (такі як лінезолід і моксифлоксацин). До початку випробування деламаніду фази III лінезолід і моксифлоксацин стали доступнішими, а це означало, що оптимізовані фонові схеми, використані в цьому випробуванні, ймовірно, були ефективнішими, що ускладнювало докази додаткового ефекту препарату (наприклад, деламаніду) в межах інтервенційної схеми. ГРН дійшла висновку, що бажані ефекти незначні. Дискусія ГРН про небажані ефекти була зосереджена на побічних реакціях, у тому числі пов'язаних із центральною нервовою системою та токсичними ефектами з боку серця, а також на нещодавно повідомленій побічній реакції у вигляді галюцинацій, що спричинила певне занепокоєння в членів ГРН, зважаючи на період динамічного розвитку головного мозку в дітей. ГРН вважає, що ризики та користь (і баланс між ними) сильно різняться для лікування дитини з резистентними формами ТБ (тобто МР/Риф ТБ та РР ТБ), яка має обмежені варіанти лікування, в порівнянні зі здоровою дитиною, що має майбутній ризик розвитку МР ТБ (тобто, якщо деламанід застосовується для профілактики). Тому ГРН дійшла висновку, що баланс між бажаними та небажаними ефектами, ймовірно, сприяє проведенню втручання. ГРН також заявила, що з появою в майбутньому таблеток, що диспергуються, по 25 мг наслідки для ресурсів можуть відрізнятися. Було визнано, що триваліші схеми лікування, що містять деламанід, потенційно підвищують рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я та є прийнятними для зацікавлених сторін. Крім того, ГРН дійшла висновку, що використання деламаніду в дітей різного віку, ймовірно, буде доцільним з клініко-економічного погляду, особливо з урахуванням того, що зручна для дітей лікарська форма деламаніду мала стати доступною пізніше у 2021 році (ця форма вже доступна). У цьому висновку також зазначалося, що таблетки для дорослих не можна ділити, подрібнювати або розчиняти для полегшення прийому дітьми, оскільки це потенційно змінює біодоступність.

***Міркування щодо підгруп***

***Позалегеневий туберкульоз:*** Використання деламаніду в дітей із позалегеневим МР/Риф ТБ може бути розглянуто (як складова триваліших схем лікування дітей із позалегеневим МР/Риф ТБ) шляхом екстраполяції даних, отриманих у дітей з ТБЛ; проте у випробуваннях деламаніду вивчалися ФК та безпека серед дітей з МР/Риф ТБ легень.

***Діти, які живуть із ВІЛ:*** Діти, які живуть з ВІЛ, не були включені до випробувань 242-12-232 та 233. Хоча ці дослідження проводилися за участі здорових дорослих добровольцях, у звітах про дослідження взаємодії антиретровірусних препаратів припускається, що інгібітор CYP3A4 лопінавір/ритонавір збільшує загальну експозицію деламаніду до 25 % [GMR: 1,22 (90 % ДІ 1,06, 1,40)] *(90).* Це збільшення не має клінічного значення та не потребує корекції дози. Жодних змін в експозиції деламаніду не спостерігалося в разі одночасного застосування тенофовіру [співвідношення середніх геометричних (ССГ): 0,96 (90 % ДІ 0,84, 1,10)], інгібітора CYP1A2, або ефавіренцу [ССГ: 0,94 (90 % ДІ 0,72, 1,23)], слабкого індуктора CYP3A4. Деламанід не впливає на експозицію в плазмі антиретровірусних препаратів тенофовіру, лопінавіру/ритонавіру або ефавіренцу *(94).* Досліджень взаємодії деламаніду з інгібіторами інтегрази не проводилося, але, ґрунтуючись на знаннях про метаболічні шляхи, очікується, що ризик потенційної метаболічної взаємодії деламаніду з цими лікарськими засобами є низьким *(95).* Отже, на підставі наявних даних деламанід можна призначати Д(П)ЖВ з МР/Риф ТБ, що отримують схему АРТ, без корекції дози.

***Міркування щодо впровадження***

Деламанід використовується в дорослих та підлітків з 2014 року, а дітей — з 2016 року (з 6 років) та 2019 року (з 3 років), і тому міркування щодо впровадження, пов'язані з його застосуванням у дітей віком до 3 років, є продовженням тих, що наявні зараз. Основними міркуваннями щодо впровадження, особливо застосовними до цієї вікової групи, є дозування, що ґрунтується на доступності таблеток, що диспергуються, по 25 мг і нейропсихіатричних побічних реакціях.

***Лікарські форми деламаніду:*** Під час випробувань деламанід застосовували у вигляді таблеток, що диспергуються, по 25 мг, досліджених у дітей віком 3-5 років. Біодоступність деламаніду може змінитися в разі розділення, подрібнення або розчинення таблеток по 50 мг, призначених для дорослих. Є також побоювання, що таблетка, призначена для дорослих, може розкришитися, якщо її спробувати розділити, а її вміст є надзвичайно гірким і неприємним на смак. Таблетки чутливі до окислення та нагрівання; тому, збереження фрагментів таблеток для використання в будь-який час, відмінний від часу прийому, може призвести до доставлення нижчої кількості діючої речовини, ніж очікувалося, разом із невідомими побічними продуктами окислення. Зручна для дітей лікарська форма деламаніду (таблетки, що диспергуються, по 25 мг, без риски) була включена до 8-го Переліку ВООЗ основних лікарських засобів для дітей (EMLc), випущеного в жовтні 2021 році *(88)*, була схвалена Європейським агентством з контролю лікарських засобів у вересні 2021 році та доступна через GDF Партнерства «Покласти край ТБ» з жовтня 2021 року. Дітям у віковій групі 0-2 років у дослідженні 242-12-233 вводили педіатричну лікарську форму у вигляді таблеток, що диспергуються, по 5 мг, комерційний обіг якої не очікується. Прямого порівняння біоеквівалентності педіатричної форми деламаніду по 5 мг та таблеток деламаніду по 50 мг, призначених для дорослих, не проводилося. У перехресному дослідженні біоеквівалентності ні Cmax [90 % ДІ; ССГ: 0,701, 0,809], ні AUC [90 % ДІ; ССГ: 0,775, 0,909] не задовольняли критеріям біоеквівалентності, встановленим регуляторними органами. Отже, педіатрична форма деламаніду по 5 мг та доросла форма деламаніду по 50 мг не є взаємозамінними *(96)*.

Рекомендації щодо дозування деламаніду в дітей віком до 3 років наведено в операційному довіднику на підставі консультації експертів щодо дозування, проведеної після засідання ГРН. Настанова враховує наявність деламаніду у формі таблеток, що диспергуються, по 25 мг.

***Застосування деламаніду:*** Біодоступність деламаніду була оптимізована в ході випробувань шляхом прийому деламаніду з їжею з високим вмістом жирів; тому, введення деламаніду з їжею є важливим аспектом, на який потрібно зважати під час практичного застосування. У новонароджених частота годування є вищою, що добре узгоджується з тим, що потрібно вводити продукти з вищим вмістом жиру.

План складання триваліших схем: Настанова зі складання оптимальних схем лікування дітей з МР/Риф ТБ (препаратами, обраними на основі рекомендованої ВООЗ класифікації лікарських засобів, а також оптимальної тривалості лікування), яким не підходять коротші цілковито пероральні схеми, наведено в операційному довіднику.

***Тривалість лікування:*** Скорочення загальної тривалості лікування до 18 місяців може бути розглянуто для дітей без запущеного захворювання (61). Запущена (або прогресивна) ТБ-хвороба передбачає наявність двобічного кавернозного ураження або великого паренхіматозного ушкодження на РОГК. У підлітків і дорослих старше 15 років тяжкий ПЛТБ передбачає наявність міліарного ТБ або ТБМ. У дітей віком до 15 років тяжкими вважаються позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні лімфатичні вузли або ізольоване утворення в середостінні без компресії), (адаптовано з *(86)*).

***Одночасне застосування деламаніду та бедаквіліну, а також застосування деламаніду довше як шість місяців:*** Щодо одночасного застосування деламаніду та бедаквіліну, то докази, оцінені ГРН у листопаді 2019 року, включали нові дані про одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. Нових доказів було недостатньо, щоб дозволити ГРН зробити заяву про ефективність одночасного застосування обидвох препаратів. Проте група дійшла висновку, що дані про безпеку, оцінені у 2019 році, не передбачають додаткових проблем безпеки через одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. Отже, бедаквілін і деламанід можна використовувати в людей з МР/Риф ТБ, які мають обмежені можливості для іншого лікування, наприклад у тих пацієнтів, для яких мало ефективних препаратів, котрі можна включити до схеми лікування, приміром через великий профіль медикаментозної резистентності або непереносність інших протитуберкульозних препаратів другого ряду Для цих пацієнтів повинні бути розроблені відповідні графіки моніторингу безпеки (на вихідному рівні та протягом усього лікування), включно з ЕКГ та контролем електролітів; клініцисти повинні бути обізнані про інші препарати в складі схеми, які можуть подовжувати інтервал QT, або спричиняти інші потенційні побічні реакції. Наявні докази використання деламаніду нині обмежені 6-місячною тривалістю, зазначеною в інструкції для медичного застосування, поруч з іншими препаратами в тривалішій схемі; подовження лікування за межі 6 місяців може розглядатися в кожному конкретному випадку *(9).*

***Моніторинг та оцінювання***

У дітей моніторинг відповіді на лікування, що здійснюється за допомогою мазка та посіву мокротиння, може бути утруднений через складнощі з отриманням відповідних зразків для аналізу; з тих самих причин важко отримати бактеріологічне підтвердження діагнозу. У дітей із бактеріологічно підтвердженим діагнозом потрібно зробити всі розумні зусилля для демонстрації бактеріологічної конверсії. Після того, як посів став негативним або в дітей, у яких ніколи не було підтвердженого діагнозу, повторне збирання зразків з дихальних шляхів може бути непотрібним, якщо у всьому іншому в дитини належна клінічна відповідь. Усунення клінічних симптомів і збільшення маси тіла можна використовувати як індикатори поліпшення стану. Усі діти повинні регулярно проходити диспансерне спостереження, включно з моніторингом маси тіла та зросту. За потреби дозу препарату потрібно коригувати зі збільшенням маси тіла.

Ризик виникнення резистентності до деламаніду має бути ключовим чинником під час використання препарату. Через складнощі з отриманням відповідного зразка від дітей віком до 3 років проведення ТМЧ може бути утрудненим. Однак, якщо є побоювання щодо набутої медикаментозної резистентності, потрібно докласти всіх зусиль для отримання відповідного зразка, наприклад шлункового аспірата, індукованого мокротиння або НГА.

У дітей віком 0–2 роки не спостерігалися сигнали безпеки з боку серця, відмінні від тих, про які повідомлялося в дорослих; однак вони значною мірою ґрунтуються на субтерапевтичних концентраціях. Враховуючи, що оцінювання інтервалу QTc перед введенням деламаніду не завжди доцільне з клініко-економічного погляду, може бути важливим адаптувати стратегії зниження ризику в разі призначення деламаніду в комбінації з іншими препаратами, що подовжують інтервал QTc (наприклад, зі стабільними електролітами).

Дуже важливим є моніторинг виникнення психоневрологічних побічних реакцій (включно з галюцинацією) у дітей, які отримували деламанід, як у разі госпіталізації, так і в разі домашнього лікування. Особливу увагу потрібно приділяти дітям, що отримують інші препарати з відомим психоневрологічним ефектом, такі як циклосерин. Отже, мають функціонувати активні системи моніторингу та управління безпекою протитуберкульозних препаратів, щоб своєчасно виявляти, контролювати та повідомляти про підозрювані чи підтверджені побічні реакції на лікарські засоби.

Документування та звітування докладної інформації про діагноз, схеми лікування, клінічний моніторинг і результати лікування дітей і підлітків з МР/Риф ТБ має важливе значення для моніторингу програмного впровадження нових рекомендованих схем, а також для зусиль щодо покращення виявлення випадків ХР ТБ серед дітей. Дані, отримані з національних програм із застосування деламаніду в дітей різного віку, важливі для розширення доказової бази.

* 1. Зведені рекомендації щодо лікування ТБ в дітей і підлітків

**Таблиця 6: Рекомендації ВООЗ щодо лікування ТБ в дітей і підлітків**

**Настанова щодо ведення туберкульозу у дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом. Видання друге, 2014 рік *(8)***

Дітей із ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які живуть в умовах з низькою поширеністю ВІЛ та/або низькою поширеністю резистентності до ізоніазиду, а також дітей із негативним ВІЛ-статусом, можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшою двокомпонентною (HR) схемою протягом 4 місяців у стандартних дозуваннях.

*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*

Дітей і підлітків з тяжким ураженням легень потрібно лікувати чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців у стандартних дозуваннях.

*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*

Немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженим ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані за 6-місячною схемою лікування (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.

*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*

Дітей з підозрою або підтвердженим кістково-суглобовим ТБ потрібно лікувати чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім двокомпонентною схемою (HR) протягом 10 місяців, при цьому загальна тривалість лікування становить 12 місяців.

*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*

Стрептоміцин не потрібно використовувати в схемах лікування першого ряду в дітей із ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом.

*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*

**Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-чутливого туберкульозу, оновлення 2022 року *(55)***

Нові хворі на ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR.36[[29]](#footnote-29)

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

У пацієнтів з туберкульозним менінгітом потрібно використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу впродовж 6-8 тижнів.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Пацієнти віком 12 років і старші з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему лікування ізоніазидом, рифапентином, моксифлоксацином і піразинамідом.

(**НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ в настанові щодо Ч ТБ***: Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

**Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування – хіміорезистентного туберкульозу, оновлення 2020 року (9)**

***Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-резистентного туберкульозу***

У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним туберкульозом (Hr ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним туберкульозом не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Скорочена цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін для лікування мультирезистентного або рифампіцин-резистентною туберкульозу (МР/Риф ТБ).***

У відповідних пацієнтів з підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф ТБ), які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, що включені до цієї схеми, довше ніж 1 місяць, і в котрих була виключена резистентність до фторхінолонів, рекомендується коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, тривалістю 9-12 місяців.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів у дорослих і підлітків)*

***Триваліші схеми лікування МР- або Риф ТБ***

У пацієнтів з мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи A чи B, препарати групи C додаються для її укомплектування.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*

Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*

Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ за тривалішими схемами.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ. 37[[30]](#footnote-30)

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ **віком 18 років і старших**, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.

*(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Пара-аміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.

*(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ

*(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність оцінок ефекту)*

***Схема бедаквілін, претоманід та лінезолід (BPaL) у разі мультирезистентного туберкульозу з додатковою резистентністю до фторхінолонів.***

Схема лікування тривалістю 6-9 місяців, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), може бути використана в умовах операційного дослідження у хворих на мультирезистентний туберкульоз (МР ТБ) з ТБ, резистентним до фторхінолонів, які або раніше не приймали бедаквілін та лінезолід, або застосовували ці препарати не довше ніж 2 тижні.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*

*Примітка: ця рекомендація стосується пацієнтів віком 14 років і старших.*

***Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МР ТБ із використанням посіву мазка***

У хворих на мультирезистентний або рифампіцин-резистентний туберкульоз (МР/Риф ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*

***Міркування щодо підгруп:*** *Пацієнти віком до 15 років з МР/Риф ТБ становили менше ніж 2 % ІДП-MA, проаналізованих для запитання PICO 11 (МР/Риф ТБ, 2018). Діти молодшого віку зазвичай не можуть спонтанно виділяти достатню кількість мокротиння для бактеріологічного підтвердження діагнозу (багато з них зазвичай мають негативний результат мікроскопії мазка мокротиння). У таких пацієнтів посів може бути чутливішим засобом для виявлення життєздатних бацил ТБ, навіть якщо в мокротинні або інших зразках є дуже мало мікроорганізмів, нижче за поріг виявлення прямої мікроскопії. Втім, у дітей, які не можуть відкашлювати мокротиння, можна використовувати зразки шлункового аспірата або індукованого мокротиння, але повторення таких аналізів щомісяця може бути неприйнятним.*

# Моделі протитуберкульозної допомоги для виявлення випадків та проведення ПЛТ в дітей і підлітків

У цьому розділі містяться дві нові рекомендації та інші чинні рекомендації ВООЗ щодо підтримки пацієнтів і моделей медичної допомоги (розділ 6.2). Дві нові рекомендації щодо впровадження децентралізованих та інтегрованих сімейно-орієнтованих моделей медичної допомоги для поліпшення як виявлення випадків, так і надання ПЛТ, описані докладно, оскільки ця інформація публікується вперше. Інші зведені рекомендації, наведені в цьому розділі, стосуються терапевтичної підтримки, санітарної просвіти та консультування, надання підтримки під час лікування або лікування з відеопідтримкою, а також децентралізованих моделей медичної допомоги під час лікування МР/Риф ТБ.

Рекомендації наведені в цьому розділі, були об'єднані з поточних настанов ВООЗ щодо лікування ТБ та контексту, в якому вони мають бути представлені, а саме з *Настанови з лікування чутливого туберкульозу та догляду за пацієнтами, оновлення 2017 року* (97) та *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування хіміорезистентного туберкульозу, оновлення 2020 року* (9). Для отримання додаткової інформації про кожну рекомендацію, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, міркуваннями щодо підгруп, впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідної настанови або [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot).

Потужності для лікування ТБ в дітей часто значно централізовані на вторинному/третинному рівні, досягнувши яких діти можуть бути вже тяжкохворі після затримок у доступі до медичної допомоги. На вищих рівнях надання медичної допомоги управління медичними послугами часто здійснюється у вертикальний неінтегрований спосіб *(10, 98).* Медичні працівники на рівні ПМД можуть мати обмежені можливості та впевненість стосовно ведення ТБ в дітей, хоча саме до закладів ПМД звертається по допомогу більшість дітей із ТБ або з ризиком розвитку ТБ *(10).* Крім того, скринінг на ТБ часто не є систематичною складовою клінічних алгоритмів медичного обслуговування дітей, таких як інтегроване ведення дитячих захворювань (ІВДЗ) та інтегроване ведення випадків на рівні громади (ІВВРГ). У багатьох країнахяк пункти першої допомоги дедалі важливішу роль відіграють приватні заклади охорони здоров’я *(99).* Існує багато втрачених можливостей для відстеження контактів, а також профілактики, виявлення та лікування ТБ через слабку інтеграцію протитуберкульозних послуг для детей і підлітків з іншими програмами та медичними послугами.

Децентралізацію та надання сімейно-орієнтованої інтегрованої допомоги виділено як один із 10 ключових заходів у *Дорожній карті 2018 року* *(10).* У Дорожній карті наголошується, що послідовне та систематичне усунення прогалин та недоліків на шляху дітей і підлітків через вплив ТБ, ТБ-інфекцію та ТБ-хворобу може призвести до зниження передавання ТБ, розширення профілактики зараження ТБ та більш ранньої діагностики ТБ з кращими результатами. Досягнення цього континууму медичної допомоги потребує співпраці між сферами обслуговування, практичними дисциплінами та секторами, залучення громади, а також децентралізації та інтеграції надання послуг на рівні ПМД *(10).*

Дорожня карта пропонує заходи з інтеграції ТБ в дітей і підлітків у сімейно- та громадо-орієнтовану медичну допомогу, в тому числі: І) зміцнення співпраці та координації на національному рівні за всіма програмами охорони здоров'я, пов'язаними зі здоров'ям жінок, підлітків і дітей, особливо з репродуктивним здоров'ям, здоров'ям матерів, новонароджених, дітей і підлітків (ЗМНДП), харчуванням, ВІЛ, первинною медичною допомогою та медичною допомогою на рівні громади — з чітко визначеною ролями, обов'язками та спільною відповідальністю; ІІ) децентралізація та інтеграція успішних моделей надання допомоги щодо скринінгу, профілактики та діагностики ТБ з іншими поточними платформами надання послуг з охорони здоров'я матері та дитини (такими як антенальна допомога (АНД), ІВДЗ, ІВВРГ), а також з іншими супутніми послугами (такими як ВІЛ, харчування, імунізація); ІІІ) забезпечення регулярного обстеження на ТБ дітей і підлітків з іншими поширеними супутніми захворюваннями (такими як менінгіт, неповноцінне харчування, пневмонія, хронічні захворювання легень та ВІЛ-інфекція); IV) забезпечення того, щоб стратегії охорони здоров'я включали просвіту дітей і підлітків, скринінг, профілактику та виявлення випадків ТБ в частині діяльності з навчання та надання послуг; V) підвищення поінформованості та попиту на протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків на рівні громад і серед медичних працівників *(10)*.

У цьому наборі запитань PICO вивчався вплив: І) децентралізації та ІІ) сімейно-орієнтованих інтегрованих підходів щодо протитуберкульозних послуг у дітей і підлітків на виявлення випадків захворювання в дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ. Вони також вивчають вплив цих підходів на охоплення ПЛТ серед дітей і підлітків.

* 1. Децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані моделі медичної допомоги для надання протитуберкульозних послуг дітям і підліткам

**Рекомендації:**

В умовах високого тягаря ТБ можна використовувати децентралізовані моделі медичної допомоги для надання протитуберкульозних послуг дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

У дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ та/або в осіб, які зазнали впливу ТБ, на додаток до стандартних моделей медичної допомоги можуть використовуватися сімейно-орієнтовані інтегровані моделі протитуберкульозної допомоги *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

**Примітки**

* Ці рекомендації застосовуються до протитуберкульозних послуг протягом усього каскаду лікування з упором на виявлення випадків захворювання та проведення ПЛТ.
* Вони застосовні до дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ з погляду впливу на виявлення випадків. Вони також поширюються на дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ (контактні особи хворих на ТБ), які відповідають критеріям ПЛТ, з погляду впливу на надання ПЛТ. Діти та підлітки з ознаками та симптомами, що потребують обстеження на ТБ, також можуть мати контакт з ТБ в анамнезі (контактні особи хворих на ТБ). Діти та підлітки, які перебували у контакті з ТБ й не мають ознак та симптомів, повинні бути обстежені щодо відповідності критеріям ПЛТ.
* Рекомендація щодо децентралізованих послуг стосується розширення протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків на периферійних рівнях системи охорони здоров'я та ближче до громади, а не до заміни спеціалізованих педіатричних протитуберкульозних послуг на вищих рівнях системи охорони здоров'я.
* Децентралізація має бути пріоритетною для умов і груп населення з поганим доступом до наявних послуг та/або в регіонах із високою поширеністю ТБ.
* Інтегровані сімейно-орієнтовані підходи рекомендуються як додатковий варіант до стандартних протитуберкульозних послуг, наприклад разом зі спеціалізованими послугами, які можуть мати обмежений рівень інтеграції з іншими програмами або обмежені зв'язки із загальними медичними послугами.
* Сімейно-орієнтована медична допомога є наскрізним принципом медичного обслуговування дітей на всіх рівнях системи охорони здоров'я.
	+ 1. **Обґрунтування та докази**

***Запитання PICO:***

1. У дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати децентралізацію протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків чи протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих чи третинних лікарень)?
2. Для збільшення охоплення ПЛТ серед дітей і підлітків, схильних до ризику зараження ТБ, треба використовувати децентралізацію послуг з профілактики та лікування ТБ чи послуги з профілактики та лікування ТБ мають бути централізованими (на рівні спеціалізованих або третинних лікарень)?
3. Для дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?
4. У дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ, потрібно використовувати інтегровані сімейно-орієнтовані послуги чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення ПЛТ серед відповідних дітей і підлітків?

Визначення децентралізації та інтегрованих сімейно-орієнтованих послуг див. у [розділі](#bookmark8) [з визначеннями на сторінці xi](#bookmark8).

***Докази:*** Щоб відповісти на цю групу запитань PICO, було проведено систематичний огляд досліджень, у яких оцінено вплив моделей децентралізованої інтегрованої або сімейно-орієнтованої медичної допомоги на діагностику, лікування або профілактику ТБ в дітей і підлітків з ТБ віком 0–19 років, включно з дітьми (0-9 років) та підлітками (10–19 років). У лютому 2021 року було проведено пошук у базах даних PubMed, Embase, Web of Science, Global Index Medicus, Global Health та Cochrane Central, а також використано посилання на 17 пов'язаних оглядів. Було виявлено та оцінено 3265 витягів з баз даних та 129 додаткових посилань з відповідних оглядів. 516 повнотекстових статей було оцінено щодо відповідності критеріям, з яких було виявлено 25 порівняльних досліджень (7 рандомізованих, 18 обсерваційних); було додано одне неопубліковане обсерваційне дослідження, що загалом становило 26 досліджень. Чотири дослідження (одне рандомізоване та три обсерваційні) були виключені після огляду, оскільки описаною моделлю медичної допомоги була підтримка лікування на рівні громади, для якої вже існує рекомендація ВООЗ *(100).* З решти включених досліджень в 16 були елементи децентралізації, в п'яти — елементи інтеграції та в трьох — елементи сімейно-орієнтованої медичної допомоги; чотири дослідження містили елементи більш ніж однієї моделі медичної допомоги, що становила інтерес, але дослідження були включені тільки на підставі їхньої основної моделі, такої як децентралізація або інтегрована сімейно-орієнтована медична допомога. Більшість досліджень було зосереджено на віковій групі 0–14 років.

У дослідженнях, у яких первинним втручанням була децентралізація, здебільшого було оцінено результати діагностики або реєстрації випадків (n=16) *(48, 101-115)*, з меншою кількістю оцінок результатів ПЛТ (n=3) *(106, 116, 117*). Загалом втручання, які включали як зміцнення діагностичного потенціалу в закладах первинної медичної допомоги, так і зміцнення зв'язків між громадами та закладами, стабільно продемонстрували збільшення кількості зареєстрованих випадків та початку ПЛТ, тоді як втручання, які включали лише заходи на рівні громади, цього не показали.

Було виявлено два дослідження інтегрованих послуг *(118, 119)*, що продемонстрували, що на реєстрацію випадків має обмежений вплив скринінг в клініках ІВДЗ або спільне розміщення протитуберкульозних послуг ТБ та послуг АРТ. Два виявлені дослідження сімейно-орієнтованої медичної допомоги *(120, 121)* показали, що надання пакетів соціально-економічної підтримки сім'ям, ураженим ТБ, було пов'язане з частішим початком і завершенням ПЛТ.

Автори огляду зазначили, що, попри наявність великого обсягу літератури з питань інтегрованої та сімейно-орієнтованої медичної допомоги, дані щодо конкретного впливу цих моделей на результати ТБ в дітей і підлітків обмежені. Було відзначено деякий збіг між інтеграцією протитуберкульозних послуг до неспеціалізованих закладів, таких як загальні амбулаторії або заклади первинної медичної допомоги, й децентралізацією. Для огляду доказів це було незначним штучним поділом, у той час як на практиці децентралізація та інтеграція протитуберкульозних послуг в ПМД можуть відбуватися одночасно.

***Міркування ГРН:*** Щодо розглянутих фактичних даних про вплив децентралізації на виявлення випадків ТБ, ГРН зазначила, що у двох клінічних випробуваннях *(109, 111)* та одному обсерваційному дослідженні надомного скринінгу (без посилення на базі медичних закладів) *(114)* було менше випадків встановлення діагнозу та реєстрації ТБ серед дітей віком до 15 років в інтервенційній групі проти контрольної групи, але жодна з цих відмінностей не була статистично значущою. ГРН визнала, що, попри те, що кількість зареєстрованих випадків на вищих рівнях надання медичної допомоги може зменшитися, виявлення ТБ може покращитися, якщо дітей оглядає компетентний лікар у першій точці доступу (наприклад, на рівні ПМД). Загалом було визнано, що докази були невизначеної значущості. ГРН дійшла висновку, що користь від підвищення виявлення випадків захворювання та збільшення кількості дітей з ТБ, яким розпочато протитуберкульозне лікування, переважує побоювання з приводу надмірного лікування. Отже, небажані ефекти виявлення випадків захворювання вважалися незначними. ГРН обговорила потенційні ризики надання та лікування ПЛТ на периферійному рівні, включно з невиявленими побічними реакціями, такими як побічні реакції з боку печінки, й недостатніми можливості для їхнього лікування. Крім того, може існувати ризик ТБ-хвороби під час лікування курсом ПЛТ, а не повним курсом лікування. Усі ці небажані ефекти потенційно можуть статися, але було визнано, що вони є рідкісними й такими, що не спричиняють серйозного занепокоєння. Отже, небажані ефекти від застосування ПЛТ також було визнано незначними. Загалом ГРН погодилася з тим, що баланс бажаних і небажаних ефектів, ймовірно, сприяє децентралізації протитуберкульозних послуг для виявлення випадків захворювання та надання ПЛТ дітям і підліткам. Група зауважила, що важливими чинниками є відмінності в умовах та наявності належних ресурсів.

ГРН визнала, що інтегрована сімейно-орієнтована медична допомога охоплює втручання на рівні домогосподарства для виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на ТБ-хворобу, ПЛТ, підтримку в лікуванні тощо. Було відзначено певний збіг між інтеграцією протитуберкульозних послуг у неспеціалізовані заклади, такі як загальні амбулаторії або заклади первинної медичної допомоги, й децентралізацією. Для огляду фактичних даних це було дещо штучним поділом, тоді як на практиці децентралізація та інтеграція до ПМД можуть відбуватися разом. Загалом попри відсутність даних про небажані ефекти та низьку якість даних, група експертів погодилася з тим, що існують дані про позитивні ефекти сімейно-орієнтованої медичної допомоги. Було висловлено припущення, що інтегрована сімейно-орієнтована медична допомога могла б стати доповненням до стандартної медичної допомоги, а також спеціалізованих послуг, які не мають інтеграційного компонента. Було відзначено, що сімейно-орієнтована медична допомога в сенсі участі сім'ї є основним принципом медичного обслуговування дітей.

Члени ГРН зауважили, що встановлення конкретних чинників, пов'язаних із тягарем ТБ або організацією надання медичних послуг, може вплинути на їхню клініко-економічну доцільність і прийнятність, а також на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я. Група також визнала, що початкові витрати системи охорони здоров'я на створення децентралізованих та сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг можуть бути відносно високими (такі як інфраструктура, людські ресурси, навчання, обладнання, участь громади), але ці витрати, ймовірно, з часом зменшаться, якщо припустити, що люди з ТБ ефективно лікуються, а ПЛТ надається на периферійному рівні, що призводить до зниження захворюваності на ТБ. Децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані послуги можуть призвести до значної економії коштів для уражених сімей. Було визнано, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я є наскрізним питанням, яке впливає також на витрати. ГРН наголосила, що впровадження ПЛТ може бути дуже складним завданням через високий рівень втрати зв’язку з пацієнтами для подальшого спостереження в програмах, що впроваджуються на вищих рівнях системи охорони здоров'я з огляду на те, що діти, які відповідають критеріям ПЛТ, не хворі. Група погодилася з тим, що децентралізація та інтеграція послуг можуть потенційно підвищити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я та підвищити успіх програми, й дійшла висновку, що економічна ефективність, ймовірно, свідчить на користь децентралізованих і сімейно-орієнтованим інтегрованих підходів як до виявлення випадків захворювання, так і до проведення ПЛТ.

Хоча ГРН наголосила на важливості взяття до уваги потенційного впливу стигми в разі децентралізації протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків на нижчі рівні, група дійшла висновку, що децентралізовані підходи, ймовірно, є прийнятними для основних зацікавлених сторін. Загалом було визнано, що децентралізовані та сімейно-орієнтовані інтегровані підходи є доцільними до впровадження з клініко-економічного погляду, хоча така доцільність може змінюватися залежно від інфраструктури, наявного фінансування та структури ПЛТ, серед іншого. Проте належні інвестиції мають вирішальне значення для забезпечення таких аспектів децентралізованих підходів, як прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я та клініко-економічна доцільність.

* + 1. **Міркування щодо підгруп**

Клінічна картина захворювання в **підлітків** є подібною до картини в дорослих, тому підлітки можуть потребувати відмінних втручань у порівнянні з дітьми молодшого віку. Додаткові міркування щодо підгрупи підлітків включені в операційний довідник з урахуванням їхньої специфічної поведінки під час звернення по медичну допомогу та потреб у підлітко-орієнтованих послугах.

***Контактні особи хворих на ТБ:*** Проведення ПЛТ протягом багатьох років було зосереджено переважно на дітях віком до 5 років. У 2018 році цільові групи для надання ПЛТ були розширені завдяки включенню осіб різного віку, що контактували з хворими на ТБ *(122)*. Наявні дані з глобальної бази даних ТБ *(78)* показують, що охоплення ПЛТ серед побутових контактних осіб хворих на ТБ, є низьким, особливо серед дітей віком від 5 років.

У дітей з ознаками й симптомами загальних захворювань, що збігаються з ознаками та симптомами ТБ, підходи до інтеграції протитуберкульозних послуг до їхнього медичного обслуговування можуть покращити виявлення випадків захворювання та надання ПЛТ.

До цих підгруп належать:

* Діти з ТГНХ
* Діти з тяжкою пневмонією
* Діти, які живуть із ВІЛ
* Діти з іншими хронічними захворюваннями.
	+ 1. **Міркування щодо впровадження**

***Вимоги до системи охорони здоров'я:*** Навчання медичних працівників на периферійних рівнях системи охорони здоров'я є найважливішою вимогою забезпечення належного впровадження децентралізованих підходів. Так само на периферійному рівні є потреба в ресурсах, особливо на початковому етапі для запровадження надання послуг. Очікується, що в міру створення та ефективного впровадження послуг довгостроковий вплив призведе до зниження захворюваності на ТБ з відповідним скороченням потреб у ресурсах. Можна застосовувати поетапний підхід, якщо він є найдоречнішим у країні чи регіоні, залежно від місцевого тягаря ТБ, наявності внутрішнього чи донорського фінансування, а також технічної й програмної підтримки.

Чинники, які потрібно враховувати під час децентралізації протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків, охоплюють: наявну інфраструктуру (наприклад, базову медичну інфраструктуру, потреби в розширенні чи модернізації), застосовну нормативно-правову базу, фінансування, вибір між операційними дослідницькими умовами або програмним впровадженням, питання кадрових ресурсів (включно з потребами в персоналі та розвиток людських ресурсів, таких як нарощування потенціалу/навчання й навички консультування), моніторинг і оцінювання, проведення якісних досліджень потреб громади, вивчення думок (включно з поглядами на стигму) та пропозицій. Децентралізація послуг до рівня ПМД вимагає, щоб протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків були інтегровані в загальні послуги ПМД, що може призвести до значного збігу між децентралізованим та сімейно-орієнтованим інтегрованим підходами.

***Відстеження контактів:*** Активне відстеження контактів на рівні громади та домогосподарства є важливим втручанням як для поліпшення виявлення випадків, так і для проведення ПЛТ серед дітей і підлітків.

***Зміщення завдань:*** Децентралізація повинна стосуватися не лише рівнів системи охорони здоров'я, але в ідеалі також має здійснюватися в рамках однієї структури шляхом навчання всіх медичних працівників, які здійснюють медичне обслуговування дітей і підлітків, методам розпізнавання та лікування ТБ. Цей так званий перерозподіл завдань був згаданий ГРН як важливий чинник впровадження.

***Сімейно-орієнтована та інтегрована медична допомога:*** Хоча у сфері медичного обслуговування дітей медична допомога надається навколо сім'ї, концепція сімейно-орієнтованої медичної допомоги чітко не окреслена. Сімейно-орієнтована медична допомога пов'язана з найпоширенішою концепцією пацієнт-орієнтованої медичної допомоги. У стратегії «Покласти край ТБ» *(6)* зазначено*:* «Сімейно-орієнтована медична допомога охоплює систематичне оцінювання та задоволення потреб й очікувань пацієнтів. Мета полягає в тому, щоб надати високоякісну діагностику та лікування всім пацієнтам — чоловікам, жінкам і дітям — без необхідності непосильних витрат. Залежно від потреб пацієнтів має бути надана інформаційна, емоційна та економічна підтримка, щоб вони могли пройти діагностичний процес і повний курс призначеного лікування». Існує безліч описів, які охоплюють компоненти підтримки та навчання, що ґрунтуються на індивідуальних потребах, побудові партнерства між пацієнтом та лікарем і спільним ухваленням рішень. Сімейно-орієнтована медична допомога також охоплює заходи на рівні домогосподарства, спрямовані на виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на ТБ-хворобу, ПТЛ, підтримку в лікуванні тощо. Оскільки концепція сімейно-інтегрованої медичної допомоги може залежати від конкретних умов, один із перших кроків у її впровадженні охоплює уточнення того, яке визначення застосовується до умов, у яких вона має бути впроваджена. Подібно до цього, стратегія впровадження залежить від умов і повинна враховувати специфіку країни чи регіону та соціальні, культурні й суспільні цінності.

Пакет протитуберкульозних послуг повинен бути визначений і розроблений НПБТ в тісній співпраці з іншими відповідними програмами, наприклад через наявну технічну робочу групу з ТБ в дітей і підлітків. Цей пакет має ґрунтуватися на виявленні та задоволенні потреб у потенціалі для національних програм, зацікавлених у впровадженні запропонованих втручань, і, в ідеалі, на уявленнях сім'ї та громади про ідеальну модель сімейно-орієнтованої медичної допомоги. Він може охоплювати моделі на рівні громади для відстеження активних контактних осіб, виявлення дітей з ознаками та симптомами ТБ або частину рутинних послуг з моніторингу зростання або інтегровану модель для інтеграції ІВДЗ, починаючи з хворої дитини та виявлення ознак і симптомів, що вказують на високу ймовірність ТБ.

Інтеграція може розпочатися всередині сім'ї, шляхом надання сім'ї знань, що дозволяють розпізнавати ознаки та симптоми, розуміти важливість історії контактів, знати, коли звертатися по допомогу до закладу охорони здоров’я та як мінімізувати стигму, пов'язану з ТБ. Точки проникнення з високим виходом забезпечують належний відправний пункт у системі охорони здоров'я. Наприклад, протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків можуть бути інтегровані в заклади охорони здоров’я, що лікують неповноцінне харчування, в АНП, розширену програму імунізації, стаціонарні пункти, протитуберкульозні та легеневі клініки для дорослих, клініки ВІЛ та педіатричні клініки загального профілю. В ідеалі протитуберкульозна допомога має бути інтегрована до загальних медичних послуг, а не обмежуватися посиленням координації між двома програмами. Проте залишається важливим визначити оптимальний потік пацієнтів між медичними послугами та вибудувати міцні зв'язки між точками звернення по дитячу допомогу та протитуберкульозними клініками, особливо в закладах, де ці послуги розділені фізично. Це має вирішальне значення для підвищення якості послуг, включно з подальшим спостереженням за хворими на ТБ під час діагностичного оцінювання, а також для забезпечення точності реєстрації та звітування. На початковому етапі можна розглянути пілотні програми, які за необхідності потрібно оцінити та скоригувати, а потім розширити.

Чинники, на які треба зважати під час розробки інтегрованого підходу до лікування ТБ в дітей і підлітків, охоплюють наявну інфраструктуру (наприклад, базову медичну інфраструктуру, потреби в розширенні чи модернізації), застосовну нормативно-правову базу, фінансування, вибір між умовами операційних досліджень або програмним впровадженням, питання кадрових ресурсів (включно з потребами в персоналі та розвиток людських ресурсів, такі як нарощування потенціалу/навчання й навички консультування), моніторинг та оцінювання, проведення якісних досліджень потреб громади, вивчення думок (включно з поглядами на стигму) та пропозицій.

***Диференційоване надання послуг (ДНП):*** ДНП — це особистісно-орієнтований підхід, розроблений у межах програми з ВІЛ, який спрощує та адаптує послуги, пов’язані з ВІЛ, по всьому каскаду надання медичної допомоги в такий спосіб, щоб одночасно задовольняти потреби людей, які живуть з ВІЛ і вразливі до нього, й оптимізувати наявні ресурси в системах охорони здоров'я. Принципи ДНП можуть бути застосовані до профілактики, тестування, призначення медичної допомоги, початку та подальшого спостереження за АРТ, а також інтеграції медичної допомоги, пов’язаної з ВІЛ, коінфекціями та супутніми захворюваннями *(123).* Цей підхід ґрунтується на ідеї про те, що, якщо сім'ям надається можливість взаємодіяти із системою охорони здоров'я, це може забезпечити можливий механізм для інтеграції протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків до програм первинної медичної допомоги або інших програм. Приклади впровадження ДНП для дітей і підлітків, хворих на ТБ або схильних до ризику захворювання, наведені в операційному довіднику.

* + 1. **Моніторинг та оцінювання**

Перехід до децентралізованих сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг вимагає ретельного планування та регулярного контролю над виконанням плану. Необхідно визначити та задовольнити потреби НПБТ в потенціалі для впровадження запропонованих заходів.

Розширене збирання даних про ТБ в дітей і підлітків потенційно вимагає значного додаткового часу, а збирання докладних даних може бути можливим лише в конкретних умовах операційних досліджень. Програми зазвичай мають реєстри для відстеження контактів, реєстрації лікування та результатів, а також реєстри ПЛТ. Використання цих (переважно електронних) засобів має важливе значення, оскільки програми переходять до більш децентралізованого та сімейно-орієнтованого підходу для забезпечення комплексного ведення та лікування. Необхідно оцінити та покращити використання цих засобів, у тому числі за допомогою операційних досліджень.

Важливо відстежувати кількість дітей, яким було встановлено діагноз на різних рівнях системи охорони здоров'я, включно з часткою дітей, що мають бактеріологічне підтвердження, часткою дітей, котрим було поставлено клінічний діагноз, а також кількістю дітей, які розпочали та завершили ПЛТ. Дезагрегування даних за статтю матиме важливе значення для оцінювання впливу на гендерну рівність. Важливими компонентами є оцінювання якості послуг (що охоплює якість усіх етапів шляху пацієнта, від скринінгу до діагностики та лікування), а також задоволеності клієнтів.

* 1. Зведені рекомендації щодо моделей протитуберкульозної допомоги для дітей і підлітків

**Таблиця 7: Рекомендації ВООЗ щодо моделей протитуберкульозної допомоги дітям і підліткам**

**Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування - догляд та підтримка при лікуванні туберкульозу *(100)***

Пацієнтам, що проходять лікування від ТБ, повинні бути надані санітарна просвіта та консультування щодо захворювання та прихильності до лікування.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Пацієнтам, які отримують протитуберкульозне лікування, може бути запропонований пакет втручань щодо прихильності до лікування38[[31]](#footnote-31) у поєднанні з обранням відповідного варіанту керування лікуванням. 39[[32]](#footnote-32)

*(Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

Пацієнтам, які отримують протитуберкульозне лікування, або медичним працівникам може бути запропоновано один або декілька з таких заходів щодо забезпечення прихильності до лікування (що доповнюють один одного й не виключають один одного):

 a. індикатори40[[33]](#footnote-33) або цифровий контролер прийому лікарських засобів41[[34]](#footnote-34)

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

1. матеріальна підтримка пацієнта42[[35]](#footnote-35) *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);*
2. психологічна підтримка пацієнта43[[36]](#footnote-36) *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*
3. навчання персоналу44[[37]](#footnote-37) *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів).*

Пацієнтам, які проходять протитуберкульозне лікування, можуть бути запропоновані такі варіанти організації лікування:

1. Підтримка лікування на рівні громади або вдома є кращим варіантом за підтримку лікування в закладі охорони здоров’я або лікування без підтримки *(Умовна рекомендація, помірна вірогідних доказів)*;
2. Терапевтична підтримка, що проводиться навченими непрофесіоналами або медичними працівниками, є кращим варіантом за підтримку лікування, що проводиться членами сім'ї, або лікування без підтримки *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів)*
3. Лікування з відеопідтримкою (ЛВП) може замінити підтримку під час лікування, якщо технологія відеозв'язку доступна й може бути належно організована та керована медичним закладом і пацієнтами *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів)*.

Пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом (МР ТБ) потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями лікування, що базуються здебільшого на госпіталізації.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МР ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

# Особливі ситуації

У цей розділ включені чинні рекомендації ВООЗ, які застосовуються до дітей і підлітків у особливих ситуаціях, наприклад щодо ведення ТБ у контексті ВІЛ-інфекції або неповноцінного харчування, а також щодо оптимального вигодовування дітей грудного віку, народжених ТБ-інфікованими матерями. Рекомендації були об'єднані з декількох чинних настанов ВООЗ щодо коінфекції ТБ/ВІЛ та харчування, а саме з *Політики ВООЗ щодо спільної діяльності з боротьби з ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін (124)*, *Зведеної настанови з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ: рекомендації для підходу громадського здоров'я, липень 2021 року (125), Настанови: оновлена інформація про лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування в немовлят і дітей (60)* та *Настанови: нутритивна терапія та підтримка хворих на туберкульоз, 2013 рік (126).* Для отримання додаткової інформації стосовно кожної рекомендації, включно з примітками, джерелом доказів, обґрунтуванням, міркуваннями щодо підгруп, впровадження, моніторингу та оцінювання, зверніться до вихідної настанови або [ПОЗ щодо ТБ ВООЗ](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot).

**Таблиця 8: Рекомендації ВООЗ щодо коінфекції ТБ/ВІЛ та харчування дітей і підлітків**

***Політики ВООЗ щодо спільної діяльності з боротьби з ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін*, 2012 рік *(124)***

Рутинне тестування на ВІЛ потрібно пропонувати всім пацієнтам із передбачуваним і діагностованим ТБ.

*(Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

***Зведена настанова з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ: рекомендації для підходу громадського здоров'я, липень 2021 року* *(125)***

***Профілактика котримоксазолом у немовлят, дітей і підлітків, які живуть з ВІЛ***

Немовлятам, дітям і підліткам з ВІЛ рекомендується профілактика котримоксазолом незалежно від клінічних та імунних станів. Пріоритет потрібно віддавати всім дітям віком до 5 років, незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії, а також дітям із тяжкою або пізньою стадією ВІЛ-інфекції (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або дітям з кількістю клітин CD4 350 клітин/мм3.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

В умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактика котримоксазолом повинна продовжуватися до досягнення повноліття, незалежно від того, чи проводиться АРТ.

*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

В умовах низької поширеності як малярії, так і бактеріальних інфекцій профілактика котримоксазолом може бути припинена для дітей віком 5 років і старше, які клінічно стабільні та/або мають вірусну супресію на тлі АРТ протягом не менше як шість місяців і мають кількість клітин CD4 >350 клітин/мм3.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*

Профілактика котримоксазолом рекомендується дітям віком 4–6 тижнів, що зазнали впливу ВІЛ, і повинна продовжуватися, доки ВІЛ-інфекція не буде виключена за допомогою відповідного віку аналізу на ВІЛ для встановлення остаточного діагнозу після повного припинення грудного вигодовування.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Рутинна профілактика котримоксазолом повинна призначатися всім людям, які живуть з ВІЛ, і хворим на туберкульоз, незалежно від кількості клітин CD4.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

***Загальні рекомендації щодо відповідності пацієнтів критеріям для проведення АРТ***

АРТ потрібно починати всім людям, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин CD4.

* Вагітні жінки та жінки, що годують груддю *(Загальна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*
* Підлітки *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*
* Діти, які живуть із ВІЛ, віком від одного року до 10 років *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*
* Немовлята, діагностовані на першому році життя *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Усім людям, які живуть із ВІЛ, після підтвердження діагнозу ВІЛ та клінічного обстеження потрібно пропонувати швидкий початок АРТ.

*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів для дорослих і підлітків; низька вірогідність доказів для дітей)*

 Швидкий початок визначається як протягом семи днів після встановлення діагнозу ВІЛ; людям з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції треба віддавати пріоритет для оцінювання та початку АРТ.

 (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів для дорослих і підлітків; низька вірогідність доказів для дітей).

Людям, які готові розпочати лікування, потрібно пропонувати розпочати АРТ того самого дня

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів для дорослих і підлітків; низька вірогідність доказів для дітей).

***Терміни проведення АРТ в дітей і підлітків з ТБ***

У підлітків та дітей, які живуть з ВІЛ, АРТ потрібно починати якомога раніше, протягом 2 тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості лімфоцитів CD4 (за винятком випадків, коли з'являються ознаки та симптоми менінгококової інфекції). *(Підлітки: настійна рекомендація, низька або помірна вірогідність доказів; діти та немовлята: настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

*АРТ потрібно відкласти щонайменше на 4 тижні (й розпочати протягом 8 тижнів) після початку лікування ТБ менінгіту.*

***Схеми АРТ першого ряду***

Долутегравір (DTG) у комбінації з нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (НІЗТ) рекомендується як схема першого ряду, якій віддається перевага, для людей, які живуть з ВІЛ, котрі розпочинають АРТ.

* Підлітки *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*
* Немовлята та діти зі схваленим дозуванням DTG *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

Схема на основі ралтегравіру (RAL) може бути рекомендована як схема першого ряду для новонароджених, якій віддається перевага.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

***Схеми АРТ другого ряду***

DTG в комбінації з оптимізованою основою НІЗТ можуть бути рекомендовані як схема лікування другого ряду, якій віддається перевага, для людей, які живуть з ВІЛ, для котрих не ефективні схеми, в основі яких не DTG.

* Підлітки *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*
* Діти зі схваленим дозуванням DTG *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

Посилені інгібітори протеази в комбінації з оптимізованою основою НІЗТ рекомендуються як схема лікування другого ряду, якій віддається перевага, для людей, які живуть з ВІЛ, для котрих не ефективні схеми, в основі яких DTG.

*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

**Настанова: оновлення щодо лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування в немовлят і дітей, 2013 рік *(60)***

Немовлята з гострим станом неповноцінного харчування, госпіталізовані для стаціонарного лікування, повинні отримувати парентеральні антибіотики для лікування можливого сепсису та відповідну терапію інших медичних ускладнень, таких як туберкульоз, хірургічні втручання в разі ВІЛ або інвалідність.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

**Настанова: нутритивна терапія та підтримка хворих на туберкульоз, 2013 рік *(126)***

***Лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування***

Діти шкільного віку та підлітки (віком 5–19 років), а також дорослі, включно з вагітними жінками та жінками, які годують груддю, з туберкульозом і тяжким гострим станом неповноцінного харчування (дуже низький ІМТ для віку) повинні отримувати терапію відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Дітей віком до 5 років з ТБ-хворобою та тяжким гострим станом неповноцінного харчування (окружність середини плеча понад 115 мм або співвідношення маси тіла до зросту/довжини більш ніж на три Z-оцінки нижче за медіану стандартів зросту дітей ВООЗ або з будь-яким ступенем двобічного м’якого набряку) потрібно лікувати відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо терапії тяжкого гострого стану неповноцінного харчування в дітей віком до 5 років.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

***Лікування помірної недостатності харчування***

Дітей і підлітків шкільного віку (5–19 років) та дорослих, у тому числі жінок, що годують груддю, які мають ТБ-хворобу та помірну недостатність харчування та в котрих не вдалося відновити нормальний індекс маси тіла після 2-місячного лікування ТБ, а також тих, хто втрачає вагу протягом лікування ТБ, треба оцінювати щодо прихильності до лікування та супутніх захворювань. Вони також повинні пройти оцінювання харчування та консультування, а також, за наявності показань, їм повинні бути надані багаті на поживні речовини або збагачені поживними речовинами додаткові продукти, необхідні для відновлення нормального нутритивного статусу.

*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

Діти віком до 5 років із ТБ-хворобою та помірною недостатністю харчування повинні лікуватися так само, як і будь-які інші діти з помірною недостатністю харчування. Це охоплює забезпечення наявними на місці харчовими продуктами, що багаті на поживні речовини, або збагаченими добавками, щоб відновити відповідне співвідношення маси й зросту.

*(Настійна рекомендація, дуже мало вірогідних доказів)*

Пацієнтів з мультирезистентним ТБ та помірною недостатністю харчування потрібно забезпечити наявними в країні багатими на поживні речовини або збагаченими поживними речовинами додатковими продуктами, необхідними для відновлення нормального нутритивного статусу.

*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Щоденна добавка полімікронутрієнтів у кількості, що дорівнює 1-кратному рекомендованому споживанню поживних речовин, повинна бути призначена в ситуаціях, коли збагачені або додаткові харчові продукти повинні бути надані відповідно до стандартного лікування помірної недостатності харчування,45[[38]](#footnote-38) але вони недоступні.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

***Скринінг харчування як частина відстеження контактів***

В умовах, де здійснюється відстеження контактів, побутові контактні особи пацієнтів з ТБ-хворобою, повинні проходити скринінг та оцінювання харчування в рамках відстеження контактів. Якщо виявлено неповноцінне харчування, таких людей потрібно лікувати відповідно до рекомендацій ВООЗ.

*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

**Примітки:**

* *Немає жодних доказів того, що нутритивне лікування гострого стану неповноцінного харчування у хворих на ТБ має відрізнятися від такого лікування в пацієнтів без ТБ.*
* *Занепокоєння щодо втрати ваги або неможливості набрати вагу має стати приводом для подальшого клінічного обстеження (наприклад, щодо резистентності до протитуберкульозних препаратів, поганої прихильності до лікування, наявності супутніх захворювань) та оцінювання харчування для визначення найвідповідніших втручань.*
* *Ретельніший моніторинг харчування та ранній початок нутритивної підтримки (до завершення перших 2 місяців лікування ТБ) потрібно розглянути, якщо нутритивний показник наближається до порогового значення для діагностики тяжкої недостатності харчування.*

# Пріоритети майбутніх досліджень

У цей розділ включені прогалини в дослідженнях або пріоритети, які були виявлені членами ГРН під час розгляду фактичних даних, пов'язаних із кожним із запитань PICO. Усунення виявлених прогалин у дослідженнях може надати інформацію для розробки питань майбутніх досліджень, які можуть покращити профілактику та лікування ТБ. Цей перелік пріоритетів досліджень не є вичерпним; але він доповнює поточну програму досліджень, викладену в *Пріоритетах досліджень у галузі туберкульозу в дітей (127)* та інших настановах ВООЗ.

***Скринінг на ТБ*** *(адаптовано зі Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз)*

* Дослідження, в яких було б оцінено використання рекомендованих ВООЗ молекулярних діагностичних експрес-тестів для скринінгу дітей і підлітків.
* Більше досліджень і розробок у галузі ефективніших засобів та підходів скринінгу для використання в дітей і підлітків (підходи скринінгу, націлені на конкретні та певні вікові діапазони, включно з немовлятами віком до 12 місяців, дітьми віком до 10 років та особами віком 10-19 років).
* Дані для визначення частоти, з якою потрібно проводити скринінг серед підгруп дітей із найвищим ризиком ТБ.
* Належно сплановані клінічні випробування для отримання даних про важливі для пацієнтів результати скринінгу на ТБ в дітей.

***Діагностичні підходи***

**Застосування інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування в дітей з підозрою на ТБ легень, які відвідують заклади охорони здоров’я.**

* Зовнішня валідація нещодавно розроблених інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування, в тому числі для особливих груп пацієнтів та в різних умовах.
* Впровадження/операційне дослідження використання та впливу нещодавно розроблених інтегрованих алгоритмів ухвалення рішення про лікування, в тому числі способів їхньої адаптації до місцевих епідеміологічних умов (таких як умови з різним тягарем ТБ, різні заклади охорони здоров’я, включно з умовами з обмеженим доступом до РОГК).
* Дослідження моделювання для визначення потенційного впливу алгоритмів ухвалення рішення про лікування на виявлення випадків захворювання й початок лікування.
* Якісні дослідження клініко-економічної доцільності та прийнятності нещодавно розроблених інтегрованих алгоритмів ухвалення рішень про лікування серед відповідних зацікавлених сторін у різних умовах.
* Дослідження точності діагностичних тестів та дослідження ефективності алгоритмів діагностики ПЛТБ.

**Використання тесту Xpert Ultra зі зразками шлункового аспірата або калу для діагностики ТБ легень у дітей** *(адаптовано з Настанови з експрес-діагностики 2021 року (16) та Пріоритетів досліджень у галзу туберкульозу в дітей 2018 року (127))*

* Оцінювання переваг і прирістного результату комбінування декількох типів зразків. Обмежені дані свідчать про те, що використання неінвазивних зразків (кал) можна порівняти з традиційними шлунковими зразками або зразками індукованого мокротиння.
* Додаткові операційні та якісні дослідження для визначення найкращого підходу до менш інвазивного збирання зразків у дітей, у тому числі: дослідження щодо впровадження методу відсмоктування для носоглоткової аспірації, що підходить для умов з низьким рівнем кваліфікації персоналу або обмежених ресурсів; дослідження використання калу як діагностичного зразка в рамках алгоритмів ухвалення рішення про лікування; визначення лабораторних протоколів, які успішно поєднують простоту впровадження та ефективність діагностики; й вплив аналізу використання зразків калу на важливі для пацієнта результати.
* Ідентифікація, оцінювання та валідація біомаркерів, пов'язаних із господарем і патогеном, у дітей як потенційних нових тестів на ТБ-інфекцію, ТБ-хворобу, ризик прогресування захворювання та відповідь на лікування в дітей, які в ідеалі потребують неінвазивних зразків та призначені для експрес-діагностики.
* Оптимізація поточного еталонного мікробіологічного стандарту шляхом покращення та гармонізації збирання зразків; підтримка лабораторних досліджень для поліпшення обробки зразків задля оптимізації діагностичних результатів із використанням сучасних методів аналізу; й покращення фенотипічного й генотипічного тестування медикаментозної чутливості з використанням клінічних зразків дітей, у тому числі зразків калу.
* Якісні дослідження аспектів діагностичних з погляду рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров’я, прийнятності та клініко-економічної доцільності, включно з типами зразків та діагностичними засобами.

***Чотиримісячна схема лікування дітей і підлітків з нетяжким чутливим ТБ***

* Вагоміші докази можливості встановлення діагнозу нетяжкого чутливого ТБ в дітей і підлітків в умовах відсутності доступу до діагностичних засобів, зокрема за відсутності можливості проведення РОГК.
* Оцінювання суспільних витрат, у тому числі прямих і непрямих витрат на хворих на ТБ, в разі застосування коротших схем лікування чутливого ТБ (включно з, але не обмежуючись, транспортними витратами та втратою доходу сім'ї).
* Автоматизоване програмне забезпечення для зчитування РОГК, в тому числі для диференціації тяжких і нетяжких форм внутрішньогрудного ТБ в дітей.

***Схеми лікування МР/Риф ТБ в дітей***

**Бедаквілін**

* Результати лікування дітей із МР/Риф ТБ різного віку, які б отримували коротші та триваліші цілковито пероральні схеми, що містять бедаквілін.
* Дослідження, спрямовані на оптимізацію доз бідаквіліну в дітей.
* Спеціальний аналіз економічної ефективності використання бедаквіліну в дітей.
* Дослідження, в яких були б вивчені механізми набуття резистентності до бедаквіліну та генетичні маркери для визначення резистентності (ці дані, ймовірно, будуть отримані в результаті досліджень за участі дорослих із МР/Риф ТБ, але матимуть значення для дітей і підлітків).
* Дослідження, пов'язані з ФК та безпекою, в яких була б вивчена оптимізація тривалості використання бедаквіліну в дітей.
* Дослідження, пов'язані з ФК та безпекою, в яких було б вивчене одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду в дітей.
* Якісне дослідження щодо прийнятності, рівності в питаннях охорони здоров'я та клініко-економічної доцільності.

**Деламанід**

* Дані про довгострокову безпеку деламаніду та побічні реакції на деламанід, особливо пов'язані з сигналами безпеки з боку нервової системи та психіки.
* Дослідження, спрямовані на оптимізацію дозування деламаніду в дітей (деякі дослідження вже розпочато, наприклад IMPAACT P2005, «Відкрите одногрупове дослідження фази I/II для оцінювання ФК, безпеки та переносності деламаніду в комбінації з оптимізованою багатокомпонентною фоновою схемою лікування мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) у ВІЛ-інфікованих і ВІЛ-неінфікованих дітей з МР ТБ)».
* Спеціальні дослідження економічної ефективності застосування деламаніду в дітей.
* Дослідження, в яких були б вивчені механізми набуття резистентності до деламаніду та генетичні маркери для визначення резистентності.
* Дослідження, пов'язані з ФК та безпекою, в яких була б вивчена оптимізація тривалості застосування деламаніду в дітей.

**Лікування передбачуваного або бактеріологічно підтвердженого чутливого ТБ менінгіту в дітей і підлітків**

* Порівняльні дані щодо ефективності та безпеки короткої інтенсивної та стандартної схем лікування.
* Дозування для коротшої інтенсивної схеми та альтернативних схем, що знаходяться в стадії дослідження, включно зі схемами, які включають вищі дози препаратів, ніж рекомендовані зараз.
* Міркування щодо рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров’я, включно з рівним доступом до препаратів для короткострокової інтенсивної схеми.
* Економічна ефективність коротших схем у порівнянні з поточним стандартом лікування.
* Клініко-економічна доцільність і прийнятність схем лікування ТБМ.
* Дослідження наслідків ТБМ (включно з типом і тяжкістю наслідків, а також можливостями їхнього запобігання або лікування), а також об'єктивні показники якості життя/функціональності після лікування.
* Одночасне призначення протизапальних засобів у разі лікування дітей і підлітків із ТБМ.
* Оптимальні схеми лікування ТБМ у Д(П)ЖВ.

***Моделі протитуберкульозної медичної допомоги для дітей і підлітків***

**Децентралізація протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків з ознаками та симптомами**

**ТБ, а також для дітей і підлітків, які зазнали впливу ТБ**

* Економічна ефективність децентралізації/інтеграції для виявлення випадків і проведення ПЛТ.
* Вплив децентралізації послуг на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я.
* Прийнятність і клініко-економічна доцільність децентралізованих підходів до лікування ТБ в дітей і підлітків для виявлення випадків захворювання та проведення ПЛТ.

**Сімейно-орієнтовані інтегровані послуги для дітей і підлітків з ознаками та симптомами ТБ, а також для дітей і підлітків, що зазнали впливу ТБ**

* Докладний опис нині чинних сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг; супутні витрати та економічна ефективність.
* Дослідження впровадження компонентів цих втручань; оцінювання реального впровадження цих програм.
* Клініко-економічна доцільність і прийнятність сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг та/або децентралізованих підходів до протитуберкульозної медичної допомоги для дітей і підлітків, хворих на ТБ, для виявлення випадків захворювання й проведення ПЛТ в різних умовах з погляду хворого на ТБ, особи, яка здійснює догляд, і закладу охорони здоров’я
* Витрати та непосильні витрати
* Оцінювання економічної ефективності сімейно-орієнтованих інтегрованих послуг та/або децентралізованих підходів з урахуванням нині наявних ресурсів (деякі моделі припускають, що ці втручання ґрунтуються на поточних структурах, які можуть бути відсутні).
* Результати, що становлять інтерес: початок ПЛТ; кількість додатково діагностованих дітей і підлітків; затримка, утримання пацієнтів у системі надання медичної допомоги, завершення лікування; клінічні результати (наприклад, успіх лікування); стигма, пов'язана з якісними дослідженнями, наслідки для психічного здоров'я, перерви в навчанні, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров’я.
* Оцінювання результатів, що становлять інтерес, із використанням досліджень із рандомізованим/нерандомізованим дизайном і якісним дизайном.
* Вихідне оцінювання потреб громади, сприйняття громади щодо лікування та профілактики ТБ в дітей і підлітків.
* Дослідження якості діагностики ТБ в дітей – розв'язання проблем як гіподіагностики, так і гіпердіагностики.

# Список використаної літератури

1. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/346387, accessed 1 December 2021).
2. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392-402.
3. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR, Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. Lancet. 2020;395(10228):973-84.
4. 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;51:1702352.
5. The Sustainable Development Agenda. [website] ([https://www.un.org/sustainabledevelopment/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.un.org%5Csustainabledevelopment%5C%26quot)development-agenda/, accessed 1 December 2021.
6. The END TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://www.who.int/tb/strategy/End\_TB\_Strategy.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.who.int%5Ctb%5Cstrategy%5CEnd_TB_Strategy.pdf%26quot), accessed 1 December 2021).
7. Political declaration of the UN General Assembly High-Level Meeting on the Fight Against Tuberculosis, 26 September 2018. New York: United Nations; 2019 ([https://www.who.int/docs/default-source/documents/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.who.int%5Cdocs%5Cdefault-source%5Cdocuments%5C%26quot) tuberculosis/political-declaration-un-general-assembly-tb-tuberculosis.pdf?sfvrsn=4f4090dc\_1&downloa d=true, accessed 1 December 2021).
8. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C112360%26quot), accessed 1 December 2021).
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C332397%26quot), accessed 2 December 2021).
10. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/275422](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C275422%26quot), accessed 1 December 2021).
11. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systemaaic screeninn for tuberculoois disease. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C340255%26quot), accessed 1 December 2021).
12. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/311259](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C311259%26quot), accessed 1 December 2021).
13. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(8):73-96.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C331170%26quot), accessed 1 December 2021).
15. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2017;5(9):e898-e906.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://apps.who.int/iris/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5C%26quot) handle/10665/342331, accessed 1 December 2021).
17. Commercial serodiagnostic tests for diagnosis of tuberculosis: policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/44652](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C44652%26quot), accessed 1 December 2021).
18. Kay AW, Gonzalez Fernandez L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8:CD013359.
19. Jaganath D, Wambi P, Reza TF, Nakafeero J, Aben EO, Kiconco E, et al. A prospective evaluation of Xpert MTB/RIF Ultra for childhood pulmonary tuberculosis in Uganda. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(5):586-92.
20. Liu XH, Xia L, Song B, Wang H, Qian XQ, Wei JH, et al. Stool-based Xpert MTB/RIF Ultra assay as a tool for detecting pulmonary tuberculosis in children with abnormal chest imaging: A prospective cohort study. J Infect. 2021;82(1):84-9.
21. Parigi S, Venturini E, Galli L, Chiappini E. Xpert(®) MTB/RIF Ultra performance in diagnosing paediatric pulmonary TB in gastric aspirates. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(1):75-7.
22. Ssengooba W, Iragena JD, Nakiyingi L, Mujumbi S, Wobudeya E, Mboizi R, et al. Accuracy of Xpert Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial. J Clin Microbiol. 2020;58(9): e00410-20.
23. Validation of a tuberculosis treatment decision algorithm in HIV-infected children (TB-Speed HIV). Paris: Institut National de la Sante Et de la Recherche Medicale; 2021 ([https://clinicaltrials.goo0/SooONC](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cclinicaltrials.goo0%5CSooONC%26quot) 04421026, accessed 1 December 2021).
24. Development of a diagnostic prediction score for tuberculosis in hospitalized children with severe acute malnutrition (TB-Speed SAM). Paris: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 (https:// clinicaltrials.gov/show/NCT04240990, accessed 1 December 2021).
25. Stool Processing Kit (SPK) evaluation for paediatric TB. Switzerland: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2021 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899076 accessed 22 February 2022).
26. Kabir S, Rahman SMM, Ahmed S, Islam MS, Banu RS, Sheoade HD, et al. Xpert Ultra assay 0n st00l t0 diagn0se pulm0nary tubercul0sis in children. Clin Infect Dis. 2021;73(2):226-34.
27. Evaluation of four stool processing methods combined with Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of intrathoracic paediatric TB (TB-Speed - stool processing). Paris: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale; 2021 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203628 accessed 1 December 2021).
28. TB-Speed stool processing - instructions for use - sucrose flotation method. Paris: University of Bordeaux; 2020 (https://www.tb-speed.com/wp-content/uploads/2020/09/TB-Speed\_Stools\_Standard\_Operating\_ Procedures.pdf, accessed 1 December 2021).
29. Simple One Step (SOS) stool processing method and Xpert MTB/RIF (Ultra) testing for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex and rifampicin resistance. The Hague: KNCV Tuberculosis Foundation; 2021 (https://www.kncvtbc.org/uploaded/2021/03/Stoolbox-SOP1.pdf, accessed 1 December 2021).
30. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detention, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/ handle/10665/342369, accessed 1 December 2021).
31. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: an update. Clin Infect Dis. 2015;61Suppl 3:S179-87.
32. The Union’s desk guide for diagnosis and management of TB in children. Third edition, 2016. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2016 (https://theunion.org/sites/default/ files/2020-08/2016\_Desk-guide\_Africa\_Web.pdf, accessed 3 December 2021).
33. Aurilio RB, Luiz RR, Land MGP, Cardoso CAA, Kritski AL, Sant’Anna CC. The clinical and molecular diagnosis of childhood and adolescent pulmonary tuberculosis in referral centers. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53 ([http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0037-86822020000100351&nrm=iso](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttp%3A%5Cwww.scielo.br%5Cscielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0037-86822020000100351%26nrm%3Diso%26quot), accessed 1 December 2021).
34. Song R, Click ES, McCarthy KD, Heilig CM, McHembere W, Smith JP, et al. Sensitive and feasible specimen collection and testing strategies for diagnosing tuberculosis in young children. JAMA Pediatr. 2021;175(5):e206069 ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616611](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.ncbi.nlm.nih.gov%5Cpubmed%5C33616611%26quot), accessed 1 December 2021).
35. Lopez-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, Garca-Basteiro AL, Fraile O, Ira T et al. Incidence of tuberculosis among young children in rural Mozambique. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(7):686-92.
36. Myo K, Zaw M, Swe TL, Kyaw YY, Thwin T, Myo TT, et al. Evaluation of Xpert® MTB/RIF assay as a diagnostic test for pulmonary tuberculosis in children in Myanmar. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(9):1051-5.
37. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and alternative specimen collection methods for the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected children. Clin Infect Dis. 2016;62(9):1161-8.
38. Hamid M, Brooks MB, Madhani F, Ali H, Naseer MJ, The Childhood Tuberculosis Karachi Group, et al. Risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in children. PLoS ONE. 2019;14(9):e0222776 ([https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222776](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi.org%5C10.1371%5Cjournal.pone.0222776%26quot), accessed 1 December 2021).
39. Mesman AW, Calderon R, Soto M, Coit J, Aliaga J, Mendoza M, et al. Mycobacterium tuberculosis detection from oral swabs with Xpert MTB/RIF ULTRA: a pilot study. BMC Res Notes. 2019;12(1):349.
40. Mesman AW, Soto M, Coit J, Calderon R, Aliaga J, Pollock NR, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis in pediatric stool ТГНХples using TruTip technology. BMC Infect Dis. 2019;19(1):563.
41. Tafur KT, Coit J, Leon SR, Pinedo C, Chiang SS, Contreras C, et al. Feasibility of the string test for tuberculosis diagnosis in children between 4 and 14 years old. BMC Infect Dis. 2018;18(1):574.
42. Walters E, Demers AM, van der Zalm MM, Whitelaw A, Palmer M, Bosch C, et al. Stool culture for diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. J Clin Microbiol. 2017;55(12):3355-65.
43. Walters E, Scott L, Nabeta P, Demers AM, Reubenson G, Bosch C, et al. Molecular detection of Mycobacterium tuberculosis from stools in young children by use of a novel centrifugation-free processing method. J Clin Microbiol. 2018;56(9): e00781-18.
44. Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Bosch C, Demers A-M, Draper H, et al. Xpert MTB/RIF on stool is useful for the rapid diagnosis of tuberculosis in young children with severe pulmonary disease. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(9):837-43.
45. Nicol MP, Workman L, Prins M, Bateman L, Ghebrekristos Y, Mbhele S, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(10): e261-e263.
46. Orikiriza P, Nansumba M, Nyehangane D, Bastard M, Mugisha IT, Nansera D, et al. Xpert MTB/RIF diagnosis of childhood tuberculosis from sputum and stool ТГНХples in a high TB-HIV-prevalent setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(8):1465-73.
47. Giang do C, Duong TN, Ha DT, Nhan HT, Wolbers M, Nhu NT, et al. Prospective evaluation of GeneXpert for the diagnosis of HIV- negative pediatric TB cases. BMC Infect Dis. 2015;15:70.
48. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, Sekadde MP, Nyinoburyo R, Ssentongo G, et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(11):1314-21.
49. Manual de recomendatoes para o controle da tuberculose no Brasil. Brasilia: Ministerio da Saude; 2019 ([https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\_recomendacoes\_controle\_tuberculose\_brasil\_2\_](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cbvsms.saude.gov.br%5Cbvs%5Cpublicacoes%5Cmanual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_%26quot) ed.pdf, accessed 30 November 2021).
50. Gunasekera KS, Walters E, van der Zalm MM, Palmer M, Warren JL, Hesseling AC, et al. Development of a treatment-decision algorithm for HIV-uninfected children evaluated for pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 2021;73(4):e904-e12.
51. Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. P N G Med J. 1987;30(2):169-78.
52. Marcy O, Borand L, Ung V, Msellati P, Tejiokem M, Huu KT, et al. A treatment-decision score for HIV-infected children with suspected tuberculosis. Pediatrics. 2019;144(3):e20182065.
53. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviedes L, Hopper T, et al. Improved detection of Mycobacterium tuberculosis in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. Clin Infect Dis. 2003;36(1):16-23.
54. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics. 2006;118(5):e1350-9.
55. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
56. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2010 ([https://apps](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps%26quot). who.int/iris/handle/10665/44444, accessed 23 February 2022).
57. Turkova A, Wills GA, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A, et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. N Engl J Med. 2022;386(7).
58. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2018;19(1):237 ([https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi.org%5C10.1186%5Cs13063-018-2608-5%26quot), accessed 23 February 2022).
59. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 ([https://apps.who](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who%26quot). int/iris/handle/10665/43699, accessed 6 December 2021).
60. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/95584](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C95584%26quot), accessed 23 February 2022).
61. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/332398](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C332398%26quot), accessed 2 December 2021).
62. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesseling AC, Eley B, Hussey GD, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. BMC Infect Dis. 2007;7(1):140 ([https://doi](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi%26quot). org/10.1186/1471-2334-7-140, accessed 6 December 2021).
63. Wolzak NK, Cooke ML, Orth H, van Toorn R. The changing profile of pediatric meningitis at a referral centre in Cape Town, South Africa. J Trop Pediatr. 2012;58(6):491-5.
64. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):947-57.
65. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis (Edinb). 2010;90(6):375-92.
66. Guidelines for the management of tuberculosis in children. Pretoria, South Africa: Department of Health; 2013.
67. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(3):248-52.
68. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. Pediatrics. 2009;123(1):e1-8.
69. Bang ND, Caws M, Truc TT, Duong TN, Dung NH, Ha DTM, et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):573.
70. Solomons R. Developmental outcome at treatment completion in South African children with tuberculous meningitis. 2015.
71. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyan N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: a prospective cohort study from a developing country. J Child Neurol. 2016;31(14):1622-7.
72. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. Indian J Tuberc. 2017;64(4):296-301.
73. Thee S, Basu RR, Blazquez-Gammer D Falcon-Neyra 1, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Treatment and outcomm In children with tuberculous meningitis - a multi-centre Paedlatrlc Tuberculosis Network European Trials Group study. Clin Infect Dis. 2021; ciab982 (doi: 10.1093/cid/ciab982, accessed 23 February 2022).
74. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, Draper HR, Fairlie 1, van der 1aan 1E, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. J Antimicrob Chemother. 2021; 76(12):3237-46.
75. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. 1ancet Infect Dis. 2016;16(10):1193-1201.
76. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, ParrJB, Keshavjee S, Perez-Velez CM, et al. Incidence of multidrug-resistaat tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. 1ancet. 2014;383(9928):1572-9.
77. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. Int J Tuberc 1ung Dis. 2018;22(5):3-6.
78. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://apps.who.int/iris/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5C%26quot) handle/10665/336069, accessed 1 December 2021).
79. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, 1aw 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 metaanalysis. P1oS Med. 2018;15(7):e1002591 (https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal. pmed.1002591, accessed 23 February 2022).
80. Prescribing information. Sirturo (bedaquiline) product insert. Silver Spring: Food and Drug Administration ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.accessdata.fda.gov%5Cdrugsatfda_docs%5Clabel%5C2012%5C204384s000lbl.pdf%26quot), accessed 1 December 2021).
81. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C84879%26quot), accessed 1 December 2021).
82. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, A review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/254712](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C254712%26quot), accessed 1 December 2021).
83. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C311389%26quot), accessed 1 December 2021).
84. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Online annexes. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C332678%26quot), accessed 1 December 2021).
85. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner 1, Norman J, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(10):2384-92.
86. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):347-52.
87. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/341981](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C341981%26quot), accessed 1 December 2021).
88. Model List of Essential Medicines for Children - 8th List (2021). Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/345534](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C345534%26quot), accessed 1 December 2021).
89. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/204465](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C204465%26quot), accessed 1 December 2021).
90. Deltyba: EPAR - Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2014 ([https://www.ema](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.ema%26quot). europa.eu/en/documents/product-information/deltyba-epar-product-information\_en.pdf, accessed 1 December 2021).
91. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C137334%26quot), accessed 1 December 2021).
92. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/250614](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C250614%26quot), accessed 1 December 2021).
93. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneva: World Health Organization; 2016 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/250125](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C250125%26quot), accessed 1 December 2021).
94. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C130918%26quot), accessed 1 December 2021).
95. A5343. A trial of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, among participants taking multidrug treatment for drug-resistant pulmonary tuberculosis. A limited-center trial of the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Rockville: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2018 ([https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/48/NCT02583048/Prot\_001.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cclinicaltrials.gov%5CProvidedDocs%5C48%5CNCT02583048%5CProt_001.pdf%26quot), accessed 1 December 2021).
96. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2018 update [online annexes]. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/332678](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C332678%26quot), accessed 1 December 2021).
97. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C255052%26quot), accessed 23 February 2022).
98. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/89506](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C89506%26quot), accessed 23 February 2022).
99. Public-private mix for TB prevention and care: a roadmap. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/333885](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C333885%26quot), accessed 1 December 2021).
100. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - care and support during tuberculosis treatment. Geneva: Всесвітня організація здоров'я; 2022.
101. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ, et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(1):70-5.
102. Khan AJ, Khowaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A, et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. Lancet Infect Dis. 2012;12(8):608-16.
103. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF, et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(8):851-7.
104. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J, et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. Public Health Action. 2019;9(Suppl 1):S43-S49.
105. Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. BMC Public Health. 2017;17(1):131.
106. Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. Unpublished data. 2021.
107. Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL, et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. Int J Mycobacteriol. 2016;5(1):44-50.
108. Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R, et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. Public Health Action. 2015;5(2):93-8.
109. Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L, et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: A pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). PLoS Med. 2019;16(4):e1002796 ([https://journals.plos.org/plosmedicine/article/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cjournals.plos.org%5Cplosmedicine%5Carticle%5C%26quot) file?id=10.1371/journal.pmed.1002796&type=printable, accessed 23 February 2022).
110. Moyo S, Verver S, Hawkridge A, Geiter L, Hatherill M, Workman L, et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(2):185-91.
111. Davis JL, Turimumahoro P, Meyer AJ, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J, et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. ERJ Open Res. 2019;5(3): 00112 (doi: 10.1183/23120541.00112-2019, accessed 23 February 2022).
112. Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD, et al. Extending ‘contact tracing’ into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban, Pakistan: did it increase case detection? PLoS ONE. 2016;11(11):e0165813 ([https://doi.org/10.1371/journal](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi.org%5C10.1371%5Cjournal%26quot). pone.0165813, accessed 1 December 2021).
113. Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. Public Health Action. 2015;5(4):246-8.
114. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S501-9.
115. Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van’t Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK, et al. Use of Xpert MTB/ RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. PLoS ONE. 2015;10(5):e0126065 ([https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126065](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi.org%5C10.1371%5Cjournal.pone.0126065%26quot), accessed 1 December 2021).
116. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB, et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. PLoS ONE. 2013;8(5):e63174 ([https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063174](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi.org%5C10.1371%5Cjournal.pone.0063174%26quot), accessed 1 December 2021).
117. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E, et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(11):1033-9.
118. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T, et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: A mixed method study. PLoS ONE. 2020;15(11):e0241977 ([https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241977](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cdoi.org%5C10.1371%5Cjournal.pone.0241977%26quot), accessed 23 February 2022).
119. Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(4):540-5.
120. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E, et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. Bull World Health Organ. 2017;95(4):270-80.
121. Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J, et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15 Suppl 2(Suppl 2):50-7.
122. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C260233%26quot), accessed 23 February 2022).
123. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/341052](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C341052%26quot), accessed 23 February 2022).
124. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/44789](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C44789%26quot), accessed 1 December 2021).
125. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 ([https://apps](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps%26quot). who.int/iris/handle/10665/342899, accessed 1 December 2021).
126. Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013 ([https://apps.who.int/iris/handle/10665/94836](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Chandle%5C10665%5C94836%26quot), accessed 6 December 2021).
127. Research priorities for paediatric tuberculosis. New York: Treatment Action Group, Child and Adolescent TB Working Group; 2018 ([https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2018/09/Paediatric\_](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.treatmentactiongroup.org%5Cwp-content%5Cuploads%5C2018%5C09%5CPaediatric_%26quot) TB\_ResearchPriorities\_10\_8\_18\_Web.pdf, accessed 1 December 2021).

# Додаток 1. Рекомендації ВООЗ, включені до Настанови щодо ведення ТБ в дітей і підлітків

**У порядку подання:**

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 2: Скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз. / WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening - systemaaic screening for tuberculosis disease. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2021.

Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. / Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2012.

Настанова ВООЗ з профілактики туберкульозної інфекції та боротьби з нею, оновлення 2019 / WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2019.

Вакцини БЦЖ: Документ із викладом позиції ВООЗ – лютий 2018 року. Щотижневий епідеміологічний звіт. / BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. Weekly Epidemiological Record. 2018;93(08)f73-99.

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: Профілактика — профілактичне лікування туберкульозу. / WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2020.

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року. / WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. 2021.

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування чутливого туберкульозу, оновлення 2022 року. / WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment, 2022 update.

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування хіміорезистентного туберкульозу. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2020. / WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — догляд та підтримка під час лікування туберкульозу. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2022. / WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - care and support during tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022.

Настанова щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом. Друге видання. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2014./ Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014.

Оновлені рекомендації з профілактики ВІЛ, діагностики у немовлят, початку антиретровірусної терапії та моніторингу: Березень 2021 року. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2021./ Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring: March 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.

Додаток 1. Рекомендації ВООЗ, включені до настанови щодо ведення ТБ в дітей і підлітків 80

Настанова: нутритивна терапія та підтримка хворих на туберкульоз. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2013. / Guideline: nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013.

Настанова: оновлена інформація про лікування тяжкого гострого стану неповноцінного харчування в немовлят і дітей. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2013. / Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013.

Основні дії у нутритивній сфері: всебічнe врахування харчування протягом усього життя. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2019. / Essential nutrition actions: mainstreaming nutrition through the life-course. Geneva: World Health Organization; 2019.

1. Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

# Додаток 2. Допоміжна таблиця

# **Коротке викладення змін до рекомендацій, включених до другого видання Настанови щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом, 2014 рік**

Додаток 2. Допоміжна таблиця 82

83 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 1 | Xpert MTB/RIF треба використовувати замість звичайної мікроскопії та посіву як початковий діагностичний тест у дітей з підозрою на МР ТБ або ВІЛ-асоційований ТБ.*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)*  | Оновлено | У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень треба використовувати Xpert Ultra як початковий тест для діагностики ТБ та визначення резистентності до рифампіцину з використанням зразків мокротиння, носоглоткового аспірата, шлункового аспірата або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).. |
| 2 |  |
|  |
| 2 | Джерело: Технологія автоматизованої ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу для швидкого та одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: система Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу легень і позалегеневого туберкульозу в дорослих і дітей. Оновлення політики. 2013 рік. / Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. 2013.  |  | *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність точності тесту з використанням зразків калу та шлункового аспірата; низька вірогідність точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька вірогідність точності тесту з використанням носоглоткового аспірата)* |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
|  |  | У дітей з ознаками та симптомами ТБ легень треба використовувати Xpert Ultra як початковий діагностичний тест на ТБ та виявлення резистентності до рифампіцину зі зразками мокротиння, носоглоткового аспірата, шлункового аспірата або калу, а не мікроскопію/посів мазка та фенотипічне ТМЧ. |
|  |  |
|  | Xpert MTB/RIF можна використовувати замість звичайного |  |
|  | звичайної мікроскопії та посіву як початковий тест у всіх дітей |  |
|  | дітей з підозрою на ТБ |  |
|  | *(Умовна рекомендація, що підтверджує наслідки*  |  | *(****НОВА*** *настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків калу та шлункового аспірата; низька вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків мокротиння; дуже низька вірогідність доказів точності тесту з використанням носоглоткового аспірата)* Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, оновлення 2021 року.Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, оновлення 2022 року. |
|  | *для ресурсів, дуже низька якість доказів)* |  |
|  | Джерело: Технологія автоматизованої ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу для швидкого та одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: система Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу легень і позалегеневого туберкульозу в дорослих і дітей. Оновлення політики. 2013 рік. |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

46 Статус: Вилучено (рекомендація замінена та більше не актуальна); Скопійовано (рекомендація залишається чинною та зберігається без змін); Відредаговано (немає жодних змін у доказах чи намірі рекомендації, але точне формулювання було відредаговано); Оновлено (Узагальнення нових доказів було проведено шляхом рецензування ГРН з повною процедурою від доказів до ухвалення рішення); Розроблено de novo/наново (нова тема, підгрупа або втручання були охоплені новим синтезом фактичних даних і повною процедурою від фактичних даних до ухвалення рішень ГРН)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 3 | Тест Xpert MTB/RIF можна використовувати як заміну рутинної практики (включаючи звичайну мікроскопію, посів та/або гістопатологію) або дослідження конкретних нереспіраторних зразків (лімфатичних вузлів та інших тканин) у дітей з підозрою на позалегеневий ТБ.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)* | Оновлено | У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ як початковий тест для діагностики потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF зі зразками аспірату лімфатичних вузлів, біопсії лімфатичних вузлів, плевральної рідини, перитонеальної рідини, перикардіальної рідини, синовіальної рідини або зразками сечі, а не мікроскопію/посів мазка.*(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту з використанням зразків плевральної рідини; низька вірогідність точності тесту з використанням зразків аспірата лімфатичних вузлів, перитонеальної рідини, синовіальної рідини, сечі; дуже низька вірогідність точності тесту з використанням зразків перикардіальної рідини, біопсії лімфатичних вузлів)*У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ як початковий тест для діагностики ТБ лімфатичних вузлів потрібно використовувати тест Xpert Ultra зі зразками аспірату лімфатичних вузлів та біопсії лімфатичних вузлів, а не мікроскопію/посів мазка.*(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*У дорослих і дітей з ознаками та симптомами позалегеневого ТБ для визначення резистентності до рифампіцину потрібно використовувати тест Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra, а не посів мазка та фенотипічне ТМЧ.*(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів точності тесту Xpert MTB/RIF; низька вірогідність доказів тесту Xpert Ultra)*У ВІЛ-позитивних дорослих і дітей з ознаками та симптомами дисемінованого ТБ тест Xpert MTB/RIF можна використовувати зі зразками крові як початковий тест для діагностики дисемінованого ТБ.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів точності тесту)*Джерела: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для діагностики туберкульозу, оновлення 2021 року. |
|  |  |
|  |
| 2 | Джерело: Технологія автоматизованої ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу для швидкого та одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: система Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу легень і позалегеневого туберкульозу в дорослих і дітей. Оновлення політики. 2013 рік.  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Додаток 2. Допоміжна таблиця 84

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 4 | Xpert MTB/RIF треба використовувати замість звичайної мікроскопії та посіву як початковий діагностичний тест для аналізу зразків спинномозкової рідини в дітей з підозрою на туберкульозний менінгіт.*(Настійна рекомендація, враховуючи терміновість експрес-діагностики, дуже низька якість доказів)* Джерело: Технологія автоматизованої ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу для швидкого та одночасного виявлення туберкульозу та резистентності до рифампіцину: система Xpert MTB/RIF для діагностики туберкульозу легень і позалегеневого туберкульозу в дорослих і дітей. Оновлення політики. 2013 рік. | Оновлено | У дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБ менінгіту потрібно використовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra зі зразками спинномозкової рідини (СМР) як початковий тест для діагностики ТБ менінгіту, а не мікроскопію/посів мазка.*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів точності тесту Xpert MTB/RIF; низька вірогідність доказів точності тесту Xpert Ultra)*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для діагностики туберкульозу, оновлення 2021 року. |
| 5 | Аналізи з вивільненням гамма-інтерферону (IGRA) не повинні замінювати туберкулінову шкірну пробу (ТШП) у країнах з низьким і середнім рівнем доходу для діагностики ТБ-інфекції в дітей або для діагностичного обстеження дітей (незалежно від ВІЛ-статусу) з підозрою на ТБ-хворобу в цих умовах.*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*Джерело: Використання аналізів з вивільнення гамма-інтерферону (IGRA) для діагностики туберкульозу в країнах із низьким і середнім рівнем доходу: Програмна заява. 2011. / Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low-and middle-income countries: policy statement. 2011.  | Оновлено | Для діагностики ТБ-інфекції можна використовувати туберкулінову шкірну пробу (ТШП) або аналіз з вивільненням гамма-інтерферону (IGRA).*(Настійна рекомендація, дуже низька впевненість в оцінках ефекту)*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 1: Профілактика — профілактичне лікування туберкульозу. 2020. |
| 6 | Комерційні серодіагностичні тести заборонено використовувати в дітей з підозрою на активну форму ТБ легень або позалегеневий ТБ, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу.*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів для використання комерційних серодіагностичних тестів)* Джерело: Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програмна заява, 2011 | Скопійовано |  | Комерційні серодіагностичні тести заборонено використовувати в дітей з підозрою на активну форму ТБ легень або позалегеневий ТБ, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу.*(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів для використання комерційних серодіагностичних тестів)* Джерело: Комерційні серодіагностичні тести для діагностики туберкульозу: програмна заява, 2011 |

85 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 7 | Рутинне тестування на ВІЛ потрібно пропонувати всім пацієнтам, включно з дітьми, із передбачуваним і діагностованим ТБ. *(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*Джерело: Політика ВООЗ щодо спільної діяльності з боротьби з ТБ/ВІЛ, Настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін. / WHO policy on collaborative TB/HIV activities, guidelines for national programmes and other stakeholders. 2012. | Скопійовано | Рутинне тестування на ВІЛ потрібно пропонувати всім пацієнтам, включно з дітьми, із передбачуваним і діагностованим ТБ. *(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*Джерело: Політика ВООЗ щодо спільної діяльності з боротьби з ТБ/ВІЛ, Настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін. / WHO policy on collaborative TB/HIV activities, guidelines for national programmes and other stakeholders. 2012.. |
| 8 | Нижченаведені дози протитуберкульозних препаратів потрібно використовувати щодня для лікування ТБ в дітей:* Ізоніазид (H 10 мг/кг (діапазон 7-15 мг/кг); максимальна доза 300 мг/добу
* Рифампіцин (R) 15 мг/кг (діапазон 10-20 мг/кг); максимальна доза 600 мг/ добу
* Піразинамід (Z) 35 мг/кг (діапазон 30-40 мг/кг)
* Етамбутол (Е) 20 мг/кг (діапазон 15-25 мг/кг)

*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*Джерела:1. Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей. 2010.
2. Оновлений діапазон доз ізоніазиду від Ти С, Седдон Дж. А., Дональд П. Р., Зайфарт Х. І., Верелі С. Дж., Гесселінг А. С. та ін. Фармакокінетика ізоніазиду, рифампіну та піразинаміду в дітей віком до 2 років з туберкульозом: дані для впровадження оновлених рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я. Протимікробні препарати та хіміотерапія. 2011;55:5560-7. /

Updated dosing range for isoniazid from Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesseling AC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:5560–7. | Скопійовано та перенесено до таблиці дозування в операційному довіднику | *Дозування* лікарських засобів *включено до таблиці дозування в Операційному* довіднику *з ведення ТБ в дітей і підлітків.* |

Додаток 2. Допоміжна таблиця 86

87 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 9 | Діти з підозрою або підтвердженим ТБ легень або ТБ периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах з низькою поширеністю ВІЛ та/або низькою поширеністю резистентності до ізоніазиду, а також діти, не інфіковані ВІЛ, можуть отримувати лікування за трикомпонентною схемою (HR) протягом 2 місяців з подальшою двокомпонентною (HR) схемою протягом 4 місяців у дозах, зазначених у Рекомендації 8 (вище) *(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*Джерело: Політика ВООЗ щодо спільної діяльності з боротьби з ТБ/ВІЛ, Настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін. / WHO policy on collaborative TB/HIV activities, guidelines for national programmes and other stakeholders. 2012. | Розділено на дві рекомендації з огляду на те, що випробування SHINE було дослідженням не меншої ефективності. Тому 6-місячна схема залишається варіантом, який можна використати. | У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МР/Риф ТБ) потрібно використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR).*(****НОВА*** *настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*Використання етамбутолу в перші два місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ або резистентності до ізоніазиду.Дітей з ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які живуть в умовах з низькою поширеністю ВІЛ44 та/або низькою поширеністю резистентності до ізоніазиду45, а також дітей, не інфікованих ВІЛ, можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців з подальшою двокомпонентною (HR) схемою протягом 4 місяців у стандартних дозуваннях.*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*Джерела: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, оновлення 2022 року.Дітей з тяжким ТБ легень потрібно лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім за двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців.*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей. 2010. |
| 1044 Визначається як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі заклади, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить ≥1% або серед хворих на ТБ ≥5% у Настанові ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання) *(8).*45 ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду; НПБТ мають встановити визначення для своїх країн. | Діти з підозрою або підтвердженим туберкульозом легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом та/або діти з запущеним захворюванням легень, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або високої поширеності резистентності до ізоніазиду,44,45 повинні отримувати чотирикомпонентну схему з подальшою двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців у дозах, зазначених у Рекомендації 8.*(Настійна рекомендація, помірна якість доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей. 2010. | Розділено на 2 рекомендації:Оновлено (як зазначено вище)i. Скопійовано та відредаговано для дітей і підлітків з запущеним ТБЛ, яким не підходить нова 4-місячна схема (вилучено посилання на рекомендацію 8 та текст щодо поширеності ВІЛ-інфекції або резистентності до ізоніазиду, оскільки це стосується обидвох рекомендацій). |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 11 | Немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженим ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані стандартними схемами лікування, як описано в рекомендаціях 9 або 10. Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)* Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей. | Скопійовано та трохи відредаговано (вилучено посилання на рекомендації 9 та 10 та замінено стандартну схему лікування на 6-місячну схему лікування) | Немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженим ТБЛ чи туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані за 6-місячною схемою лікування (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.*(Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей  |
| 12 | Під час підтримувальної фази можна розглянути схеми лікування тричі на тиждень для дітей, про яких відомо, що вони не є ВІЛ-інфікованими й живуть в умовах, де належно здійснюється «безпосередній нагляд медичних працівників за прийомом протитуберкульозних препаратів» (ДOT).*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів на користь застосування уривчастого лікування в дітей у певних умовах)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей  | Оновлено | У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*49Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування – лікування чутливого туберкульозу, оновлення 2022 року. |
| 13 | Стрептоміцин не потрібно використовувати в схемах лікування першого ряду в дітей із ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом.*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей | Скопійовано | Стрептоміцин не потрібно використовувати в схемах лікування першого ряду в дітей із ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом.*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей  |

49 Категорично не рекомендується використання дозування двічі на тиждень. Див. Настанову із лікування туберкульозу, четверте видання. Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2010 / Guidelines for treatment of tuberculosis, fourth edition. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/)

Додаток 2. Допоміжна таблиця 88

89 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 14 | Дітей з підозрою або підтвердженим ТБ менінгітом і дітей з підозрою або підтвердженим кістково-суглобовим ТБ потрібно лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім за двокомпонентною схемою (HR) протягом 10 місяців; загальна тривалість лікування – 12 місяців. Дози, рекомендовані на лікування туберкульозного менінгіту, такі самі, що й для лікування ТБ легень.*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей | Скопійовано та трохи відредаговано (вилучено посилання на рекомендації 9 та 10 та замінено стандартну схему лікування на 6-місячну схему лікування) | Дітей і підлітків з підозрою або підтвердженим ТБ менінгітом потрібно лікувати чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім двокомпонентною схемою (HRZE) протягом 10 місяців, водночас загальна тривалість лікування становить 12 місяців *(Настійна рекомендація, низька вірогідність доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей У дітей і підлітків з мікробіологічно підтвердженим чутливим ТБ менінгітом або в осіб з клінічно діагностованим та передбачуваним чутливим ТБ менінгітом (без підозри або ознак МР/Риф ТБ) як альтернативу 12-місячної схеми (2HRZE/10HR) можна використовувати 6-місячну інтенсивну схему (6HRZEto).*(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*Дітей з підозрою або підтвердженим кістково-суглобовим ТБ потрібно лікувати чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім двокомпонентною схемою (HR) протягом 10 місяців, при цьому загальна тривалість лікування становить 12 місяців.*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітейДжерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 15 | В умовах високої ендемічності ТБ або високого ризику зараження ТБ усім немовлятам потрібно вводити одноразову дозу вакцини БЦЖ.*(Сила рекомендацій та якість доказів не оцінювалися)*50Джерело: Переглянута настанова щодо вакцинації БЦЖ немовлят із ризиком зараження ВІЛ-інфекцією. Щотижневий епідеміологічний звіт. 2007;82:193-196. / Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Weekly Epidemiological Record. 2007;82:193–196. | Оновлено в документі з викладенням позиції ВООЗ (на підставі рекомендацій Стратегічної консультативної групи експертів ВООЗ з імунізації (SAGE)) | У країнах або умовах із високою захворюваністю на ТБ та/або проказу разову дозу вакцини БЦЖ потрібно вводити новонародженим під час народження або якнайшвидше після цього для профілактики ТБ й прокази. Якщо не має змоги ввести її під час народження, потрібно зробити це за першої можливості й не відкладати. Будь-яка затримка з вакцинацією може призвести до можливості відомого або невідомого контакту з особою, інфікованою ТБ або проказою.Спільне введення БЦЖ з дозою вакцини проти гепатиту В під час народження безпечне й настійно рекомендується. Щоб уникнути втрачених можливостей для неонатальної вакцинації, багатодозові флакони з вакциною БЦЖ потрібно відкривати та використовувати, попри будь-які втрати невикористаної вакцини.Якщо введення дози під час народження було пропущено, рекомендується наздоганяльна вакцинація нещеплених немовлят старшого віку й дітей, оскільки докази показують, що вона корисна. Наздоганяльна вакцинація повинна бути виконана під час першого зручного контакту дитини з системою охорони здоров'я, щоб звести до мінімуму відомий або невідомий контакт з особою, інфікованою ТБ або проказою.Країни з низькою захворюваністю на ТБ або проказою можуть обрати вибіркову вакцинацію новонароджених із визнаних груп ризи розвитку цих захворювань. До груп високого ризику для вакцинації БЦЖ належать:- Новонароджені батьками (або з іншою близькою контактною особою/родичем) з попереднім захворюванням на ТБ або проказу- Новонароджені в домогосподарствах, члени яких подорожували в країни з високою захворюваністю на ТБ та/або проказу - Новонароджені, що належать до будь-якої іншої виявленої на місцевому рівні групи ризику розвитку ТБ та/або прокази. |

Додаток 2. Допоміжна таблиця 90

 50 Глобальний консультативний комітет з безпеки вакцин (GACVS) не використовує методологію GRADE для оцінювання якості доказів; тому рекомендації, пов'язані з БЦЖ, не оцінюються.

91 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
|  |  |  | У деяких країнах із низькою захворюваністю на ТБ вакцинація БЦЖ значною мірою замінюється інтенсивним виявленням випадків, відстеженням контактів і контрольованим раннім лікуванням.Дослідження показують мінімальні докази або відсутність додаткових переваг повторної вакцинації БЦЖ проти ТБ або прокази. Тому ревакцинація не рекомендується навіть якщо реакція на ШТП або результат IGRA негативний. Відсутність рубця БЦЖ після щеплення не свідчить про відсутність захисту та не є показанням до ревакцинації.Джерело: Вакцини БЦЖ: Документ із викладом позиції ВООЗ – лютий 2018 року. Щотижневий епідеміологічний звіт. |
| 16 | Дітям, про яких відомо, що вони ВІЛ-інфіковані, не потрібно вводити вакцину БЦЖ.*(Сила рекомендацій та якість доказів не оцінювалися)*4Джерело: Переглянута настанова щодо вакцинації БЦЖ немовлят із ризиком зараження ВІЛ-інфекцією. Щотижневий епідеміологічний звіт. 2007;82:193-196. | Оновлено в документі з викладенням позиції ВООЗ (на підставі рекомендацій SAGE ВООЗ) | Діти, інфіковані ВІЛ на момент вакцинації БЦЖ під час народження, мають підвищений ризик розвитку дисемінованої БЦЖ-хвороби. Однак, якщо ВІЛ-інфіковані особи, включно з дітьми, отримують АРТ, клінічно здорові та імунологічно стабільні (відсоток клітин CD4 >25 % для дітей віком до 5 років або кількість CD4 >200 для дітей віком >5 років), їм потрібно пройти вакцинацію БЦЖ.Загалом групи населення з високою поширеністю ВІЛ-інфекції також несуть найбільший тягар ТБ; в таких групах пацієнтів переваги потенційної профілактики тяжкого ТБ у вигляді вакцинації під час народження переважуються ризиками, пов'язаними з використанням вакцини БЦЖ. Тому в таких групах населення рекомендується:* Новонароджені, народжені від жінок із невідомим ВІЛ-статусом, мають бути щеплені, оскільки переваги вакцинації БЦЖ переважують ризики.
* Новонароджених із невідомим ВІЛ-статусом, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок, потрібно вакцинувати, якщо вони не мають клінічних ознак, що вказують на ВІЛ-інфекцію, незалежно від того, чи отримує мати АРТ.
 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
|  |  |  | Хоча докази обмежені, для новонароджених з ВІЛ-інфекцією, підтвердженою раннім вірусологічним аналізом, вакцинацію БЦЖ потрібно відкласти, доки не буде розпочато АРТ й не буде підтверджено клінічний та імунологічний стан дитини (відсоток клітин CD4 >25%).Джерело: Вакцини БЦЖ: Документ із викладом позиції ВООЗ – лютий 2018 року. Щотижневий епідеміологічний звіт. |
| 17 | Немовлятам, чий ВІЛ-статус невідомий, народженим від ВІЛ-позитивних матерів і які не мають симптомів, що вказують на наявність ВІЛ, вакцину БЦЖ потрібно вводити з урахуванням місцевих чинників.*(Сила рекомендацій та якість доказів не оцінювалися)4*Джерело: Переглянута настанова щодо вакцинації БЦЖ немовлят із ризиком зараження ВІЛ-інфекцією. Щотижневий епідеміологічний звіт. 2007;82:193-196. | Оновлено в документі з викладенням позиції ВООЗ (на підставі рекомендацій SAGE ВООЗ) | Діти, інфіковані ВІЛ на момент вакцинації БЦЖ під час народження, мають підвищений ризик розвитку дисемінованої БЦЖ-хвороби. Однак, якщо ВІЛ-інфіковані особи, включно з дітьми, отримують АРТ, клінічно здорові та імунологічно стабільні (відсоток клітин CD4 >25% для дітей віком до 5 років або кількість CD4 >200 для дітей віком >5 років), їм потрібно пройти вакцинацію БЦЖ.Загалом групи населення з високою поширеністю ВІЛ-інфекції також несуть найбільший тягар ТБ; в таких групах пацієнтів переваги потенційної профілактики тяжкого ТБ у вигляді вакцинації під час народження переважуються ризиками, пов'язаними з використанням вакцини БЦЖ. Тому в таких групах населення рекомендується:* Новонароджені, народжені від жінок із невідомим ВІЛ-статусом, мають бути щеплені, оскільки переваги вакцинації БЦЖ переважують ризики.
* Новонароджених із невідомим ВІЛ-статусом, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок, потрібно вакцинувати, якщо вони не мають клінічних ознак, що вказують на ВІЛ-інфекцію, незалежно від того, чи отримує мати АРТ.

Хоча докази обмежені, для новонароджених з ВІЛ-інфекцією, підтвердженою раннім вірусологічним аналізом, вакцинацію БЦЖ потрібно відкласти, доки не буде розпочато АРТ й не буде підтверджено клінічний та імунологічний стан дитини (відсоток клітин CD4 >25%).Джерело: Вакцини БЦЖ: Документ із викладом позиції ВООЗ – лютий 2018 року. Щотижневий епідеміологічний звіт. |

 | Рекомендація в Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання) 2014 року та вихідна настанова | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| Додаток 2. Допоміжна таблиця 92 |  |  |  |
| 93 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 18 | Клінічне обстеження побутових і близьких контактних осіб на ТБ хворобу має проводитися на підставі ризику захворювання або розвитку ТБ чи можливих наслідків захворювання у разі його розвитку. Пріоритет потрібно віддавати таким контактам:* діти із симптомами, що вказують на ТБ;
* діти віком до 5 років;
* діти з відомими чи підозрюваними імунодефіцитними станами (особливо з ВІЛ); а також
* контактні особи дитячого віку індексних випадків мультирезистентного ТБ або ТБ з розширеною резистентністю (підтвердженим або підозрюваним).

*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, 2012. | Вилучено |  |
| 19 | Рекомендується проводити відстеження випадків серед побутових і близьких контактів, якщо індексний випадок має будь-яку з таких характеристик: • має ТБ легень із позитивним мазком мокротиння;* мультирезистентний ТБ або ТБ з розширеною резистентністю (підтверджений або підозрюваний);
* людина, яка живе з ВІЛ;
* це дитина віком до 5 років.

*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)* Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, 2012. | Вилучено |  |

 |  |   |  |
|  |  |  |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 20 | Відстеження контактів може бути проведене для побутових і близьких контактних осіб інших індексних випадків ТБ легень на додаток до індексних випадків, зазначених у рекомендації 19.*(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, 2012. | Вилучено |  |
| 21 | Дітям віком до 5 років, які є побутовими або близькими контактними особами людей, хворих на ТБ, і у яких після відповідного клінічного обстеження не виявлено ТБ-хвороби, потрібно протягом 6 місяців проводити ПТІ (10 мг/кг на добу, діапазон 7-15 мг/кг, максимальна доза 300 мг/добу).*(Настійна рекомендація, висока якість доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012. | Оновлено | Дітям віком до 5 років, які є побутовими контактними особами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень та в котрих у результаті відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не було виявлено ТБ-хвороби, потрібно проводити профілактичне лікування ТБ, навіть якщо тестування на ТБ-інфекцію недоступне.*(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)*Дітям старше 5 років, підліткам і дорослим, які є побутовими контактними особами людей з бактеріологічно підтвердженим ТБ легень, у котрих у результаті відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами не було виявлено ТБ-хвороби, може бути призначено профілактичне лікування ТБ.*(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*Для лікування ТБ інфекції незалежно від ВІЛ-статусу рекомендуються такі варіанти: 6 або 9 місяців щоденного прийому ізоніазиду, або 3-місячна схема щотижневого прийому схеми рифапентин плюс ізоніазид51, чи 3-місячна схема щоденного прийому схеми ізоніазид плюс рифампіцин.*(Настійна рекомендація, помірна або висока вірогідність оцінок ефекту).* |

Додаток 2. Допоміжна таблиця 94

51 Віком два роки й старше.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
|  |  |  | Як альтернатива може бути запропонована 1-місячна схема щоденного прийому схеми рифапентин плюс ізоніазид52 або 4-місячна щоденна схема тільки рифампіцину. |
|  |  |  | *(Умовна рекомендація, вірогідність оцінок ефекту від низької до помірної)* |
|  |  |  | В умовах, які, згідно з визначенням національних органів, мають високий рівень передавання ТБ, дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, у яких результат аналізу на ТБ-інфекцію невідомий або позитивний і в котрих малоймовірна наявність ТБ-хвороби, мають отримувати щоденну профілактичну терапію ізоніазидом (ПТІ) протягом щонайменше 36 місяців. Щоденна ПТІ протягом 36 місяців повинна проводитися незалежно від того, знаходиться людина на АРТ чи ні, і незалежно від ступеня імуносупресії, лікуванню ТБ та вагітності в анамнезі. |
|  |  |  | *(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)* |
|  |  |  | Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу: Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу. 2020. |
| 22 | В умовах високої поширеності ВІЛ усі побутові та близькі контактні особи хворих на ТБ повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012.. | Скопійовано |  В умовах високої поширеності ВІЛ усі побутові та близькі контактні особи хворих ТБ на повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ. |
|  |  | *(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)* |
| Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012. |  | Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012.. |

95 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

52 Віком 13 років й старше.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 23 | В умовах низької поширеності ВІЛ усім побутовим і близьким контактним особам хворих на ТБ, які мають симптоми, сумісні із захворюванням на ТБ, може бути запропоновано консультування та тестування на ВІЛ у рамках їхнього клінічного обстеження.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012.. | Скопійовано | В умовах низької поширеності ВІЛ усім побутовим і близьким контактним особам хворих на ТБ, які мають симптоми, сумісні із захворюванням на ТБ, може бути запропоновано консультування та тестування на ВІЛ у рамках їхнього клінічного обстеження.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012.. |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 24 | Усі побутові контактні особи індексного випадку, що є людиною, яка живе з ВІЛ, повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012.. | Скопійовано | Усі побутові контактні особи індексного випадку, що є людиною, яка живе з ВІЛ, повинні пройти консультування та тестування на ВІЛ.*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)*Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012.. |
|  |  |
| Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012. |  |

Додаток 2. Допоміжна таблиця 96

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 25 | Дітям, які живуть з ВІЛ, віком старше 12 місяців, у котрих малоймовірна наявність ТБ під час скринінгу на підставі симптомів і котрі не контактували з хворим на ТБ:- потрібно запропонувати 6-місячну ПТІ (10 мг/кг на добу, діапазон доз 7-15 мг/кг, максимальна доза 300 мг/добу) як складову інтегрованого пакета послуг з профілактики та лікування ВІЛ, якщо вони проживають в умовах з високою поширеністю ТБ.*(Настійна рекомендація, низька якість доказів)*- може бути запропонована 6-місячна ПТІ (10 мг/кг на добу, діапазон доз 7–15 мг/кг, максимальна доза 300 мг/добу) як складову інтегрованого пакета послуг з профілактики та лікування ВІЛ, якщо вони проживають в умовах помірної або низької поширеності ТБ.*(Умовна рекомендація, низька якість доказів)*Джерело: Настанова із посиленого виявлення випадків туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом для людей, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів.2011. / Guidelines for intensified case-finding for tuberculosis and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. 2011. Ця рекомендація була оновлена з Посібника 2011 року щодо інтенсивного виявлення випадків туберкульозу та профілактичної терапії ізоніазидом для людей, які живуть з ВІЛ, в умовах обмежених ресурсів на підставі більш свіжих даних. | Оновлено | Дорослі та підлітки, які живуть з ВІЛ, у яких малоймовірна наявність ТБ-хвороби, повинні отримувати профілактичне лікування ТБ в рамках інтегрованого пакета послуг з лікування ВІЛ.Лікування також потрібно призначати особам, які отримують антиретровірусну терапію, вагітним жінкам і тим, хто раніше лікувався від ТБ, незалежно від ступеня імуносупресії та навіть у разі недоступності тестування на ТБ інфекцію.*(Настійна рекомендація, висока вірогідність оцінок ефекту)*Діти віком до 12 місяців, які живуть з ВІЛ, що перебувають у контакті з людиною, хворою на ТБ, і у яких малоймовірна наявність ТБ-хвороби на підставі відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, повинні отримувати профілактичне лікування ТБ.*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*Дітям віком старше 12 місяців, які живуть з ВІЛ, у котрих малоймовірна наявність ТБ-хвороби за результатами відповідного клінічного обстеження або згідно з національними настановами, потрібно пропонувати профілактичне лікування від ТБ в рамках комплексного пакета заходів з профілактики та лікування ВІЛ, якщо вони живуть у середовищі з високим рівнем передавання ТБ, незалежно від контакту з ТБ.*(Настійна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*Усі діти, які живуть із ВІЛ, що успішно завершили лікування від ТБ, можуть пройти профілактичне лікування від ТБ.*(Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу: Модуль 1: Профілактика – профілактичне лікування туберкульозу. 2020. |
|  |
|  |  |
| Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012. |  |

97 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

Додаток 2. Допоміжна таблиця 98

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 26 | Дітей з підозрою або підтвердженим ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ (або з підтвердженою ВІЛ-інфекцією), не потрібно лікувати за допомогою уривчастих схем (тобто дозування два або три рази на тиждень).*(Настійна рекомендація, якість доказів від низького до середнього проти використання уривчастого лікування в дітей)* Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей  | Оновлено | У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування – лікування чутливого туберкульозу, оновлення 2022 року. |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| 27 | Діти з підтвердженим або підозрюваним ТБ легень. або туберкульозним менінгітом, зумовленим мультирезистентними бацилами, можна лікувати фторхінолонами в рамках належно функціонуючої програми з боротьби з М-ТБ та відповідної схеми лікування МР ТБ. Рішення про лікування повинен приймати лікар, який має досвід лікування Тб в дітей.*(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)*Джерело: Швидка порада: лікування туберкульозу в дітей. 2010. | Оновлено | У дітей з МР/Риф ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*(****НОВА*** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*Ця рекомендація застосовується до поточних рекомендацій ВООЗ щодо коротших і триваліших схем лікування, що містять бедаквілін, і доповнює їх:- Коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, тривалістю 9-12 місяців рекомендується відповідним пацієнтам із підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф ТБ), які отримували лікуванню протитуберкульозними препаратами другого ряду, що використовуються в цій схемі, протягом довше ніж 1 місяць, і у котрих була виключена резистентність до фторхінолонів.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*- Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше.*(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)* |
|  |  |
| Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012. |  |

99 Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
|  |  |  | - Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МР ТБ для пацієнтів віком 6-17 років.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*У дітей із МР/Риф ТБ віком до 3 років деламанід можна використовувати в складі триваліших схем лікування.(**НОВА** умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).Ця рекомендація доповнює поточну рекомендацію ВООЗ щодо триваліших схем лікування, що містять деламанід (9):- Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МР/Риф ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*Джерело: Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 рікУ пацієнтів з мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено.Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В.Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи A чи B, препарати групи C додаються для її укомплектування.*(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)*Докладну інформацію про групування препаратів та рекомендації щодо окремих препаратів для використання в триваліших схемах див. у вихідному документі, зазначеному нижче.Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-чутливого туберкульозу, оновлення 2022 року |
|  |
|  |  |
| Джерело: Рекомендації щодо відстеження контактів осіб із заразним туберкульозом у країнах із низьким та середнім рівнем доходу. 2012. |  |

Додаток 2. Допоміжна таблиця 100

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Рекомендація в *Настанові щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом (друге видання)* 2014 року та вихідна настанова** | **Статус46** | **Оновлена рекомендація та вихідна настанова** |
| 28 | Усі діти, які отримують лікування від ТБ, повинні бути зареєстровані та звітуватися в НПБТ в одній із двох вікових груп (0–4 роки та 5–14 років). (Ця рекомендація не оцінюється: вона ґрунтується на належній клінічній практиці.)Джерело: Настанова щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм із боротьби з туберкульозом. 2006 рік.Визначення та система звітування щодо туберкульозу – редакція 2013 року. | Скопійовано та переміщено до операційного довідника | Це правило належної практики буде включене до операційного довідника з переглянутими віковими групами для звітування. Вікові групи для звітування ТБ в дітей і підлітків були оновлені, 1 тепер становлять: 0–4, 5–9, 10–14 та 15–19 років. |
| - | Нова тимчасова рекомендація | Розроблено de novo/наново | У дітей з підозрою на ТБ легень, які перебувають на стаціонарному лікуванні, для діагностики ТБ легень можуть використовуватися інтегровані алгоритми ухвалення рішення про лікування.(**НОВА** тимчасова умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)Джерело: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків. 2022. |
| - |  Нова рекомендація | Розроблено de novo/наново | В умовах високого тягаря ТБ децентралізовані протитуберкульозні послуги можуть надаватися дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ.*(***НОВА** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*На додаток до стандартних протитуберкульозних послуг інтегровані сімейно-орієнтовані послуги можуть надаватися дітям і підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які зазнали впливу ТБ. *(***НОВА** *умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).*Джерело:: Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків. 2022. |

Для отримання додаткової інформації звертайтесь:

**Всесвітня організація здоров'я**

**(World Health Organization)**

Авеню Аппіа, 20, Женева CH-1211, Швейцарія (20, Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland)

Глобальна програма з боротьби з туберкульозом (Global TB Programme)

Вебсайт: www.whoint/tb

1. Для отримання додаткової інформації про галузі експертних знань, статевий і географічний розподіл учасників, а також декларації інтересів та потенційні конфлікти інтересів членів ГРН та Групи зовнішніх експертів див. [вебдодаток 1.](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352507%5C9789240046788-eng.pdf%26quot) [↑](#footnote-ref-1)
2. Впровадження діагностики туберкульозу: основа політики. / Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2015 ([https://apps.who.int/iris/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5C%26quot)handle/10665/162712, станом на 11.03.2022). [↑](#footnote-ref-2)
3. 3 Звіт про нараду експертів ВООЗ щодо визначення туберкульозу з розширеною медикаментозною резистентністю, 27–29 жовтня 2020 року / Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/meeting-report-of-the-who-expert-consultationon-the-definition-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis>, станом на 11.03.2022).

4 До фторхінолонів належать левофлоксацин і моксифлоксацин, які наразі рекомендуються ВООЗ для включення в коротші та триваліші схеми. [↑](#footnote-ref-3)
4. 5 До препаратів групи А зараз належать левофлоксацин або моксифлоксацин, бедаквілін і лінезолід; отже, Риф ТБ — це МР/Риф ТБ, резистентний до фторхінолонів і або до бедаквіліну, чи до лінезоліду (або обидвох). Препарати групи А можуть бути змінені в майбутньому. Тому тут доречна термінологія «Група А», яка в майбутньому буде застосовуватися до будь-яких лікарських засобів Групи А. [↑](#footnote-ref-4)
5. 6 Після консультації експертів ВООЗ, проведеної у вересні 2021 року, у дітей туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів тепер класифікується як туберкульоз легень. [↑](#footnote-ref-5)
6. GRADE — це прозора структура для розробки та представлення резюме фактичних даних. Вона забезпечує систематичний підхід до розробки рекомендацій щодо клінічної практики та практики громадського здоров'я. Гуятт Г., Охман А. Д., Віст Г. Е. та ін., GRADE: консенсус, що формується, стосовно оцінювання якості доказів і сили рекомендацій. / Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924. [↑](#footnote-ref-6)
7. Посібник з операційних досліджень у програмах, що підтримуються Глобальним фондом.. Женева: Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією; 2007 рік. ([https://www.who.int/hiv/pub/operational/or\_guide\_gf.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.who.int%5Chiv%5Cpub%5Coperational%5Cor_guide_gf.pdf%26quot), станом на 11.03.2022). [↑](#footnote-ref-7)
8. Розширення можливостей для проведення операційних дослідження у галузі репродуктивного здоров'я: стислий звіт про консультативну нараду. / Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting. Женева: Всесвітня Організація охорони здоров'я; 2003 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67936/WHO_RHR_02.18.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, станом на 11.03.2022)

10 Після консультації експертів ВООЗ, проведеної у вересні 2021 року, туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів тепер класифікується як туберкульоз легень у дітей. [↑](#footnote-ref-8)
9. 14 Ця рекомендація застосовується та доповнює рекомендації ВООЗ 2020 року щодо коротших і триваліших схем, що містять бедаквілін: У відповідних пацієнтів з підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МР/Риф ТБ), які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, що використовуються в цій схемі, довше ніж один місяць й у котрих була виключена резистентність до фторхінолонів *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*; бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старших *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)*; бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МР ТБ для пацієнтів віком 6–17 років; (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)* *(9).*

15 Ця рекомендація доповнює рекомендацію ВООЗ 2020 року щодо триваліших схем лікування, які містять деламанід: Деламанід може бути включений у лікування хворих на МР/Риф-ТБ віком 3 років і старших у складі триваліших схем лікування *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту) (9)*. [↑](#footnote-ref-9)
10. 16 З Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з туберкульозом можна зв'язатися за електронною адресою gtbprogramme@who.int. [↑](#footnote-ref-10)
11. Публічний заклик ВООЗ надати дані щодо ведення ТБ в дітей і підлітків. / WHO public call for data on the management of TB in children and 17 Публічний заклик ВООЗ надати дані щодо ведення ТБ в дітей і підлітків. / WHO public call for data on the management of TB in children and adolescents. 24 липня 2020 року. ВООЗ [вебсайт] ([https://www.who.int/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.who.int%5Cnews-room%5Carticles-detail%5Cwho-public-call-for-data-on-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents%26quot) [news-room/articles-detail/who-public-call-for-data-on-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.who.int%5Cnews-room%5Carticles-detail%5Cwho-public-call-for-data-on-the-management-of-tb-in-children-and-adolescents%26quot), станом на 20.01.2022). [↑](#footnote-ref-11)
12. 18 Робоча група з ТБ в дітей і підлітків / Child and Adolescent TB Working Group ([https://www.stoptb.org/wg/dots\_expansion/childhoodtb/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.stoptb.org%5Cwg%5Cdots_expansion%5Cchildhoodtb%5C%26quot)станом на 20.01.2022). [↑](#footnote-ref-12)
13. 19 Платформа ВООЗ для обміну знаннями про ТБ / WHO TB Knowledge Sharing Platform([https://extranet.who.int/tbknowledge](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cextranet.who.int%5Ctbknowledge%26quot)) [↑](#footnote-ref-13)
14. 2020 ФНП — фактор некрозу пухлини [↑](#footnote-ref-14)
15. 21 У дітей віком 2 роки та старше.

22У дітей віком 13 роки та старше. [↑](#footnote-ref-15)
16. 23 Алгоритми ухвалення рішення про лікування визначаються як: Блок-схема, в якій бали, засновані на фактичних даних, розподіляються за мікробіологічними, клінічними та рентгенологічними ознаками, що дозволяє клініцистам ухвалювати рішення про початок лікування ТБ в дітей. [↑](#footnote-ref-16)
17. 24 Визначення та система звітування щодо туберкульозу – редакція 2013 року (оновлено у грудні 2014 року та січні 2020 року) / Definitions and reporting framework for tuberculosis - 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Женева: Всесвітня організація здоров'я; 2013. [↑](#footnote-ref-17)
18. 25 Операційний довідник ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей та підлітків ([https://apps.who.](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352523%5C9789240046832-eng.pdf%26quot) [int/iris/bitstream/handle/10665/352523/9789240046832-eng.pdf](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Capps.who.int%5Ciris%5Cbitstream%5Chandle%5C10665%5C352523%5C9789240046832-eng.pdf%26quot)). [↑](#footnote-ref-18)
19. 26 Визначається як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі заклади, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить ≥1% або серед хворих на ТБ ≥5% у *Настанові ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних програм з боротьби з туберкульозом (друге видання)* (8). [↑](#footnote-ref-19)
20. 27 ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду; НПБТ мають встановити визначення для своїх країн. [↑](#footnote-ref-20)
21. 28 У випробуванні SHINE у дітей, для яких були отримані результати тесту Xpert MTB/RIF, були дуже низькі або низькі напівкількісні результати або негативний результат. Тест Xpert Ultra не використовувався в випробуванні SHINE. [↑](#footnote-ref-21)
22. 29 У випробування SHINE прихильність до лікування визначалася як частка дітей, які отримали належний обсяг лікування (як визначено у плані статистичного аналізу як для інтервенційної, так і для контрольної схем; як правило, використовувалося порогове значення 80% призначених доз, у межах певних часових меж початку кожного етапу лікування (тобто інтенсивна фаза в порівнянні з підтримувальною фазою). [↑](#footnote-ref-22)
23. 30 Цей рівень резистентності був визначений як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі установи, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить 1% або серед хворих на ТБ 5% у *Настанову ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання)* 2014 року (8). [↑](#footnote-ref-23)
24. 31 ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду; натомість НПБТ мають встановлювати визначення для своїх країн. [↑](#footnote-ref-24)
25. 32 Фармакокінетичне дослідження для оцінювання антимікобактеріальної активності TMC207 в комбінації з фоновою схемою (ФС) препаратів проти мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) для лікування дітей/підлітків з МР-ТБ легень ([https://clinicaltrials.gov/ct2/](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cclinicaltrials.gov%5Cct2%5C%26quot) show/NCT02354014, станом на 21.01.2022). [↑](#footnote-ref-25)
26. 33 P1108. Відкрите одногрупове дослідження фази I/II для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносності бедаквіліну (BDQ) у комбінації з оптимізованою індивідуальною терапією мультирезистентного туберкульозу (МР-ТБ) у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих дітей і підлітків з МР-ТБ ([https://www.impaactnetwork.org/studies/p1108](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cwww.impaactnetwork.org%5Cstudies%5Cp1108%26quot), станом на 21.01.2021). [↑](#footnote-ref-26)
27. 34 Дослідження фармакокінетики та безпеки для визначення відповідної дози для дітей із мультирезистентним туберкульозом ([https://](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cclinicaltrials.gov%5Cct2%5Cshow%5CNCT01856634%26quot) [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cclinicaltrials.gov%5Cct2%5Cshow%5CNCT01856634%26quot), станом на 21.01.2022). [↑](#footnote-ref-27)
28. 35 Шестимісячне дослідження безпеки, ефективності та фармакокінетики (ФК) деламаніду в дітей із мультирезистентним туберкульозом (МР-ТБ) ([https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923](file:///C%3A%5CUsers%5CPHC001%5CDownloads%5Cquot%3Bhttps%3A%5Cclinicaltrials.gov%5Cct2%5Cshow%5CNCT01859923%26quot), станом на 21.01.2022). [↑](#footnote-ref-28)
29. 36 Ця рекомендація застосовується до підлітків віком від 15 років. [↑](#footnote-ref-29)
30. 37 Іміпенем-циластатин та меропенем вводять з клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенемциластатину або меропенему. [↑](#footnote-ref-30)
31. 38 Заходи щодо забезпечення прихильності до лікування охоплюють соціальну підтримку, таку як навчання та консультування пацієнтів, матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансове заохочення та оплату транспорту); психологічну підтримку; засоби відстеження, такі як відвідування вдома або цифрова комунікація з питань здоров'я (наприклад, SMS, телефонний дзвінок); контроль прийому лікарських засобів; і навчання персоналу. Втручання потрібно обирати на підставі оцінювання індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів медичного закладу та умов для його впровадження. [↑](#footnote-ref-31)
32. 39 Відповідні варіанти проведення лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, такі як лікування з відеопідтримкою та регулярна надомна підтримка під час лікування. [↑](#footnote-ref-32)
33. 40 Індикатори передбачають спілкування з пацієнтом, у тому числі через SMS, телефонні (голосові) дзвінки або відвідування вдома. [↑](#footnote-ref-33)
34. 41 Цифровий контролер прийому лікарських засобів – це пристрій, який здатен вимірювати час між відкриваннями коробки з таблетками. Контролер прийому лікарських засобів може мати звукові нагадування або надсилати SMS, щоб нагадати пацієнтові про прийом ліків, а також записувати, коли коробка з таблетками відкривається. [↑](#footnote-ref-34)
35. 42 Матеріальна підтримка може бути продовольчою або фінансовою, такою як харчування, продовольчі набори, харчові добавки, талони на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові пільги або фінансові бонуси. Ця підтримка спрямована на покриття непрямих витрат пацієнтів або осіб, що їх супроводжують, для доступу до медичних послуг, і, можливо, на пом'якшення наслідків втрати доходу, пов'язаної з хворобою. [↑](#footnote-ref-35)
36. 43 Психологічною підтримкою може бути сеанси консультування чи підтримка групи пацієнтів з ТБ. [↑](#footnote-ref-36)
37. 44 Навчання персоналу може охоплювати навчання прихильності до лікування, діаграми або візуальні нагадування, освітні інструменти та настільні засоби для ухвалення рішень і нагадування. [↑](#footnote-ref-37)
38. 45 Добавка піридоксину рекомендується разом з лікуванням ізоніазидом для всіх вагітних жінок (або тих, хто годує груддю), а також для людей із такими захворюваннями, як ВІЛ-інфекція, алкогольна залежність, неповноцінне харчування, цукровий діабет, хронічні захворювання печінки або ниркова недостатність. Добавка піридоксину разом із лікуванням ізоніазидом не аналізувалися для настанови щодо нутритивної терапії та підтримки 2013 року. [↑](#footnote-ref-38)