



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ

Экспертное мнение



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ

Экспертное мнение

АННОТАЦИЯ

Существует потребность в разработке основанного на фактических данных руководства по ведению детей и подростков, инфицированных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) или имеющих активную форму данного заболевания. Данная публикация призвана служить ориентиром для государств-членов Европейского региона ВОЗ с целью максимально эффективного решения проблемы МЛУ-ТБ у детей и подростков. Все меры должны быть интегрированы в соответствующие национальные программы по борьбе с ТБ и работу других служб здравоохранения, осуществляющих ведение детей с МЛУ-ТБ или находящихся в группе риска, для достижения целей Стратегии по ликвидации ТБ, а также соответствующих целевых ориентиров, предусмотренных Планом действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. Настоящая публикация призвана ознакомить читателей с последними научными данными, а также с региональными клиническими рекомендациями и мерами здравоохранения по диагностике, профилактике и лечению МЛУ-ТБ у детей и подростков. В документе представлен обзор эпидемиологической ситуации в Регионе и практических аспектов ведения детского МЛУ-ТБ. Кроме того, в документе описываются доступные для руководителей национальных программ по борьбе с ТБ или врачей ресурсы для получения экспертной консультации по сложным случаям.

ISBN: 978 92 890 5496 6

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:
Publications
WHO Regional Office for Europe
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на сайте Регионального бюро (<http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian>).

© Всемирная организация здравоохранения 2020 г.

Некоторые права защищены. Настоящая публикация распространяется на условиях лицензии Creative Commons 3.0 IGO «С указанием авторства – Некоммерческая – Распространение на тех же условиях» (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Лицензией допускается копирование, распространение и адаптация публикации в некоммерческих целях с указанием библиографической ссылки согласно нижеприведенному образцу. Никакое использование публикации не означает одобрения ВОЗ какой-либо организации, товара или услуги. Использование логотипа ВОЗ не допускается. Распространение адаптированных вариантов публикации допускается на условиях указанной или эквивалентной лицензии Creative Commons. При переводе публикации на другие языки приводится библиографическая ссылка согласно нижеприведенному образцу и следующая оговорка: «Настоящий перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за его содержание и точность. Аутентичным подлинным текстом является оригинальное издание на английском языке».

Урегулирование споров, связанных с условиями лицензии, производится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Образец библиографической ссылки: Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. [Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region. Expert opinion] Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке: <http://apps.who.int/iris/>.

Приобретение, авторские права и лицензирование. По вопросам приобретения публикаций ВОЗ см. <http://apps.who.int/bookorders>. По вопросам оформления заявок на коммерческое использование и направления запросов, касающихся права пользования и лицензирования, см. <http://www.who.int/about/licensing/>.

Материалы третьих сторон. Пользователь, желающий использовать в своих целях содержащиеся в настоящей публикации материалы, принадлежащие третьим сторонам, например таблицы, рисунки или изображения, должен установить, требуется ли для этого разрешение обладателя авторского права, и при необходимости получить такое разрешение. Ответственность за нарушение прав на содержащиеся в публикации материалы третьих сторон несет пользователь.

Оговорки общего характера. Используемые в настоящей публикации обозначения и приводимые в ней материалы не означают выражения мнения ВОЗ относительно правового статуса любой страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации границ. Штрихпунктирные линии на картах обозначают приблизительные границы, которые могут быть не полностью согласованы.

Упоминание определенных компаний или продукции определенных производителей не означает, что они одобрены или рекомендованы ВОЗ в отличие от аналогичных компаний или продукции, не названных в тексте. Названия патентованных изделий, исключая ошибки и пропуски в тексте, выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ приняты все разумные меры для проверки точности информации, содержащейся в настоящей публикации. Однако данные материалы публикуются без каких-либо прямых или косвенных гарантий. Ответственность за интерпретацию и использование материалов несет пользователь. ВОЗ не несет никакой ответственности за ущерб, связанный с использованием материалов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Аннотация	ii
Выражение благодарности	iv
Сокращения	v
Резюме	vi
1. Предпосылки	1
3. Ресурсы	5
4. Практические аспекты МЛУ-ТБ у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ	6
5. Эпидемиология МЛУ-ТБ у детей и подростков	8
5.1 Зарегистрированная заболеваемость детей ТБ и МЛУ-ТБ	8
5.2 Результаты лечения	9
6. Основные руководящие документы, определяющие ответные меры в отношении детского и подросткового МЛУ-ТБ на уровне Региона	11
7. Особенности диагностики и лечения МЛУ-ТБ у детей и подростков	13
8. Диагностика и лечение туберкулезной инфекции, вызванной штаммом с множественной лекарственной устойчивостью, у детей и подростков	15
8.1 Обследование детей и подростков, находившихся в контакте с источником МЛУ-ТБ	15
8.2 Отслеживание и ведение контактов	16
8.3 Ведение детей и подростков, находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ – лечение инфекции	16
9. Диагностика и лечение МЛУ-ТБ у детей и подростков	18
9.1 Постановка диагноза МЛУ-ТБ	18
9.2 Сбор образцов диагностического материала	18
9.3 Роль молекулярных тестов в диагностике лекарственной устойчивости	19
9.4 Роль ДНК-секвенирования в диагностике МЛУ-ТБ у детей и подростков	20
9.5 Лечение МЛУ-ТБ	22
10. Интеграция профилактики и лечения ТБ в работу первичного звена здравоохранения	25
11. Вакцинация	27
12. Заключение и стратегическое видение	29
13. Библиография	30

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Документ «Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение» был подготовлен основной группой соавторов в составе: Matthias I Gröschel, Satria A Prabowo, James A Seddon, Steve Graham, Giovanni B Migliori, Sergii Filippovych, Annemieke Brands, Sabine E Verkuijl, Malgosia Grzemska, Askar Yedilbayev, Martin van den Boom и Masoud Dara. Координацию работы группы осуществляли Matthias I Gröschel и Martin Van Den Boom.

Основная группа соавторов хотела бы поблагодарить Jay Achar, Olga Billog, Matthias Bogyi, Folke Brinkmann, Anete Cook, Avika Dixit, Jennifer Furin, Lindsay McKenna, Francoise Mouchet, Iveta Ozere, Nargiza Parpieva, Alena Skrahina, Maja Stosic и Anna Turkova за внимательный и скрупулезный анализ публикации.

Содержащиеся в настоящем докладе выводы и заключения принадлежат авторам. Ответственность за все имеющиеся ошибки несет основная группа соавторов.

СОКРАЩЕНИЯ

АРТ	антиретровирусная терапия
БЦЖ	Бацилла Кальмета-Геррена
ЛУ-ТБ	туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя
ЕЦКЗ	Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний
ЛТБИ	латентная ТБ-инфекция
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
ПГС	полногеномное секвенирование
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СНП	секвенирование нового поколения
ТБ	туберкулез
ТКП	туберкулиновая кожная проба
ТЛЧ	тестирование лекарственной чувствительности
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
IGRA	анализ высвобождения гамма-интерферона

РЕЗЮМЕ

Исторически так сложилось, что дети и подростки не являлись приоритетной группой для национальных программ профилактики и лечения туберкулеза (ТБ) стран Европейского региона ВОЗ. В связи с низкой заболеваемостью в Регионе и неспецифическими клиническими симптомами ТБ-инфекции и активной формы заболевания у детей, больные ТБ или подверженные риску его развития дети, как правило, не попадают в поле зрения систем здравоохранения через классические программы по борьбе с ТБ. Считалось, что дети и подростки играют незначительную роль в передаче ТБ, в результате чего усилия по профилактике ТБ и оказанию противотуберкулезной помощи были сосредоточены на взрослом населении. Однако эпидемия ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в значительной степени затрагивает детей и подростков, поскольку на Регион приходится 25% глобального бремени МЛУ-ТБ. В 2016 г. расчетное число детей, больных МЛУТБ, в Регионе составило 2120 человек или 16% от общего числа случаев данного заболевания, и, по оценкам, 14,1% детей с латентной ТБ-инфекцией являлись носителями штаммов микобактерий с МЛУ. Требуется разработка основанного на фактических данных руководства по ведению детей и подростков, инфицированных или больных МЛУ-ТБ.

Данная публикация призвана служить ориентиром для государств-членов Европейского региона ВОЗ в их работе по борьбе с МЛУ-ТБ у детей и подростков на самом высоком уровне и с максимальной эффективностью. Документ призван информировать читателей о последних научных данных, а также предоставить как региональные клинические рекомендации по МЛУ-ТБ у детей и подростков, так и рекомендации в области общественного здравоохранения. В документе содержится информация о доступных ресурсах для руководителей национальных программ по борьбе с ТБ и врачей с целью

содействия обращению всех специалистов, занимающихся профилактикой и лечением ТБ, за экспертной помощью в ведении сложных случаев к своим коллегам в Регионе. В публикации также обсуждаются практические аспекты МЛУ-ТБ у детей и подростков в Регионе. В большинстве стран Региона отмечается низкая заболеваемость ТБ у детей на фоне высокого бремени случаев МЛУ-ТБ. Медицинские работники, занимающиеся вопросами охраны здоровья детей, должны быть осведомлены о ТБ и характерной для него клинической картине. В документе описывается эпидемиологическая ситуация по МЛУТБ у детей и подростков в Регионе, и подчеркивается, что точное ведение учета и отчетности о регистрации случаев ТБ в этой возрастной группе являются залогом успешной борьбы с этим заболеванием. В документе представлен обзор основных руководящих документов, опубликованных в настоящее время ВОЗ, с особым акцентом на то, как они соотносятся с ответными мерами в отношении детского и подросткового туберкулеза на региональном уровне; приводятся последние основанные на фактических данных рекомендации ВОЗ по диагностике и лечению МЛУ-ТБ, а также резюме позиции ВОЗ в отношении вакцинации против ТБ.

В некоторых государствах-членах Региона по-прежнему сохраняется необходимость в разработке национальных руководящих документов по профилактике, диагностике и лечению ТБ у детей и подростков. Для достижения целей Стратегии по ликвидации ТБ, а также соответствующих целевых ориентиров, предусмотренных Планом действий по борьбе с ТБ для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг., все меры должны быть интегрированы в соответствующие национальные программы государств-членов по борьбе с ТБ и работу других служб здравоохранения, занимающихся лечением детей, больных МЛУ-ТБ или находящихся в группе риска.

1. ПРЕДПОСЫЛКИ

По расчетам, ежегодно в мире 1 миллион детей (в возрасте до 15 лет) заболевает туберкулезом (ТБ), при этом ежегодно от него умирают 233 000 детей (1,2). Еще полмиллиона расчетных случаев ТБ возникает ежегодно у детей старшего подросткового возраста (15–20 лет) (2). Проблема возникновения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ), представляющего серьезную проблему для профилактики и лечения ТБ на глобальном уровне, также затрагивает детей и подростков. По расчетам, во всем мире в 2010 г. 32 000 детей (в возрасте до 15 лет) имели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) (заболевание, вызванное штаммами *M. Tuberculosis*, устойчивыми к изониазиду и рифампицину) (3). Подавляющее большинство случаев МЛУ-ТБ (более 95%) у детей не диагностируется (4). Часто считается, что показатели МЛУ-ТБ у детей и подростков отражают общие показатели МЛУ-ТБ в сообществе, однако величина истинного бремени проблемы остается неизвестной. Сложность бактериологического подтверждения диагноза (в том числе лекарственной устойчивости) у детей младшего возраста (до 5 лет) обуславливает то, что в этой возрастной группе, как правило, ставится клинический диагноз с учетом спектра лекарственной устойчивости источника инфекции. Получение бактериологического подтверждения у больных ТБ подростков (10–20 лет) менее затруднено, при этом в этой группе существуют сложности, связанные с получением доступа к диагностике и медицинской помощи. Лекарственная устойчивость у детей в основном является результатом не предшествующего лечения, а первичной инфекции, например, передачей резистентного штамма при домашнем контакте с больным взрослым (5,6).

В последние годы отмечается рост внимания к проблеме ТБ у детей и подростков как в рамках глобальных программ в области общественного здравоохранения, так и профилактики и лечения ТБ (7). Исторически так сложилось, что данные возрастные группы не являлись приоритетными для национальных программ профилактики и лечения ТБ, уделявших основное внимание выявлению и лечению наиболее опасных с эпидемической точки зрения случаев (8,9). Тем не менее, эпидемия МЛУ-ТБ в странах Европейского региона ВОЗ в существенной степени затрагивает детей и подростков, поскольку на Регион приходится 25% глобального бремени МЛУ-ТБ (1). Из 53 государств-членов Европейского региона 9 входят в число 30

стран мира с высоким бременем МЛУ-ТБ. Все эти девять стран географически расположены в восточной части Региона (10). Проведенное в 2010 г. в Минске (Беларусь) репрезентативное исследование показало настораживающе высокий уровень лекарственной устойчивости: почти 50% случаев ТБ классифицировались как МЛУ-ТБ (11).

ЛУ-ТБ в Регионе трудно поддается лечению, и показатель успешного лечения людей с диагнозом МЛУ-ТБ остается низким – менее чем 50%. Это совпадает с низкими показателями успешного лечения МЛУ-ТБ, регистрируемыми во всем мире (1). Однако зафиксированные отдельные примеры гораздо более высоких показателей успешного лечения МЛУ-ТБ у детей и подростков доказывают возможность достижения более высоких показателей (вплоть до 90%) при соблюдении ряда условий (12,13).

Мандат Европейского регионального бюро ВОЗ в отношении деятельности по борьбе с ТБ изложен в Сводном плане действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. (14) и последующем Плана действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. (15). В последнем говорится, что наряду с осуществлением мероприятий в рамках областей вмешательства государства-члены должны постоянно обновлять свои руководящие принципы по ТБ у детей, обеспечивать всеобщий доступ к лечению и бесперебойное снабжение лекарственными средствами, а также поддерживать общенациональные поставки и использование комбинированных препаратов первого ряда с фиксированными дозировками для детей (15). Дальнейшие цели Регионального бюро изложены в Дорожной карте по реализации Плана действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 г. (10).

Одной из ключевых составляющих профилактики и лечения ТБ, согласно рекомендациям ВОЗ, является отслеживание контактов. Эта мера позволяет выявить как случаи ТБ, так и лиц с ТБ-инфекцией, подверженных риску развития активной формы заболевания в будущем. Лечение лиц, больных ТБ, предотвращает дальнейшую передачу инфекции, а лечение лиц, инфицированных ТБ, – развитие заболевания в будущем (16). Одним из

упомянутых в Дорожной карте на 2016–2020 гг. показателей и соответствующих целевых ориентиров, установленных Глобальным планом партнерства «Остановить ТБ» по ликвидации ТБ на 2016–2020 гг. (17), является 90%-ный охват лечением ТБ-инфекции детей в возрасте до 5 лет, рассчитываемый как частное числа детей в возрасте до 5 лет, находившихся в домашнем контакте с больным ТБ и начавших лечение ТБ-инфекции, и общего числа всех контактных детей в возрасте до 5 лет, отвечающих критериям назначения лечения ТБ-инфекции (10). Целевой показатель 90% был достигнут только в Азербайджане, при этом, по информации из 12 стран, представивших соответствующие данные в ВОЗ, среднее по Региону значение данного показателя составило 75,3% (18).

В своем специальном докладе 2010 г. *Progressing towards TB elimination* [Прогресс на пути к элиминации ТБ] Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний (ЕЦКЗ) предложил использовать в качестве индикатора прогресса динамику соотношения показателей регистрации случаев заболевания у детей к показателям регистрации случаев заболевания у взрослых, поскольку показатель регистрации случаев ТБ у детей, особенно младенцев, является косвенной мерой передачи инфекции в сообществе (19). Это подчеркивает важность отслеживания контактов и лечения ТБ-инфекции у детей, поскольку в данной возрастной

группе отмечается более высокий показатель прогрессирования первичной ТБ-инфекции в активную форму заболевания. Таким образом, снижение уровня передачи инфекции должно отражаться в снижении соотношения показателя регистрации случаев у детей к показателю регистрации случаев у взрослых, что может служить показателем эффективности раннего выявления ТБ и лечения ТБ-инфекции. Однако это также зависит от эффективности мероприятий по выявлению ТБ у детей, характеризующейся динамикой изменения процента пропущенных детей (т. е. не выявленных и/или не зарегистрированных случаев ТБ у детей), и поэтому не подходит для оценки качества работы программ по борьбе с ТБ. Необходимость увеличения инвестиций в мероприятия по отслеживанию контактов также подчеркивается в политической декларации Совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по ТБ, состоявшегося 26 сентября 2018 г., в которой содержится призыв к систематическому скринингу соответствующих групп риска как на активный ТБ, так и на латентную ТБ-инфекцию (20).

Для сбора и представления самых последних фактических данных по МЛУ-ТБ у детей, необходимых для принятия обоснованных решений, Европейское региональное бюро ВОЗ разработало настоящий руководящий документ по МЛУ-ТБ у детей и подростков в Регионе.

2. МЕТОДЫ, КОНЦЕПЦИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Данная публикация является результатом обширного, несистематического поиска литературы с помощью PubMed и Embase, проведенного в январе 2019 г. с использованием ключевых слов: «туберкулез (ТБ)», «туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)» «профилактика», «дети» и «подростки». Страновые показатели регистрации были взяты из совместных докладов Европейского регионального бюро ВОЗ/Европейского центра по контролю заболеваний (ЕЦКЗ) или данных стандартной отчетности. Были изучены такие источники, как серая литература, политические документы и руководящие принципы ВОЗ, имеющие отношение к вопросам детского здоровья и ТБ в Регионе. Дополнительные источники были определены экспертами в этой области. Все используемые в документе концепции и определения взяты из следующих документов ВОЗ: *Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries [Рамочная программа ВОЗ по ликвидации туберкулеза в странах с низким уровнем заболеваемости]* (16), *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Руководство для национальных программ по борьбе с туберкулезом по ведению туберкулеза у детей]* (21) и *Определения и система подотчетности по туберкулезу* (22). Первый проект документа был подготовлен Региональным бюро и основной группой соавторов.

В данной публикации «страны с низким уровнем заболеваемости» определяются как страны, в которых показатель регистрации случаев ТБ составляет менее 100 случаев всех форм ТБ на 1 миллион населения в год (23). «Пре-элиминация» определяется как менее 10 зарегистрированных случаев всех форм ТБ на миллион населения в год (24). «Элиминация» – менее одного зарегистрированного случая ТБ на миллион человек в год. Термины в отношении лечения, используемые нами в данной публикации, соответствуют *Consensus statement on research definitions for MDR-TB in children [Заявление с изложением общей позиции по определениям, используемым в исследованиях МЛУ-ТБ у детей]* (25). Термины, используемые для обозначения лечения больных ТБ, включают: «радикальное лечение», «лечение заболевания», «противотуберкулезное лечение» и «лечение ТБ». Во избежание неопределенности мы предлагаем использовать термин «лечение ТБ». В существующей литературе также отсутствует последовательность в отношении терминологии, используе-

мой для описания других форм химиотерапии. «Доконтактная профилактика» обозначает лечение, проводимое ребенку при отсутствии данных о контакте с источником ТБ-инфекции. «Постконтактная профилактика (включая профилактику в «период «окна»)» относится к лечению, проводимому ребенку после зафиксированного контакта с источником ТБ-инфекции. «Лечение латентной туберкулезной инфекции» относится к назначению лекарственных препаратов после получения положительного результата иммунологического теста, указывающего на наличие перенесенной или текущей инфекции, вызванной *M. tuberculosis*. «Профилактика после завершения лечения» обозначает лечение, проводимое ребенку после завершения курса лечения ТБ. В целях обеспечения последовательности мы предлагаем использовать обобщающий термин «профилактическая противотуберкулезная терапия» или «лечение инфекции» для учета всех возможных обстоятельств.

Подросток относится к любому человеку в возрасте 10–19 лет (21).

Ребенок, если не указано иное, относится к возрастной группе младше 15 лет.

Младенец – ребенок в возрасте до года.

Лицо, находившееся в близком контакте, – человек, не проживающий в бытовом очаге ТБ-инфекции, но находящийся в одном замкнутом пространстве с индексным пациентом продолжительный период в дневное время.

Профилактическая терапия или **лечение инфекции** относится к лечению, проводимому для предотвращения заболевания. Существует ряд групп риска, подлежащих профилактической терапии, в том числе дети и подростки, находящиеся в контакте с источником ТБ-инфекции, но не имеющие активного ТБ.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТБИ) относится к измеряемому иммунному ответу на антигены ТБ в цельной крови или положительному результату туберкулиновой кожной пробы (ТКП) без признаков активного клинического заболевания. ЛТБИ можно лечить с помощью профилактической терапии.

Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) означает тестирование клинических изолятов *M. tuberculosis in vitro* для выявления фенотипической (с использованием бульонных методов) или молекулярной (с использованием гибридизации с типоспецифическими зондами, методов на основе ПЦР или СНП) устойчивости к противомикробному препарату.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – метод, широко используемый в диагностических лабораториях для амплификации специфических фрагментов ДНК.

Xpert MTB/RIF – тест на основе картриджей, который может использоваться практически по месту оказания помощи, быстро предоставляющий информацию о наличии в образце *M. tuberculosis* и устойчивости к рифампицину с помощью ПЦР.

Секвенирование нового поколения (СНП), также известное как секвенирование с высокой производительностью или массовое параллельное секвенирование, представляет собой процесс определения последовательности нуклеиновых кислот ДНК.

Тяжелое заболевание у детей или подростков определяется наличием полостей или двустороннего процесса на рентгенограмме органов грудной клетки или внелегочных форм заболевания, отличных от лимфаденопатии. У детей младше 10 лет при определении тяжести заболевания также может учитываться наличие прогрессирующей недостаточности питания или продвинутой стадии иммуносупрессии, или положительных результатов бактериологических исследований на ТБ.

Иммуносупрессия относится к снижению эффективности иммунной системы вследствие ряда при-

чин (например, приема препаратов, подавляющих иммунитет, наличия сочетанной ВИЧ-инфекции, злокачественного новообразования и т.д.).

ТБ с устойчивостью к рифампицину – заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, обладающими лекарственной устойчивостью к рифампицину по результатам фенотипических или генотипических ТЛЧ.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) относится к заболеваниям, вызванным штаммами, обладающими фенотипической или генотипической устойчивостью как изониазиду, так и к рифампицину. Для некоторых препаратов связь между генетическими мутациями и фенотипической устойчивостью хорошо изучена. Золотым стандартом, однако, по-прежнему является фенотипическое тестирование лекарственной чувствительности.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью ТБ (ШЛУ-ТБ) относится к изолятам МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к любому из фторхинолонов и как минимум к одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (амикацину, капреомицину или канамицину) (26).

Источник инфекции – человек, который, вероятно, инфицировал ребенка; **индексный случай** заболевания относится к первому случаю, выявленному службами здравоохранения в домохозяйстве или в контексте расследования вспышки заболевания (27).

В Европейском регионе ВОЗ на долю **18 стран высокого приоритета** в отношении борьбы с ТБ: Азербайджана, Армении, Беларуси, Болгарии, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Латвии, Литвы, Республики Молдова, Румынии, Российской Федерации, Таджикистана, Турции, Туркменистана, Узбекистана, Украины и Эстонии приходится 85% бремени ТБ и 99% бремени МЛУ-ТБ.

3. РЕСУРСЫ

Новые практические рекомендации, разработанные глобальным партнерством исследователей, специалистов по оказанию помощи и активистами в области детского МЛУ-ТБ, предоставляют полезную клиническую информацию по ведению М/ШЛУ-ТБ у детей и подростков (28). Практическое руководство проекта *Sentinel* по детскому ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя содержит важные советы и рекомендации по ведению детей и подростков. Настоящее руководство было пересмотрено Глобальной программой ВОЗ по борьбе с ТБ в соответствии с обновленными руководящими принципами ВОЗ. В нем четко обозначены те вопросы, по которым практическое руководство выходит за рамки основанных на имеющихся фактических данных действующих рекомендаций ВОЗ. Данное практическое руководство охватывает вопросы диагностики МЛУ-ТБ и составления режимов химиотерапии МЛУ-ТБ, сроки мониторинга эффективности лечения, способы купирования неблагоприятных явлений, ведение сочетанных патологий, таких как ВИЧ-инфекция, поддержку приверженности лечению, помощь в мониторинге питания и ведение детей, находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ. Европейское региональное бюро ВОЗ рекомендует использовать данное руководство для практического ведения случаев МЛУ-ТБ у детей и подростков. Проект *Sentinel* также готов предоставить поддержку и консультации по электронной почте (tbsentinelproject@gmail.com).

Другими источниками для получения консультаций экспертов являются: Международная сеть педиатров, занимающихся проблемой туберкулеза ([ptbnet](http://ptbnet.org)), и ТБ-консилиум. ТБ-консилиум – это сеть специалистов, объединенных целью (i) улучшения качества клинического ведения сложных случаев ТБ у детей (например, больных МЛУ- и ШЛУ-ТБ), (ii) повышения вероятности благоприятных исходов и (iii) снижения риска нарастания лекарственной устойчивости (29). ТБ-консилиум объединяет экспертов в разных областях (например, клинической практики, хирургии, общественного здравоохранения, микробиологии и т.д.) и позволяет быстро получить клиническую консультацию. Любой медицинский работник, нуждающийся в помощи в ведении сложного случая, может обратиться за консультацией в Глобальный ТБ-консилиум по электронной почте (tbconsilium@gmail.com). После заполнения анонимных форм данных о пациенте врач в течение 48 часов получит рекомендации от двух международных экспертов в области ТБ, обобщенные клиническим координатором.

Ptbnet – это европейская сеть педиатров-экспертов в области ТБ, предоставляющая консультации по сложным клиническим случаям МЛУ-ТБ у детей. С участниками сети можно связаться по электронной почте (ptbnet@googlegroups.com).

4. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОЗ

С 2008 г. мероприятия по профилактике, лечению и эпидемиологическому надзору за ТБ в Европейском регионе совместно координируются ЕЦКЗ и Европейским региональным бюро ВОЗ и охватывают 53 страны Региона. На Регион приходится около 3% глобального бремени ТБ (1), которое неравномерно распределено между государствами-членами. Большая часть этого бремени (около 85%) приходится на 18 стран высокого приоритета: Азербайджан, Армению, Беларусь, Болгарию, Грузию, Казахстан, Кыргызстан, Латвию, Литву, Республику Молдова, Российскую Федерацию, Румынию, Таджикистан, Туркменистан, Турцию, Узбекистан, Украину и Эстонию.

В последние годы заболеваемость снижается на 4,4% в год. В 2007 г. в Регионе насчитывалось 410 000 случаев ТБ по сравнению с 290 000 случаев в 2016 г. Несмотря на самые быстрые темпы снижения среди всех регионов ВОЗ, для достижения целевых показателей, предусмотренных Дорожной картой по реализации Плана действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг., необходимо дальнейшее ускорение сокращения числа случаев ТБ в Регионе (10). По оценкам, каждый пятый случай МЛУ-ТБ во всем мире возникает в Европейском регионе, что свидетельствует о высоком бремени лекарственной устойчивости, с которым сталкиваются государства-члены, 9 из которых входят в число 30 стран с самыми высокими показателями МЛУ-ТБ во всем мире.

По оценкам ВОЗ, в 2016 г. в Регионе больные МЛУ-ТБ составляли 19% от впервые выявленных и 55% ранее леченных больных или больных с рецидивом ТБ (1). Таким образом, в Регионе можно выделить три основные группы стран: (i) страны с низким уровнем заболеваемости, где случаи ТБ регистрируются среди наиболее уязвимых групп населения (например, детей младшего возраста, лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией или другими иммунодефицитными состояниями, или мигрантов из стран с высоким уровнем заболеваемости); (ii) страны с умеренной заболеваемостью и низкими показателями МЛУ-ТБ; и (iii) страны с высокой заболеваемостью лекарственно-чувствительным ТБ и МЛУ-ТБ на фоне снижения показателей ТБ в целом (19).

Все представленные в Целях развития тысячелетия и последующих Целях в области устойчивого развития глобальные цели и задачи, касающиеся профилактики и лечения ТБ, были одобрены государствами-членами Европейского региона ВОЗ. Однако несмотря на все принятые странами обязательства, очевидно, что Региону не удастся добиться ликвидации ТБ к 2050 г. Расчет среднегодовых темпов изменения заболеваемости ТБ для достижения «великих целей сближения», установленных независимой комиссией Lancet «Глобальное здравоохранение 2035: сближение мира в пределах одного поколения», показывает, что нынешних среднегодовых темпов снижения на уровне 4,6 на 100 000 населения недостаточно в странах Евразии и Средиземноморья (30). В знак признания данной проблемы в ходе министерского форума, организованного Европейским региональным бюро ВОЗ в 2007 г., была подготовлена Берлинская декларация для принятия мер по укреплению систем общественного здравоохранения и соответствующих служб по борьбе с ТБ. Поскольку пять стран высокого приоритета являются членами Европейского союза, в последующем ЕЦКЗ разработал рамочную программу действий по борьбе с ТБ.

Восемь стратегических областей Рамочного плана действий по борьбе с туберкулезом в Европейском союзе (31) включают: (i) обязательства по профилактике и лечению ТБ, осведомленность о ТБ и наращивание потенциала систем здравоохранения; (ii) эпидемиологический надзор; (iii) лабораторные службы; (iv) оперативное и качественное лечение ТБ для всех; (v) МЛУ- и ШЛУ-ТБ; (vi) сочетанная инфекция ТБ/ВИЧ; (vii) новые инструменты профилактики и лечения ТБ; и (viii) налаживание партнерства и сотрудничества между странами (19,31).

Недавно были проведены опросные исследования, изучавшие готовность европейских стран по этим восьми стратегическим областям (7,32,33). Согласно результатам одного из опросов национальных программ по борьбе с ТБ, только в половине (55%) стран Европейского союза/Европейской экономической зоны имеются национальные стратегии по борьбе с ТБ (33). Лишь в 25% государств-членов Европейского региона ВОЗ разработаны специальные руководящие принципы в

отношении детского и подросткового ТБ (7). Это свидетельствует о сохраняющейся необходимости предоставления государствам-членам руководящих указаний и поддержки в разработке, осуществлении и оценке национальных руководящих документов по ТБ, особенно в отношении ТБ у детей и подростков.

Вследствие наблюдаемой в большинстве стран Региона низкой заболеваемости ТБ и сложности диагностики детского ТБ, больные ТБ или подверженные риску заболевания дети в Европейском регионе обычно не попадают в поле зрения системы здравоохранения через классические программы по борьбе с ТБ. Учитывая обширную клиническую картину различных форм ТБ у детей, они, как правило, обращаются к семейным врачам, в отделения неотложной помощи или к педиатрам, и диагноз ТБ рассматривается в рамках дифференциальной диагностики. С семьями, в которых дети находятся в контакте с источником ТБ-инфекции, связываются государственные службы здравоохранения

и приглашают в медицинские учреждения для прохождения обследования на ТБ и ТБ-инфекцию. Существование во многих государствах-членах вертикальной структуры систем здравоохранения с узкой специализацией медицинских служб может приводить к постановке ошибочного диагноза и неправильному ведению больных МЛУ-ТБ. Поэтому предлагается введение горизонтального подхода, предусматривающего в конечном счете всеобщий охват услугами здравоохранения, а также межсекторальное сотрудничество (34,35).

Подводя итог, следует отметить, что для достижения целей, предусмотренных принятыми недавно политическими обязательствами в области здравоохранения, некоторым странам Европейского региона по-прежнему необходимо разработать национальные руководящие документы по борьбе с ТБ, в особенности документы, посвященные проблеме детского и подросткового ТБ.

5. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ВОЗ осуществляет сбор данных о лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину в разбивке по возрастным группам с 1994 г. (36). В 1994–1999 гг. случаев МЛУ-ТБ у детей и подростков зарегистрировано не было. В 2000–2011 гг. 35 стран сообщили по меньшей мере об одном случае МЛУ-ТБ среди детей в возрасте до 15 лет. Оценка бремени МЛУ-ТБ у детей и подростков имеет важное значение для выявления существующих пробелов в лечении и понимании масштабов проблемы (37).

Вследствие сложности подтверждения диагноза МЛУ-ТБ у детей раннего возраста расчетные данные о распространенности МЛУ-ТБ в этой возрастной группе основываются на результатах моделирования. Однако хорошо известно, что после инфицирования в результате контакта с источником ТБ-инфекции дети младшего возраста подвержены высокому риску развития заболевания, независимо от того, вызвано ли оно лекарственно-чувствительными или лекарственно-устойчивыми штаммами *M. tuberculosis*. В ходе проведенного в Южной Африке исследования оценивалась распространенность ТБ-инфекции и вызываемого ею заболевания у 125 детей из домашних очагов МЛУ-ТБ, находившихся под наблюдением в течение 30 месяцев. Было установлено, что 78% детей были либо инфицированы, либо заболели (38). Однако не во всех случаях МЛУ-ТБ у детей можно достоверно установить контакт с источником инфекции, что усложняет процесс выявления и лечения заболевания. Вероятность идентификации источника инфекции зависит от ряда факторов и отличается в странах с низким и высоким уровнем эндемичности, где более распространена передача инфекции вне домашнего или семейного очага.

По расчетным данным, опубликованным в журнале *Lancet*, в 2010 г. приблизительно 15% (5000) от общего бремени МЛУ-ТБ в Европейском регионе ВОЗ составляли дети; при этом самая высокая среди регионов ВОЗ заболеваемость МЛУ-ТБ среди детей была выявлена в Регионе Юго-Восточной Азии, где насчитывалось около 10 000 больных детей (см. рис. 1) (3). Систематический поиск литературы, посвященной лекарственной устойчивости к изониазиду у детей, показал, что, по расчетам, в 2010 г. 12,1% детей, больных ТБ, были инфицированы штаммом *M. tuberculosis* с ле-

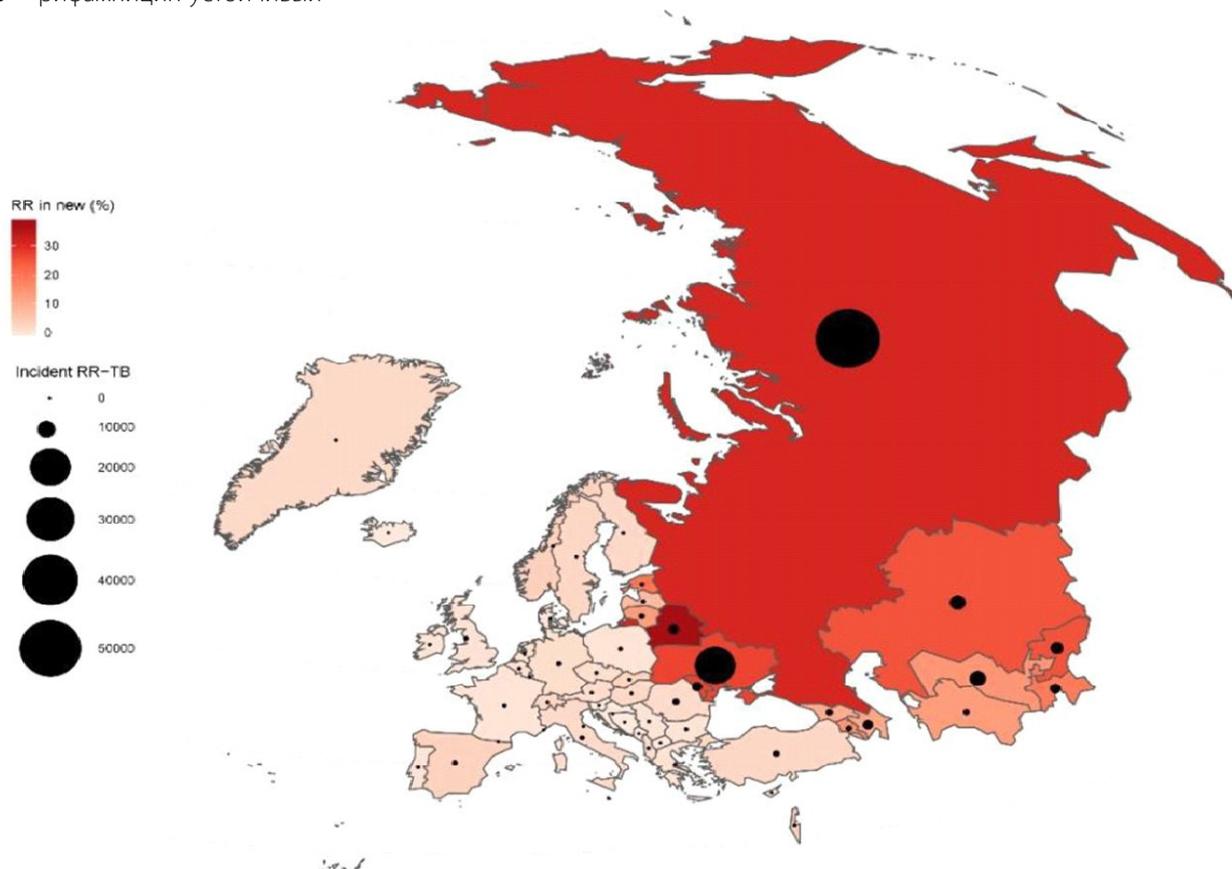
карственной устойчивостью к изониазиду (39). Было установлено, что уровень лекарственной устойчивости к изониазиду в Европейском регионе составляет 26,1%. Сочетая данные математического моделирования с имеющимися данными о спектрах лекарственной устойчивости, другая группа исследователей рассчитала процентные доли МЛУ-ТБ для каждой страны и региона ВОЗ (40). В 2014 г. монорезистентность к изониазиду отмечалась у 6,9% всех впервые выявленных больных и больных с рецидивом ТБ, множественная лекарственная устойчивость была выявлена у 2,9% больных, при этом показатели существенно варьировались между регионами ВОЗ. Расчетное число детей с МЛУ-ТБ в том же году в Европейском регионе составило 2120 (16% от общего числа случаев заболевания – 13 500) (40). Самые свежие данные моделирования показали, что 14,1% случаев латентной туберкулезной инфекции у детей младше 14 лет вызваны мультирезистентными штаммами, что значительно выше, чем у взрослых (2,8%) (41).

5.1 Зарегистрированная заболеваемость детей ТБ и МЛУ-ТБ

Самые последние отчеты ЕЦКЗ и Европейского регионального бюро ВОЗ основаны на данных за 2017 г. Среди всех впервые выявленных больных ТБ и больных с рецидивом заболевания насчитывался 3421 ребенок в возрасте младше 5 лет и 6269 детей в возрасте 5–14 лет, что в общей сложности составляет 9690 случаев детского ТБ, зарегистрированных в 2017 г. в Европейском регионе ВОЗ (53 страны Европейского региона ВОЗ и Лихтенштейн) (18). Это соответствует приблизительно 4% от общего числа зарегистрированных во всех возрастных группах случаев ТБ в Регионе. На 18 стран высокого приоритета приходится 82% зарегистрированных случаев ТБ у детей. В этих странах уровень заболеваемости ТБ среди детей в возрасте младше 5 лет был ниже соответствующего показателя у детей в возрасте 5–14 лет, что свидетельствует о недостаточном выявлении и диагностике ТБ у детей младше 5 лет (18). Показатель регистрации новых случаев и рецидивов у детей младше 5 лет в Европейском регионе ВОЗ в 2017 г. составил 6,0 на 100 000 населения и 5,7 на 100 000 населения у детей в возрасте 5–14 лет. В Докладе ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом за 2018 г., основанном на данных за 2017 г., говорится о

Рис. 1. Расчетное бремя рифампицин-устойчивого туберкулеза у детей в 2017 г.

РУ = рифампицин-устойчивый



Примечание: на рисунке показано как общее число рифампицин-устойчивых случаев туберкулеза (обозначается размером черных кругов на страну), так и процентная доля всех новых зарегистрированных случаев туберкулеза, устойчивых к рифампицину (обозначается цветом, которым обозначена страна) в Европейском регионе ВОЗ. Данные взяты из Доклада о глобальной борьбе с туберкулезом 2018 (1). Источник: Peter Dodd, Университет Шеффилда, личное общение, 2019 г.

21 000 случаев ТБ у детей в возрасте до 15 лет во всем мире (1).

Показатель выявления случаев заболевания позволяет оценить охват лечением. При общем расчетном бремени ТБ у детей в Европейском регионе ВОЗ на уровне 21 376 (10 646 в возрасте 0–4 года и 10 730 в возрасте 5–14 лет) показатель выявления случаев составляет 32,1% для детей в возрасте 0–4 лет, 58,4% для детей и подростков в возрасте 5–14 лет и совокупный показатель (в возрастной группе 0–14 лет) 45,4%, что соответствует среднемировому показателю (1).

5.2 Результаты лечения

В 2015 г. из 7215 зарегистрированных в Европейском регионе случаев ТБ у детей 5167 (93,5%) были успешно пролечены (18). Был зафиксирован 71 случай смерти (1%

от всех причин), 56 (0,8%) неудач лечения, и 103 ребенка (1,4%) были потеряны для дальнейшего наблюдения. По оставшимся 317 случаям (4,4%) исход не оценивался. Международная группа по сотрудничеству провела мета-анализ индивидуальных данных пациентов для уточнения результатов лечения детей, больных МЛУ-ТБ (13). Были проанализированы данные из 18 стран, которые включали 975 детей с МЛУ-ТБ (75% имели бактериологически подтвержденный диагноз, и 25% – клинический диагноз). Средний возраст детей этой когорты составил 7,1 года. Тридцать девять процентов детей имели сочетанную ВИЧ-инфекцию. В целом успешный окончательный исход лечения был зарегистрирован у 764 из 975 (78%) больных детей. Показатель успешного лечения у ВИЧ-инфицированных детей с МЛУ-ТБ, не получавших антиретровирусной терапии (АРТ), составил лишь 56% по сравнению с 82% у ВИЧ-положительных детей, получавших АРТ. В целом данное исследование

предоставляет убедительные данные о хорошем клиническом ответе на терапию у большинства больных МЛУ-ТБ детей и подчеркивает важность проведения АРТ у ВИЧ-инфицированных детей, больных ТБ (13). Проведенный ранее систематический обзор восьми исследований, охватывающих 315 детей, больных МЛУ-ТБ, продемонстрировал успешный исход лечения в 82% случаев, смерть в 5,6% случаев и отрыв от лечения в 6,2% случаев (12). Результаты этих исследований предоставляют фактические данные о возможности успешного лечения МЛУ-ТБ у большинства детей.

В целях дальнейшего обеспечения успешности лечения детей и подростков, больных МЛУ-ТБ, необходимы усилия по внедрению основанной на отдельных случаях системы электронного учета и отчетности во всех странах Европейского региона ВОЗ для обеспечения более надежной отчетности о случаях заболевания (вставка 1). Это обеспечит точную и своевременную регистрацию случаев ЛУ-ТБ у детей и подростков. Впоследствии необходимо также обеспечить отчетность об исходах лечения ЛУ-ТБ в этой возрастной группе.

Вставка 1. Основные элементы, необходимые для совершенствования системы отчетности по МЛУ-ТБ у детей

- Стремление к точной и своевременной регистрации случаев ЛУ-ТБ у детей и подростков.
- Обеспечение более достоверной отчетности о случаях МЛУ-ТБ у детей и подростков.
- Обеспечение отчетности о результатах лечения ЛУ-ТБ у детей и подростков.
- В идеале отчетность должна осуществляться через электронную систему учета и отчетности, созданную во всех странах Европейского региона ВОЗ.

6. ОСНОВНЫЕ РУКОВОДЯЩИЕ ДОКУМЕНТЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОТВЕТНЫЕ МЕРЫ В ОТНОШЕНИИ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО МЛУ-ТБ НА УРОВНЕ РЕГИОНА

Глобальное и региональное фтизиатрическое и педиатрическое сообщества все в большей степени признают, что детский и подростковый туберкулез является важной проблемой здравоохранения. Первое международное совещание по проблеме детского и подросткового ТБ было совместно организовано ЕЦКЗ и Партнерством «Остановить ТБ» и проведено в Стокгольме в 2011 г. В 2012 г. Всемирный день борьбы с ТБ был впервые посвящен проблеме ТБ у детей (7,42). Для выявления проблем и ключевых приоритетных мер противодействия эпидемии ТБ у детей и подростков на глобальном уровне были разработаны две специальные дорожные карты. Первая из них, озаглавленная *Roadmap for Childhood Tuberculosis: Towards Zero Deaths* [Дорожная карта по борьбе с детским туберкулезом: на пути к нулевой смертности], была опубликована в 2013 г. и провозглашала цель достижения мира с нулевой смертностью детей от туберкулеза (43). В ней были обозначены 10 ключевых мер, которые должны быть реализованы как на глобальном, так и национальном уровнях для смягчения бремени детского и подросткового ТБ, включая конкретные потребности в научных исследованиях, разработке политики и клинической практике.

С момента принятия первой дорожной карты был достигнут существенный прогресс, а обсуждению нерешенных ключевых проблем и упущенных возможностей был посвящен следующий документ, опубликованный в 2018 г., *Roadmap Towards Ending TB in Children and Adolescents* [Дорожная карта по ликвидации туберкулеза у детей и подростков] (44). В этой дорожной карте указывается на недостаточность информационно-разъяснительной работы, политического руководства и участия заинтересованных сторон в борьбе с ТБ у детей и подростков, о чем свидетельствует зависимость многих программ борьбы с ТБ в странах с высоким бременем заболевания от внешнего финансирования. В ней также обозначены пробелы в политике и практике в деле расширения масштабов профилактических мер, таких, как отслеживание контактных детей и подростков (44). Наконец, Дорожная карта 2018 г. призывает к ре-

ализации стратегии, ориентированной на интересы и потребности семьи и местного сообщества, для лучшей интеграции оказания помощи детям и подросткам. В ней обозначены несколько сложных этапов на пути ребенка от первого контакта с источником ТБ-инфекции до развития ТБ, повышение качества оказания помощи на которых может повысить эффективность выявления случаев и помочь достичь более высоких показателей лечения. Эта дорожная карта также подчеркивает важность многосекторальной подотчетности в соответствии с недавно разработанным многосекторальным механизмом обеспечения подотчетности по ТБ (45). В качестве основных упущенных в прошлом возможностей в документе также отмечается отсутствие механизма совместной подотчетности и, как следствие, вертикализация мер по борьбе с ТБ, а в качестве ключевых действий на будущее предлагается укрепление национального лидерства и подотчетности. В 2018 г. был опубликован еще один технический документ под названием *Guiding principles to reduce tuberculosis transmission in the WHO European Region was published* [Руководящие принципы по сокращению распространения туберкулеза в Европейском регионе ВОЗ] (2018 г.), в рекомендациях и предложенных вариантах мер политики по сокращению передачи ТБ которого особое внимание уделяется детям (46).

Конкретные региональные мероприятия и приоритеты Европейского регионального бюро ВОЗ определяются на основании Комплексного плана действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. и последующего Плана действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг., утвержденного Европейским региональным комитетом ВОЗ (14,15). Сводный план действий призывает государства-члены «разработать специальные ответные меры по профилактике и контролю ТБ у детей» (14). Кроме того, он требует от государств-членов внедрения обновленных руководящих принципов по борьбе с ТБ у детей и подростков к середине 2012 г. В плане действий

по борьбе с ТБ, основанном на Комплексном плане действий, подчеркивается, что государства-члены должны регулярно обновлять «руководящие принципы профилактики, диагностики и лечения ТБ у детей ... в соответствии с последними имеющимися фактическими данными и рекомендациями ВОЗ» (15).

Помимо региональных планов действий, общие рекомендации ВОЗ сведены воедино в документе *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Руководство для национальных программ по борьбе с ТБ по ведению ТБ у детей]*, первое издание которого было опубликовано в 2006 г., а второе, уделяющее большее внимание проблеме МЛУ-ТБ, – в 2014 г. (21). Данный документ предоставляет всем государствам-членам всеобъемлющую информацию о диагностике, лечении и профилактике детского и подросткового ТБ, включая главы, посвященные ведению случаев сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, а также лекарственно-устойчивых форм ТБ у детей и подростков. Это особенно важно для Европейского региона ВОЗ, поскольку в него входят государства-члены, в наибольшей степени затронутые проблемами ЛУ-ТБ и роста числа случаев сочетанной ВИЧ-инфекции. Обновленное недавно Сводное руководство по программному ведению случаев ЛТБИ (2018 г.) включает рекомендации по ведению лиц, находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ, включая рассмотрение вопроса о проведении профилактической терапии (или лечении инфекции) у контактных лиц групп высокого риска в домашних очагах МЛУ-ТБ (47). В настоящее время Европейское регио-

нальное бюро ВОЗ завершает работу над Европейским руководящим документом по ликвидации ЛТБИ и ТБ, адаптированным с учетом контекста Европейского региона.

Наконец, резолюция, принятая на Совещании высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по ТБ, включала решительную политическую декларацию о ликвидации ТБ и содержала несколько разделов, посвященных детям и подросткам (20). В дополнение к признанию важности решения проблем детской заболеваемости и смертности, а также сочетанной ВИЧ-инфекции, в ней также подчеркивается важность оказания поддержки лицам, осуществляющим уход, и доступности удобных для детей лекарственных форм.

Таким образом, имеющиеся многочисленные руководящие документы, опубликованные в недавнем прошлом, свидетельствуют о том, что проблеме ТБ у детей и подростков теперь уделяется значительно больше внимания как в Европейском регионе, так и в других регионах мира. В Европейском регионе в особенности необходимы непрерывные усилия для обеспечения регулярного обновления государствами-членами своих руководящих принципов в отношении детского ТБ в соответствии с последними имеющимися фактическими данными и рекомендациями ВОЗ. Следует также предпринять усилия для обеспечения эффективной реализации этих руководящих принципов после их разработки.

7. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Несмотря на то, что дети и подростки составляют 26% мирового населения и 42% населения стран с низким уровнем дохода, научным исследованиям и разработкам в области ТБ у детей и подростков уделяется недостаточно внимания (6,48). Это объясняется главным образом более высокой сложностью диагностики и тем, что традиционно данная возрастная группа считалась менее приоритетной для программ профилактики и лечения ТБ.

Клиническая картина ТБ у детей и подростков может имитировать множество распространенных заболеваний, поэтому ТБ часто не рассматривается при проведении дифференциальной диагностики, особенно в странах с низкой заболеваемостью или у детей младшего возраста. После инфицирования у детей младшего возраста и подростков существует высокий риск прогрессирования ТБ-инфекции и развития активной формы заболевания, при этом ведение пациентов детского возраста отличается от ведения взрослых больных. Учитывая более низкую чем у взрослых эффективность диагностики с помощью микроскопии мазка, посева или молекулярных методов, бактериологическое подтверждение ТБ у детей является сложной задачей, что объясняется олигобациллярным характером патологии, особенно у детей младшего возраста (49,50). Кроме того, из-за неспособности спонтанно откашливать мокроту и олигобациллярного характера заболевания у детей, особенно младшего возраста, сложно получить образцы биологического материала. Появляются данные исследований перспективных методов диагностики ТБ в образцах стула, демонстрирующие высокий показатель совпадения результатов Xpert MTB/RIF с результатами исследования образцов мокроты (51,52). Несмотря на эти общеизвестные трудности, ВОЗ рекомендует «по возможности проводить бактериологическое подтверждение», что особенно важно при обследовании ребенка с возможным или предполагаемым МЛУ-ТБ.

Тем не менее, из-за невозможности или длительности процесса бактериологического подтверждения диагноза в большинстве случаев решение о начале лечения ТБ у детей принимается на основании клинического диагноза, учитывающего данные подробного анамнеза (включая информацию о контакте с больным ТБ), тща-

тельного обследования и оценки питания, а также результаты дополнительных методов обследования, зависящих от локализации процесса, таких как рентгенография органов грудной клетки или аспирационная биопсия лимфатических узлов и тестирование на ВИЧ-инфекцию (21). Несмотря на повсеместную практику, пробное лечение ТБ не должно использоваться для постановки диагноза. (53).

Все дети, которым поставлен диагноз ТБ, должны быть зарегистрированы в национальной программе по борьбе с ТБ. Кроме того, выявление ТБ у ребенка должно инициировать проведение расследования с целью выявления возможного источника ТБ-инфекции (если он еще не выявлен), которым может быть не выявленный требующий лечения больной с бактериовыделением.

У детей младшего возраста, как правило, происходит быстрое прогрессирование ТБ-инфекции в активную форму заболевания, в то время как у подростков чаще развивается ТБ взрослого типа. По данным активного эпиднадзора за годы, предшествующие внедрению химиотерапии, после инфицирования у большинства детей развивались рентгенологические изменения, в том числе у 60–80% детей в возрасте младше 2 лет (54). С другой стороны, у детей дошкольного возраста старше 4 лет показатели прогрессирования ТБ-инфекции в активную форму заболевания после инфицирования ниже, чем у подростков или взрослых (6,54,55). Из-за незрелости иммунного ответа у детей младшего возраста чаще, чем у взрослых, развиваются внелегочные формы ТБ, однако ТБ легких по-прежнему остается самой распространенной формой заболевания. Благодаря более низкой бактериальной нагрузке и меньшей силе кашля у больных ТБ детей младшего возраста бактериовыделение отмечается гораздо реже, чем у подростков или взрослых с этой формой заболевания (56,57).

Приблизительно в 20–30% случаев ТБ у детей отмечаются внелегочные формы (58). Милиарный ТБ является одной из наиболее тяжелых форм, возникающих в результате гематогенной диссеминации *M. tuberculosis*, что повышает риск развития ТБ менингита, который фиксируется в 20–30% случаев милиарного ТБ (55,59). Основным преимуществом вакцинации БЦЖ (бацилла-

ми Кальметта-Герена) является значительное снижение риска развития тяжелых, диссеминированных форм ТБ у младенцев и детей младшего возраста (60,61).

Дети младшего возраста вносят незначительный вклад в продолжающуюся в сообществе передачу ТБ-инфекции, однако риск инфицирования других выше для детей старшего возраста и подростков, у которых заболевание протекает по взрослому типу. Это важно учитывать, поскольку более низкий приоритет проблемы ТБ у детей для общественного здравоохранения отчасти обусловлен предположением о том, что дети и подростки играют незначительную роль в передаче инфекции. В действительности же дети болеют и способны инфицировать окружающих МЛУ- и ШЛУ-ТБ (62). МЛУ-ТБ у детей, особенно в возрасте младше 5 лет, как правило, является первичным заболеванием, развивающимся в результате недавнего инфицирования. В связи с этим, результаты эпиднадзора за лекарственной устойчивостью у детей могут служить индикатором передаваемых штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в сообществе (63). Исследования показали, что тенденции изменения эпидемии ЛУ-ТБ среди взрослого населения вскоре находят отражение у детей и подростков (64,65).

Улучшение лечения МЛУ-ТБ у детей и подростков по-прежнему остается сложной задачей. Клинические испытания обычно проводятся с участием взрослых больных с микробиологически доказанным диагнозом ТБ легких, что позволяет объективно определять случаи и исходы заболевания микробиологическими методами. Поскольку подобное определение случаев и конечные точки лечения часто оказываются неприменимыми у детей и подростков, насчитывается лишь небольшое число клинических исследований, проведенных с участием детей для определения оптимальных режимов противотуберкулезной химиотерапии (6,66). Имеются данные о фармакокинетике деламаида у детей всех возрастов и бедаквилина у детей в возрасте 6 лет и старше, однако современные рекомендации по лечению МЛУ-ТБ у детей в основном основаны на

данных о взрослых. До недавнего времени были доступны лишь несколько удобных для применения у детей лекарственных форм препаратов второго ряда для лечения МЛУ-ТБ, таких как растворимые таблетки с приятным вкусом или комбинированные препараты с фиксированными дозировками. Несмотря на растущее распространение подобных лекарственных форм, их высокая стоимость делает их недоступными там, где они действительно необходимы.

Помимо детей, необходимо также уделять внимание беременным женщинам и новорожденным. Беременность сопряжена с повышенным риском прогрессирования ТБ-инфекции в активную форму заболевания, особенно в последнем триместре и раннем послеродовом периоде (21). ТБ во время беременности представляет риск как для плода и новорожденного, так и для матери; кроме того, существует дополнительный риск развития токсичности при использовании препаратов для лечения МЛУ- или ШЛУ-ТБ. Диссеминированный ТБ возникает у 5–10% беременных женщин, страдающих от ТБ, что сопряжено с риском развития врожденного ТБ у ребенка (67). Кроме того, в результате контакта с заразной матерью или близкого контакта с другим источником инфекции новорожденные дети могут заболеть так называемым неонатальным ТБ. Безопасность препаратов для лечения МЛУ-ТБ, в том числе новых, таких как бедаквилин и деламаид, во время беременности и грудного вскармливания недостаточно изучена (26).

Таким образом, существуют особенности, характерные для больных детского возраста, которые необходимо учитывать при диагностике и лечении МЛУ-ТБ у детей и подростков. Необходимо повысить приоритетность проблемы детского ТБ для общественного здравоохранения с учетом современных знаний о роли детей в передаче инфекции. Кроме того, следует уделять повышенное внимание проблеме ТБ во время беременности, учитывая связанные с этим риски для плода и новорожденного.

8. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ШТАММОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Представленные ниже разделы в значительной степени опираются на работу, проделанную проектом *Sentinel*, посвященным лекарственно-устойчивому ТБ у детей (68,69), документ *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* [Руководство ВОЗ для национальных программ по ведению ТБ у детей] (21) и самые последние руководящие принципы ВОЗ по ведению МЛУ-ТБ (26) и ЛТБИ (47).

8.1 Обследование детей и подростков, находившихся в контакте с источником МЛУ-ТБ

Первоначальное обследование ребенка или подростка, находившегося в контакте с источником инфекции, больным любой формой ЛУ-ТБ, состоит из тщательного сбора анамнеза, физикального обследования и рентгенографии органов грудной клетки. Более подробно порядок проведения обследования описан в Разделе 9, посвященном диагностике и лечению МЛУ-ТБ. После исключения активного ТБ принимается решение о необходимости проведения ребенку или подростку лечения ТБ-инфекции. Окончательное решение принимается врачом совместно с пациентом и/или законным представителем ребенка. Врач также решает, какие препараты должны быть использованы для проведения лечения, как указано ниже. Решение о лечении ТБ-инфекции учитывает оценку риска развития активной формы заболевания у ребенка или подростка после контакта с источником инфекции. По возможности проводится тест на наличие туберкулезной инфекции.

Иммунологические тесты для диагностики ТБ-инфекции включают туберкулиновые кожные пробы (ТКП) и анализ высвобождения интерферона гамма (IGRA). Для проведения ТКП очищенный туберкулин (PPD) вводится внутрикожно в предплечье, после чего через 48–72 часа оценивается результат кожной пробы. Результат пробы оценивается путем измерения поперечного размера инфильтрата (т. е. перпендикулярно по отношению к оси предплечья) в миллиметрах, при

этом оценивается только размер уплотнения, а не покраснения (гиперемии) кожи. Результат кожной пробы помогает специалисту оценить риск наличия инфекции в сочетании с клинической оценкой вероятности инфицирования ребенка или подростка *M. tuberculosis*. IGRA-тест обладает большей специфичностью по сравнению с туберкулиновой кожной пробой благодаря способности дифференцировать воздействие комплекса *M. tuberculosis* и вакцинных штаммов БЦЖ. Это возможно из-за использования стимулирующих антигенов, отсутствующих в вакцинных штаммах БЦЖ (70). IGRA-тесты также способны различать инфекцию, вызванную *M. tuberculosis* и нетуберкулезными микобактериями. Кроме того, проведение IGRA-тестов требует только одного визита пациента в ЛПУ, в отличие от туберкулиновой кожной пробы, для проведения которой пациент посещает ЛПУ дважды (для введения PPD, а затем для оценки результата).

Систематический обзор 17 опубликованных докладов о результатах исследований, 5 из которых были проведены с участием детей и подростков, выявил несколько исследований, показавших расхождение результатов диагностики туберкулезной инфекции методом IGRA и ТКП, что свидетельствовало о низкой эффективности этих тестов у детей самого младшего возраста, детей с сочетанной ВИЧ-инфекцией и недостатком питания (71). Однако истинное клиническое значение IGRA-тестов заключается в прогностической ценности проводимой с их помощью оценки развития активного ТБ в будущем, однако следует подчеркнуть, что ни один из этих тестов не проходил валидации для применения именно с этой целью.

В отношении риска прогрессирования ТБ-инфекции в активную форму заболевания прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) доступных на рынке IGRA-тестов выше, чем у ТКП, однако следует отметить недостаток фактических данных о ПЦПР у детей (72). Примечательно, что в странах с низкой заболеваемостью, как в большинстве государств-членов Европейского региона ВОЗ, у лиц после недавнего

контакта с индексным больным ТБ ПЦПР IGRA-тестов была выше аналогичного показателя ТКП, однако по-прежнему отсутствуют соответствующие данные для возрастной группы младше 2 лет (73). Учитывая ограниченность данных о чувствительности и специфичности IGRA-тестов у детей раннего возраста, мы пришли к выводу, что IGRA-тесты могут использоваться вместо ТКП у иммунокомпетентных, ранее привитых БЦЖ детей 5 лет или старше. Возможность их применения можно рассматривать у детей старше 2 лет (74–77).

8.2 Отслеживание и ведение контактов

Приоритетной задачей для национальных программ по борьбе с ТБ после выявления источника ТБ-инфекции должно стать расследование контактов. Лица, проживающие в домашнем очаге инфекции, составляют группу высокого риска развития ТБ, особенно в течение первого года после инфицирования, что делает проведение скрининга в домашних очагах наиболее эффективной мерой (78). Расследование контактов включает в себя систематический скрининг всех лиц, находившихся в контакте с известным больным ТБ, для выявления случаев ТБ или ТБ-инфекции. Скрининг предусматривает клиническое обследование, а также тестирование на ТБ-инфекцию и, если это возможно и показано, рентгенографию органов грудной клетки и микробиологическое исследование. Как правило, сначала проводится скрининг лиц, находившихся в близком контакте (т. е. члены семьи), а затем лиц, находившихся в менее частом контакте.

8.3 Ведение детей и подростков, находившихся в контакте с больным МЛУ-ТБ – лечение инфекции

Согласно рекомендациям, решение о лечении инфекции должно приниматься на основании результатов индивидуальной оценки риска. Поскольку младенцы и дети раннего возраста (младше 5 лет) подвержены высокому риску прогрессирования ТБ-инфекции в активную форму заболевания, а также ввиду меньшей надежности ТКП и IGRA-тестов в этой возрастной группе, одного существенного недавнего контакта с источником инфекции, например, контакта в домашнем хозяйстве или детском саду, может быть достаточно для принятия решения о начале лечения ТБ-инфекции у детей этого возраста, хотя это и противоречит действующим рекомендациям ВОЗ (47). При развитии активной формы заболевания быстрое прогрессирование ТБ процесса

и позднее начало лечения обуславливают высокие показатели смертности. Также следует отметить, что безопасность препаратов, используемых для лечения туберкулезной инфекции, хорошо изучена. Если это возможно, обязательно проводится тест на наличие ТБ-инфекции, однако отрицательный результат теста после недавнего контакта с инфекцией не всегда исключает наличие инфекции.

У детей раннего возраста с низким риском инфицирования (например, при кратковременном контакте вне домашнего очага или детского сада) и у детей старше 5 лет решение о лечении ТБ-инфекции должно основываться на положительном результате ТКП или IGRA-теста, если это возможно, после исключения активного ТБ процесса (47). При отсутствии возможности проведения теста и существенном риске инфицирования врач все же может принять решение о необходимости лечения инфекции на основании результатов индивидуальной оценки риска.

Следующие рекомендации по лечению основаны на экспертном мнении и не обязательно отражают рекомендации ВОЗ по лечению (47). Ограниченность имеющихся фактических данных осложняет лечение ТБ-инфекции, предположительно вызванной штаммами микобактерий ТБ с множественной лекарственной устойчивостью. Существует определенная логика в использовании высоких доз изониазида в тех случаях, когда лекарственная устойчивость к изониазиду вызвана мутацией в промоторной области гена *inhA*, однако на сегодняшний день собрано недостаточно данных, подтверждающих это. Несмотря на ограничение, связанное с небольшим числом включенных в исследование детей раннего возраста, предварительные результаты исследования в Перу позволяют предположить, что изониазид может использоваться для лечения ТБ-инфекции, вызванной штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (79). Однако все больший объем данных наблюдений свидетельствует о том, что для лечения МЛУ-ТБ следует использовать препараты второго ряда, причем результаты проведенных недавно систематического обзора и мета-анализа показали значительное снижение риска при использовании этих препаратов (80).

В настоящее время в стадии предварительного планирования или проведения находятся три крупных клинических исследования, предусматривающие ежедневный прием левофлоксацина или деламанида на протяжении шести месяцев в экспериментальной груп-

пе. Если принято решение о необходимости лечения ТБ-инфекции, вызванной штаммами с МЛУ, у ребенка или подростка, следует выбирать фторхинолон более позднего поколения (т.е. левофлоксацин или моксифлоксацин, за исключением тех случаев, когда известно о лекарственной устойчивости источника инфекции к этим препаратам) самостоятельно или в комбинации с другим препаратом, к которому сохранена чувствительность штамма МБТ источника инфекции. Учитывая ограниченность данных о безопасности применения фторхинолонов у детей, рекомендуется соблюдать осторожность при приме-

нении этих препаратов в данной возрастной группе с проведением периодического мониторинга для выявления неблагоприятных явлений (81–83). Оптимальная продолжительность лечения неизвестна, но, как правило, используется 6-месячный режим ежедневной химиотерапии. Независимо от того, проводится ли лечение ТБ-инфекции, подвергнувшиеся риску инфицирования МЛУ-ТБ дети или подростки должны находиться под наблюдением в течение двух лет для ранней диагностики развития активной формы заболевания (47).

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЛУ-ТБ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

9.1 Постановка диагноза МЛУ-ТБ

Диагноз МЛУ-ТБ у детей и подростков может быть клиническим или подтвержденным бактериологически (вставка 2). Подтвержденный диагноз основывается на сочетании признаков, характерных для ТБ (включая симптомы, проявления и результаты рентгенологического исследования), и на результатах (генотипического или фенотипического) исследования взятого у ребенка образца диагностического материала, демонстрирующих наличие *M. Tuberculosis* с устойчивостью как к изониазиду, так и к рифампицину.

Клинический диагноз МЛУ-ТБ у детей может быть поставлен при наличии признаков, характерных для активного ТБ (включая симптомы, признаки и данные рентгенографии), в следующих случаях:

- ребенок находился в близком контакте с больным с подтвержденным или предположительным диагнозом МЛУ-ТБ; или
- ребенок находился в близком контакте с больным ТБ с подтвержденным диагнозом и факторами риска наличия лекарственной устойчивости (неудача лечения, повторное лечение, умер) – возможный МЛУ-ТБ; или
- при неудаче лечения препаратами первого ряда при соблюдении режима химиотерапии – возможный МЛУ-ТБ.

Учитывая то, что ТБ у детей чаще всего невозможно подтвердить бактериологически, большинству детей лечение МЛУ-ТБ проводится на основании клинического диагноза.

Симптомы, признаки и данные рентгенографии при МЛУ-ТБ у детей и подростков идентичны таковым при лекарственно-чувствительном ТБ. ТБ легких у детей старшего возраста и подростков чаще протекает по взрослому типу с типичными симптомами, включающими: хронический кашель с отхаркиванием мокроты, потерю веса и лихорадку. Симптомы ТБ легких у детей раннего возраста часто менее специфичны, однако они также включают потерю веса, кашель и лихорадку, возможны также более острые проявления, хрипы, не-

специфическая летаргия и плохое самочувствие. Рентгенографическое обследование органов грудной клетки у детей раннего возраста чаще всего выявляет внутригрудную лимфаденопатию, но возможны также неспецифические изменения паренхимы. По мере взросления у детей чаще развиваются рентгенологические признаки, характерные для заболевания взрослого типа, включая плевральные выпоты, полости и очаги распада тканей.

Так как ТБ может поражать практически любой орган, необходимо учитывать возможность развития внелегочного ТБ процесса. Милиарный ТБ и туберкулезный менингит чаще встречаются у детей раннего возраста, чем более старшего возраста и подростков. Туберкулезный менингит может иметь как постепенное развитие с продромальным периодом, характеризующимся потерей веса, вялостью и лихорадкой, так и острое течение, сопровождающееся снижением уровня сознания, признаками менингита или судорогами. Шейная лимфаденопатия у детей также чаще встречается в раннем возрасте, чем в старшем или подростковом возрасте. Если позволяют ресурсы, для диагностики ТБ у детей все чаще используются такие технологии, как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография.

9.2 Сбор образцов диагностического материала

Врачу необходимо сделать все возможное для подтверждения диагноза МЛУ-ТБ у детей и подростков: необходимо собрать не менее двух (чем больше, тем лучше) порций диагностического материала. Лечение должно начинаться после сбора диагностического материала, независимо от готовности результатов микробиологического исследования, при условии соблюдения критериев предположительного или вероятного диагноза МЛУ-ТБ у ребенка или подростка. Если исследование диагностического материала проводится с использованием рекомендованных молекулярных тестов (Xpert MTB/RIF), то время ожидания не должно превышать одного дня. Дети в возрасте около 5 лет часто способны откашливать мокроту. При предположительном диагнозе ТБ легких у детей и подростков старше этого возраста необходимо собрать как минимум

две порции мокроты. Однако даже у детей старшего возраста и подростков применение гипертонического физиологического раствора в виде ингаляций для получения индуцированной мокроты обеспечивает более высокую вероятность микробиологического подтверждения диагноза. При подозрении на ТБ легких у детей раннего возраста требуется сбор респираторных проб путем аспирации содержимого желудка или носоглотки или сбор индуцированной мокроты. При подозрении на внелегочный ТБ у детей и подростков осуществляется сбор альтернативных образцов диагностического материала в зависимости от локализации процесса (спинномозговой жидкости, аспирационной биопсии лимфатических узлов, биопсии тканей и т. д.). Процедура сбора диагностического материала у детей и подростков должна проводиться с соблюдением всех мер инфекционного контроля.

Тестирование образцов стула с помощью Xpert MTB/RIF могло бы обеспечить столь же надежный и более простой метод бактериологической диагностики ТБ у детей, однако в настоящее время данный тест не входит в рекомендации ВОЗ. Важно отметить, что отрицательный результат исследования стула не исключает наличия заболевания. Многообещающие результаты тестирования клинической эффективности теста с участием 166 детей с ТБ легких и с бессимптомным ТБ из домашних очагов инфекции были получены в рамках проведенного недавно исследования, в котором 95% (22 из 23) образцов стула дали положительные результаты у больных с положительным результатом посева (51). Другое исследование, предусматривающее упрощенный двухэтапный метод обработки образцов стула, также показало высокий показатель совпадения результатов Xpert MTB/RIF при исследовании стула и материала из дыхательных путей (52).

В лаборатории осуществляется посев собранного диагностического материала на жидкие питательные среды и проводятся молекулярные тесты. Культуральное исследование остается «золотым стандартом» и обеспечивает более высокую результативность, чем новые молекулярные тесты. Однако молекулярные тесты позволяют получить результаты в течение нескольких часов, а не недель, и поэтому они должны проводиться для исследования материала, полученного от детей, в качестве первоначальной диагностики. Все тесты должны проводиться в лабораториях, участвующих в системах контроля качества. Отрицательный результат бактериологического исследования, однако, не позволяет исключить у детей диагноз внелегочного ТБ или МЛУ-ТБ

легких. Если существует сильное клиническое подозрение на наличие МЛУ-ТБ, основанное на данных анамнеза, симптомах, результатах рентгенологического обследования и спектре лекарственной устойчивости штамма микобактерий туберкулеза, выявленного у исходного случая, ребенок должен получать лечение по поводу МЛУ-ТБ.

9.3 Роль молекулярных тестов в диагностике лекарственной устойчивости

Молекулярные тесты направлены на выявление генетических мутаций, которые с высокой достоверностью прогнозируют наличие лекарственной устойчивости и могут быть использованы для начала целенаправленного лечения без длительного ожидания роста культуры микобактерий (84). Эти рекомендованные ВОЗ тесты обладают значительными преимуществами для расширения масштабов программного ведения пациентов и эпидемиологического надзора за МЛУ-ТБ (85). Тесты гибридизации с типоспецифическими зондами стали первыми молекулярными тестами, нашедшими широкое применение в диагностике ТБ и МЛУ-ТБ (86,87). GenoType MTBDRplus делает возможным быстрое прогнозирование лекарственной устойчивости путем изучения гена *rpoB*, кодирующего лекарственную устойчивость к рифампицину, а также гена *katG* и промоторной области *inhA*, определяющих лекарственную устойчивость к изониазиду (88). Другим широко используемым методом гибридизации с типоспецифическими зондами, рекомендованным ВОЗ, является GenoType MTBDRsl, нацеленный на гены, ответственные за устойчивость к препаратам второго ряда.

Были проведены систематический обзор и мета-анализ, оценивающие диагностическую точность этих методов. Они показали очень высокую совокупную чувствительность и специфичность для рифампицина и переменную эффективность для изониазида (89). Многочисленные исследования изучали диагностическую точность тестов гибридизации с типоспецифическими зондами для конкретных препаратов. Они показали высокую чувствительность и специфичность выявления лекарственной устойчивости к фторхинолонам (90,91), 81%-ную общую чувствительность, 100%-ную специфичность генотипической диагностики МЛУ-ТБ, а также 50%-ную чувствительность и специфичность на уровне 97,6% диагностики ШЛУ-ТБ (92). Xpert MTB/RIF – полуавтоматический тест на основе ПЦР в режиме реального времени, который может применяться практически на месте оказания

медицинской помощи, способен в течение двух часов диагностировать ТБ и устойчивость к рифампицину в образцах мокроты. Xpert MTB/RIF способен точно определять наличие ТБ и устойчивости к рифампицину со 100%-ной чувствительностью и специфичностью на уровне 98,3% по сравнению с посевом в странах с низкой заболеваемостью (93). Систематический обзор, посвященный непосредственно изучению эффективности *GeneXpert* в диагностике ТБ легких у детей, показал 62%-ную совокупную чувствительность и 98%-ную специфичность данного метода, по сравнению с культуральным методом; чувствительность Xpert MTB/RIF была на 36–44% выше, чем у микроскопии мазка мокроты (94).

После одобрения ВОЗ *Xpert MTB/RIF* нашел широкое распространение, и успех данного метода привел к разработке следующего поколения Xpert MTB/RIF Ultra. Он обеспечивает амплификацию дополнительных молекулярных мишеней, имеет более высокую чувствительность при меньшем количестве микобактерий в диагностическом материале и характеризуется более коротким временем до получения результата. Сравнение диагностической точности *Xpert MTB/RIF Ultra* и классического Xpert MTB/RIF показало, что *Xpert MTB/RIF Ultra* демонстрирует более высокую чувствительность в странах с низкой заболеваемостью, к которым относятся страны Европейского региона ВОЗ, а также у людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, и при туберкулезном менингите (95). Все это еще предстоит проверить у детей в странах с высокой заболеваемостью. Одной из сложностей использования нового *Xpert MTB/RIF Ultra* является интерпретация результата «trace» (для олигобациллярной мокроты). Следует отметить низкую вероятность получения ложноположительного «trace» результата у ребенка, обследуемого по поводу симптомов ТБ или патологических изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. Учитывая последствия, связанные с проведением повторного тестирования и задержкой постановки диагноза, предлагается считать данный результат положительным при отсутствии веских оснований считать иначе.

В документе «Основные индикаторы и цели по укреплению лабораторных служб в рамках Стратегии по ликвидации ТБ» предполагается, что в 2020 г. Xpert MTB/RIF станет первичным диагностическим исследованием для всех людей, живущих с ВИЧ и имеющих клинические проявления ТБ, всех детей с признаками ТБ, всех пациентов в группе риска по МЛУ-ТБ и 80% ранее не леченных ВИЧ-отрицательных взрослых с симптомами ТБ, а также

будет использоваться в качестве первичного теста на лекарственную чувствительность у впервые выявленных больных ТБ (96). В своем последнем руководстве *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* [Руководство для национальных программ по борьбе с ТБ по ведению ТБ у детей] ВОЗ дает рекомендации по применению Xpert MTB/RIF в клинической практике (21). Xpert MTB/RIF имеет ряд преимуществ по сравнению с микроскопией мазка мокроты и, учитывая высокую скорость получения результата, позволяет поставить диагноз намного раньше, чем культуральное исследование, а также сделать это тогда, когда проведение посева невозможно. Исследования, проведенные на сегодняшний день с участием детей, показали, что Xpert MTB/RIF обладает меньшей чувствительностью по сравнению с культуральным методом, поэтому рекомендуется по возможности разделять порции диагностического материала для исследования как с помощью Xpert, так и проведения посева.

9.4 Роль ДНК-секвенирования в диагностике МЛУ-ТБ у детей и подростков

Все более широкое использование молекулярных инструментов для диагностики МЛУ-ТБ и определения спектра лекарственной устойчивости возбудителя позволяет подбирать таргетные и индивидуализированные режимы химиотерапии (97). Появление секвенирования нового поколения (СНП) для определения последовательности всего генома штамма возбудителя быстрым и экономически эффективным способом расширило наши знания о мутациях, обуславливающих развитие лекарственной устойчивости (85). Полногеномное секвенирование (ПГС) позволяет охарактеризовать все известные гены, кодирующие механизмы развития лекарственной устойчивости, а отсутствие генов, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, в свою очередь, является надежным биомаркером сохраненной лекарственной чувствительности (98–100). Проведенный недавно анализ корреляций генотипа и фенотипа более чем 10 000 геномов микобактерий показал, что ПГС способно достоверно прогнозировать наличие лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда (101). В связи с этим, Соединенное Королевство стало первой страной Европейского региона ВОЗ, внедрившей ПГС в стандартную практику для диагностики ТБ и прогнозирования лекарственной устойчивости (102). Новаторское применение этой новой технологии на популяционном уровне поможет создать надежные каталоги

Вставка 2. Основные соображения при проведении диагностики и лечения ТБ-инфекции и активной формы заболевания

Стремление к точной и своевременной регистрации случаев ЛУ-ТБ у детей и подростков.

Предложения и рекомендации, представленные в настоящем документе, требуют регулярного обновления по мере появления новых фактических данных.

Диагностика ТБ-инфекции

- Расследование контактов.
- Применение теста высвобождения гамма-интерферона или ТКП, если это возможно, в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ.
- Проведение лечения в соответствии с рекомендованными ВОЗ режимами химиотерапии.
- Создание регистра для осуществления мониторинга за пациентами, получающими лечение по поводу ЛУ-ТБ.

Ведение случаев латентной ТБ-инфекции

- Исключение активной формы ТБ.
- Лечение ТБ-инфекции.
- Обеспечение мониторинга и оценки: регистры случаев ТБ-инфекции, описание каскада ТБ-инфекции, в том числе показателей завершения профилактической терапии.

Диагностика ТБ

- Повышение настороженности педиатров и семейных врачей в отношении ТБ у детей и подростков.
- Осуществление всех мер для получения бактериологического подтверждения ТБ (с применением аспирата содержимого желудка и бронхов, бронхоскопии, материала из внелегочных очагов, прямой микроскопии, посева, ТЛЧ, Xpert).
- Проведение рентгенографического обследования (рентгенографии органов грудной клетки), если это возможно.
- Если, несмотря на все предпринятые меры, не удалось подтвердить диагноз, лечение ребенка проводится в соответствии с клиническими данными и/или результатами рентгенографии, а также спектром лекарственной чувствительности источника инфекции.

Лечение ТБ

- Внедрение принятых рекомендаций и рекомендованных режимов химиотерапии и доз (с учетом последних изменений).
- Максимально возможное применение удобных для детей детских лекарственных форм (лучше всего диспергируемых).

определяющих лекарственную устойчивость мутаций, включающие фенотипические данные о лекарственной устойчивости и результатах лечения. ВОЗ и FIND разработали руководящий документ по использованию СНП в диагностике и прогнозировании лекарственной устойчивости на основании определяющих лекарственную устойчивость мутаций (103). Методика ПГС обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами диагностики и тестирования лекарственной устойчивости, предоставляя быструю и подробную информацию о последовательности всего генома. Этот подход также может быть использован для таргетного секвенирования определенных генов, которые, как известно, участвуют в развитии лекарственной устойчивости, или для обнаружения присутствия как лекарственно-чувствительных, так и устойчивых бактериальных штаммов у одного пациента (т. е. гетерорезистентности). В настоящее время внедрение и интеграция СНП в стандартную диагностическую практику по-прежнему ограничены необходимостью проведения сложных биоинформационных анализов.

Одним из ограничений данной технологии является сложность прямого секвенирования образцов мокроты пациента (104). Тем не менее, появляется все больше информации о путях преодоления данной проблемы. Технология таргетного обогащения ДНК позволяет получить данные о спектре лекарственной чувствительности к антибиотикам в течение пяти дней с момента получения образца, по сравнению с 29 днями при использовании культуры на жидких и 36 днями – на плотных питательных средах (105). Возможность быстрого прогнозирования лекарственной устойчивости молекулярными методами с помощью СНП подтверждается данными другого доклада (106). Анализируя 328 изолятов ТБ с положительным результатом посева, ПГС позволило получить результаты ТЛЧ в течение 72 часов после получения образца по сравнению с 28 днями при использовании культуры на жидких питательных средах. Данный метод нуждается в дальнейшей доработке и упрощении, тем не менее, СНП демонстрирует перспективные возможности диагностики ТБ у детей и подростков и прогнозирования лекарственной устойчивости.

9.5 Лечение МЛУ-ТБ

За последние пять лет рекомендуемые режимы химиотерапии МЛУ-ТБ у детей претерпели ряд принципиальных изменений (вставка 3). При подборе режима химиотерапии МЛУ-ТБ у детей или подростков

необходимо руководствоваться данными о результатах ТЛЧ изолята МБТ, полученного от ребенка/подростка, или спектром лекарственной устойчивости источника инфекции, если диагноз не подтвержден бактериологически (57). Для оценки эффективности лекарственных средств при невозможности проведения ТЛЧ или неуверенности в достоверности результатов ТЛЧ учитывается анамнез предыдущего лечения как ребенка, так и источника инфекции. При составлении режима химиотерапии также учитывают имеющиеся данные о распространенности лекарственной устойчивости к конкретным препаратам на определенной территории. В 2019 г. ВОЗ пересмотрела классификацию противотуберкулезных препаратов по группам (таблица 1) и представила сводное руководство по составлению режимов химиотерапии МЛУ-ТБ (26).

ВОЗ также призывает к переходу на безыньекционные режимы химиотерапии с использованием инъекционных препаратов только тогда, когда недоступны или исчерпаны другие варианты лечения (107). При необходимости использования инъекционного препарата предпочтительным является амикацин, поскольку ВОЗ больше не рекомендует применение канамицина и капреомицина. Применение инъекционных препаратов возможно только на фоне контроля потери слуха. Все три препарата группы А (считаются высокоэффективными и настоятельно рекомендуются при отсутствии противопоказаний) и по крайней мере один препарат группы В (условно рекомендуются в качестве препаратов второго выбора) должны быть включены в состав режима химиотерапии, чтобы лечение ТБ начиналось как минимум четырьмя эффективными препаратами. Если используется только один или два препарата группы А, необходимо включить оба препарата группы В. Если режим химиотерапии не может быть составлен только препаратами из групп А и В, добавляются препараты группы С. Отсутствуют данные о применении бедаквилина у детей младше 6 лет и о применении деламанида у детей младше 3 лет.

Хотя рекомендуемая ВОЗ продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев, ВОЗ предлагает рассмотреть возможность сокращения длительности терапии у детей младше 15 лет с менее тяжелыми формами заболевания до 9 месяцев. Назначение деламанида и бедаквилина часто рекомендуется только на срок до шести месяцев, поскольку первоначальные клинические испытания этих препаратов проводились именно для данной продолжительности лечения, при этом фактические данные об опасности более длительного применения этих пре-

Вставка 3. ОВставка 3. Основные элементы для рассмотрения при ведении МЛУ/ШЛУ-ТБ у детей

Для получения дополнительной информации по ведению случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ у детей и подростков вы можете обратиться к руководству проекта Sentinel «Ведение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей» (28).

Ведение МЛУ-ТБ

- Для лечения большинства пациентов используются безынъекционные режимы химиотерапии, включающие все три препарата группы А и как минимум один препарат группы В, чтобы в начале лечения режим химиотерапии содержал как минимум четыре эффективных препарата. Если используется только один или два препарата группы А, оба препарата группы В должны быть включены в схему. Препараты группы С следует применять в тех случаях, когда эффективный режим химиотерапии (четыре препарата с вероятной эффективностью) не может быть составлен из препаратов групп А и В.
- Предпочтение отдается препаратам групп А и В, а также деламаниду у детей старше 3 лет.
- Рекомендуется командный подход к клиническому ведению сложных случаев ТБ у детей и подростков (ТБ консилиум или *tbnet*) с привлечением экспертных знаний опытных коллег.
- Пристальный контроль эффективности лечения и развития неблагоприятных явлений.
- Соблюдение последних рекомендаций ВОЗ по ведению сочетанной ВИЧ-инфекции у детей, больных МЛУ-ТБ (108).

Таблица 1. Классификация препаратов, используемых в режимах химиотерапии МЛУ-ТБ, по группам

Группы и шаги	Препарат	
Группа А Включите все три препарата	Левифлоксацин или	Lfx
	моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквилин	Bdq
	Линезолид	Lzd
Группа В Добавьте один или два препарата	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин или	Cs
	теризидон	Trd
Группа С Добавьте необходимое число препаратов для составления полного режима химиотерапии, когда препараты из групп А и В не могут быть использованы	Этамбутол	E
	Деламанид	Dlm
	Пиразинамид	Z
	Имипенем-циластатин или	lpm-Cln
	Меропенем	Mpm
	Амикацин	Am
	(или стрептомицин)	(S)
	Этионамид или	Eto
Протионамид	Pto	
р-аминосалициловая кислота	PAS	

паратов, в котором нуждаются многие пациенты, отсутствуют.

Таким образом, в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ при предположении на наличие ТБ-инфекции, вызванной штаммом микобактерий туберкулеза с МЛУ, основное внимание должно уделяться получению от пациентов диагностического материала для бактериального подтверждения культуральными или молекулярными методами в дополнение к сбору клинического анамнеза контакта с больным МЛУ-ТБ с подтвержденным или предполагаемым диагнозом. Более важное значение для постановки диагноза имеет факт наличия контакта и симптомов, положительные результаты иммунологических тестов (IGRA или ТКП) также могут быть полезны. Лечение туберкулезной инфекции, вызванной штаммом микобактерий ТБ с МЛУ, у детей и подростков должно основываться на наилучших

имеющихся в настоящее время научных данных и, вероятно, включать фторхинолон более позднего поколения отдельно или в комбинации с другим лекарственным препаратом, к которому чувствителен штамм больного-источника инфекции. Диагноз МЛУ-ТБ у детей и подростков может быть клиническим или бактериологически подтвержденным. Выбор режима химиотерапии МЛУ-ТБ в этой возрастной группе должен основываться на результатах ТЛЧ изолята МБТ, полученного от ребенка/подростка, или в случае клинического диагноза на данных о спектре лекарственной устойчивости источника инфекции. Лечение должно основываться на обновленных рекомендациях и рекомендуемых режимах и дозах препаратов. Необходимо стремиться к применению безынъекционного режима химиотерапии с применением рекомендованных ВОЗ противотуберкулезных препаратов в соответствии с классификацией по группам, пересмотренной в 2019 г.

10. ИНТЕГРАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТБ В РАБОТУ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Из-за характерной неспецифической общей симптоматики дети, больные ТБ, часто не попадают в поле внимания учреждений противотуберкулезной службы. Во многих странах отмечается недостаточная осведомленность о детском ТБ среди медицинских работников других служб здравоохранения, оказывающих помощь детям, что обычно приводит к постановке ошибочного диагноза и задержке начала лечения. Поэтому интеграция противотуберкулезной службы с другими службами охраны здоровья детей, в частности охраны здоровья матери и ребенка, является важнейшей стратегией улучшения профилактики, диагностики и лечения детского ТБ в эндемичных странах (43,44). Интеграция необходима и на глобальном уровне за счет расширения межсекторального сотрудничества между учреждениями Организации Объединенных Наций (34). На национальном уровне программы борьбы с ТБ должны тесно сотрудничать с другими организациями, оказывающими медицинскую помощь детям. Существующие модели и стратегии оказания помощи, ориентированные на интересы семьи и местного сообщества, такие как комплексное ведение случаев заболевания на уровне местных сообществ (iCCM) или комплексное ведение детских болезней (IMCI), могут быть изменены и использованы для повышения уровня осведомленности о ТБ (109).

Состоявшаяся в Нью-Йорке в 2016 г. консультация Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) по вопросам интеграции профилактики, диагностики и лечения ТБ у детей стала важным шагом вперед в решении проблемы ТБ в рамках более широких усилий по прекращению предотвратимой детской смертности. Ее цель заключалась в налаживании диалога между традиционными заинтересованными сторонами в деле борьбы с ТБ и теми организациями, чье участие способствовало бы продвижению повестки дня в области борьбы с детским ТБ, но, которые исторически не занимались проблемой ТБ у детей (110). Основные меры, предложенные в ходе данной консультации, включали повышение значимости проблемы детского ТБ в рамках широкой повестки в области борьбы с предотвратимой детской смертностью, а также согласование терминов и определений в целях со-

действия интеграции за счет общего понимания проблемы.

Дети, живущие в эндемичных по ТБ областях, часто имеют множество проблем со здоровьем, таких как наличие сочетанной ВИЧ-инфекции и других заболеваний, недостаток питания и диарея. Доступ к медицинской помощи и ее качество также в значительной степени различаются (111). Вертикальные программы здравоохранения, ориентированные на конкретные заболевания, такие как противотуберкулезная служба, не решают многих дополнительных проблем, с которыми сталкиваются дети, инфицированные или заболевшие ТБ. Интеграция противотуберкулезной службы с другими службами охраны здоровья детей, такими как антенатальная помощь, клиники по борьбе с ВИЧ-инфекцией, педиатрическая служба, службы вакцинации или центры реабилитации в области питания, будет способствовать увеличению числа выявленных случаев заболевания (112). Более раннее выявление и более эффективное лечение сопутствующих заболеваний, таких как сочетанная ВИЧ-инфекция или недостаточное питание, могут улучшить результаты лечения ТБ (112). Кроме того, интеграция служб здравоохранения обеспечит дополнительные возможности для профилактики всех этих заболеваний.

Например, наличие ВИЧ-инфекции является самым сильным независимым фактором риска прогрессирования туберкулезной инфекции в активную форму заболевания, а ТБ является основной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных больных (113). Все больший объем фактических данных свидетельствует о преимуществах комплексного оказания противотуберкулезной помощи, лечения ВИЧ-инфекции, а также предоставления других услуг в области охраны здоровья детей (114). Исторически медицинская помощь при этих заболеваниях оказывалась в рамках вертикальных специализированных программ по контролю, лечению и профилактике отдельных заболеваний. Преимуществом интеграции этих служб является то, что у поставщиков медицинских услуг появляется возможность уделять внимание не только профилактике и лечению заболеваний, но и общим для их развития факторам риска. Внедрение подобного рода помощи является

сложной задачей. Кроме того, не существует модели, описывающей то, какой подход является наилучшим. Исходя из предложенной ранее системы, реализация данного подхода требует функциональной интеграции на уровне разработки политики и бюджета, клинической интеграции на уровне первичной медико-санитарной помощи и организационной интеграции ресурсов и процессов (115). Между разработанными на бумаге мерами политики по интеграции помощи в связи с ТБ/ВИЧ-инфекцией и их практической реализацией в специализированных учреждениях первичной медико-санитарной помощи по-прежнему существует много пробелов. В одном из текущих клинических исследований изучается возможность снижения смертности от ТБ и ВИЧ-инфекции за счет интеграции оказания помощи при ТБ/ВИЧ в работу учреждений первичной медико-санитарной помощи в сельской местности (116). Ожидается, что результаты подобных исследований позволят получить дополнительную информацию о способах устранения существующих недостатков в предоставлении услуг по борьбе с ТБ/ВИЧ.

Интеграция профилактики и лечения ТБ с другими услугами по охране здоровья детей имеет важное значение во всех регионах мира. Однако некоторые аспекты интеграции противотуберкулезной помощи могут быть более актуальными для конкретных регионов, чем другие. Для Европейского региона ВОЗ наиболее приоритетной должна стать интеграция противотуберкулезной службы с общими службами охраны здоровья детей. Осуществляемый в настоящее время переход от вертикальных моделей оказания помощи к более скоординированным моделям с усилением роли первичного звена здравоохранения позволяет решить проблему интеграции противотуберкулезной помощи (117). Все задействованные в области охраны здоровья детей службы должны демонстрировать настороженность в отношении ТБ, а процедуры направления и финансового возмещения затрат между различными службами должны быть упрощены. Можно также предусмотреть выплату стимулов детским специалистам для раннего выявления инфекционных заболеваний (включая ТБ).

Достижение оптимальных результатов лечения у детей требует не только проведения эффективных режимов химиотерапии, но и удовлетворения других экономических, социальных и психологических потребностей ребенка и его семьи (118). Наличие МЛУ-ТБ у ребенка, как правило, означает наличие заболевания у другого члена семьи, что требует применения ориентированного на

потребности семьи подхода к оказанию помощи. Кроме того, решающее значение при МЛУ-ТБ имеет поддержка приверженности лечению. Больных детей зачастую объединяют в одну большую категорию, однако подходы к оптимизации приверженности лечению в значительной степени зависят от конкретного возраста ребенка. По возможности необходимо обеспечить максимально быстрое возвращение ребенка к обычной жизни в привычном сообществе, и при условии хорошего физического самочувствия детей не следует исключать из общественной жизни из-за опасений передачи инфекции.

Наконец, важно, чтобы при осуществлении мероприятий по борьбе с МЛУ-ТБ у детей и подростков соблюдались принципы справедливости, прав человека и этики (119). Дети являются частью семьи и зависят от родителей или опекунов в плане физической и эмоциональной помощи и поддержки. Поэтому мероприятия по охране здоровья детей, больных ТБ, должны планироваться совместно с семьей, с учетом культурных особенностей каждой семьи и ее особых сильных сторон и потребностей. Следует поддерживать стремление родителей находиться со своим ребенком во время оказания ему медицинской помощи, а также сопровождать и поддерживать своего ребенка во время медицинских процедур. Родители также должны получать всю запрашиваемую или необходимую информацию и поддержку на протяжении всего курса лечения их ребенка (120). Информированное согласие означает процесс привлечения родителей в качестве партнеров к оказанию медицинской помощи путем предоставления им достаточной и актуальной информации, позволяющей им принимать решения в интересах своих детей. Это одно из основных прав и важный механизм поддержания автономии пациента. Это непрерывный и динамичный процесс, который должен постоянно контролироваться и возобновляться в течение всего времени, пока пациент получает помощь.

Помимо скрининга, диагностики и лечения дети и их родители нуждаются в консультировании и других формах социальной поддержки, таких как просвещение по вопросам здоровья, психологическая и материальная поддержка. К группам детей с особыми потребностями относятся сироты, беспризорные дети, дети мигрантов и возглавляемые детьми домашние хозяйства; эти дети особенно уязвимы, что необходимо учитывать при принятии решений относительно оказания им помощи (119).

11. ВАКЦИНАЦИЯ

Остается неопровержимым тот факт, что эффективная вакцина стала бы одной из наиболее экономически эффективных мер борьбы с ТБ (121, 122). Вакцинация БЦЖ при рождении, проводимая детям, находящимся в группе риска или живущим в странах с высокой заболеваемостью, является одним из основных компонентов стратегии ВОЗ по ликвидации ТБ и защищает от развития наиболее тяжелых форм этого заболевания (123). В мире существует несколько вакцинных штаммов БЦЖ, и несмотря на бесспорную безопасность, доказанную введением нескольких миллиардов доз вакцины, ее эффективность остается спорной (124). В Европейском регионе ВОЗ наиболее часто используется датский вакцинный штамм БЦЖ, произведенный в Институте сывороток (Statens) в Копенгагене, Дания (125); в то время как в странах Восточной Европы и бывших советских республиках с высоким уровнем заболеваемости ТБ преобладает московская вакцина БЦЖ (122).

Известно, что некоторые штаммы БЦЖ являются более реактогенными, чем другие (126–128), однако проведенный недавно систематический обзор показал, что различия в обеспечиваемой вакциной защите не зависят от изменения штаммов (60). Создается впечатление, что во всем мире уровень защиты, обеспечиваемый вакцинацией БЦЖ, варьируется в зависимости от условий проведения исследования и исследуемой популяции; систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященных вакцинации БЦЖ, показал наличие связи между отсутствием предшествующего контакта с *M. tuberculosis* или циркулирующими в окружающей среде микобактериями и более высоким уровнем защиты (60). Вакцинация БЦЖ защищает новорожденных от ТБ легких на 59% и на 74% детей другого возраста.

В рамках другого исследования проводился систематический обзор и анализ имеющихся данных о длительности защитного эффекта, обеспечиваемого вакцинацией БЦЖ (129). Результаты показали, что в 11 исследованиях эффективность колебалась от 44% до 99%, и было установлено, что защитный эффект может длиться до 10 лет, в то время как другое исследование показало отсутствие поствакцинальной защиты. Авторы подтвердили, что уровень защиты зависит от популяции, при этом степень изменения уровня защиты нельзя объяснить только случайностью. Изучение популяций Т-клеток, выявляемых у привитых БЦЖ детей, показало,

что со временем происходит ослабление центральной иммунной памяти, поддержать которую можно с помощью введения бустерных доз вакцины (130). Однако ревакцинация БЦЖ не входит в рекомендации ВОЗ (61).

Альтернативным подходом к оценке эффективности вакцины является проведение анализа высвобождения гамма-интерферона для измерения профилактики инфицирования, а не профилактики развития заболевания. Анализ результатов 14 исследований, проведенный *Roy et al* (2014), показал, что эффективность предотвращения возникновения инфекции у привитых БЦЖ детей составила 18% по сравнению с непривитой контрольной группой (131).

Известно также, что БЦЖ обеспечивает защиту не только от ТБ, но и от других патогенов и заболеваний, не связанных с ТБ, оказывая так называемый неспецифический эффект. Поэтому неудивительно, что вакцинация БЦЖ защищает от проказы и тяжелых форм язвы Бурули, вызываемых *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium ulcerans* соответственно (132,133). Было также установлено, что вакцинация БЦЖ снижает смертность от всех причин у младенцев (134). Обучение врожденного иммунитета считается основным механизмом, лежащим в основе неспецифического защитного действия вакцины БЦЖ (135). Рекомендуемая ВОЗ стратегия вакцинации БЦЖ кратко изложена во вставке 4.

Была проведена обширная работа по расшифровке механизма действия вакцины БЦЖ. Однако по-прежнему продолжается поиск новых противотуберкулезных вакцин, поскольку во всем мире вакцинация БЦЖ обеспечивает лишь частичную защиту, а ревакцинация БЦЖ не входит в рекомендации, несмотря на положительные результаты, полученные недавно в ходе II фазы клинического исследования (136). За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в разработке новых вакцин против ТБ – от полного отсутствия вакцин-кандидатов в 2000 г. до 13 противотуберкулезных вакцин-кандидатов, проходящих клинические испытания, и еще десятков, находящихся на стадии доклинической разработки в настоящее время (137). Процесс лицензирования вакцины-кандидата может занимать до двух десятилетий с момента ее открытия. Само количество участников, необходимое для того, чтобы получить значимое число случаев ТБ в исследовании эффективности, свидетельствует об ог-

ромных финансовых инвестициях, необходимых для проведения передовых клинических испытаний новых противотуберкулезных вакцин. Продолжительность и стоимость проведения клинических испытаний обуславливают необходимость использования коррелята поствакцинального иммунитета, что способствовало

бы выявлению перспективных кандидатов на ранних доклинических или клинических этапах исследования. Внедрение новых вакцин к 2025 г. является залогом успешного достижения целевых показателей ВОЗ по ликвидации ТБ к 2035 г.

Вставка 4. Позиция ВОЗ в отношении вакцинации БЦЖ (61)

Во всех странах с высокой заболеваемостью ТБ рекомендуется однократная вакцинация БЦЖ здоровых новорожденных сразу или в кратчайшие сроки после рождения. В странах с низкой заболеваемостью ТБ рекомендуется активная вакцинация следующих групп:

- новорожденные, чьи родители больны ТБ на момент рождения ребенка или перенесли ТБ в прошлом;
- новорожденные в семьях, контактирующих с выходцами из стран с высокой заболеваемостью и/или бременем лепры;
- новорожденные в других определенных на местном уровне группах риска по ТБ или лепре.

ВОЗ рекомендует вакцинацию БЦЖ для определенных групп населения и определяют следующие противопоказания.

- Вакцинация БЦЖ не рекомендуется во время беременности.
- Вакцинация БЦЖ противопоказана людям с выраженной иммунной супрессией.
- Иммунологически стабильные ВИЧ-инфицированные дети, не имеющие клинических проявлений, должны прививаться БЦЖ.
- Новорожденные от матерей с неизвестным ВИЧ-статусом, должны прививаться, т.к. польза от вакцинации БЦЖ перевешивает риски.
- Новорожденные с неизвестным ВИЧ-статусом, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, должны прививаться при отсутствии клинических признаков ВИЧ-инфекции, независимо от того, получает ли мать АРТ.

Вакцинация БЦЖ в более старших возрастных группах рекомендуется для:

- непривитых детей более старшего возраста, подростков и взрослых из стран с высокой заболеваемостью ТБ и/или высоким бременем лепры с отрицательным результатом ТКП или теста IGRA;
- непривитых детей более старшего возраста, подростков и взрослых с отрицательным результатом ТКП или теста IGRA, переезжающих из страны с низкой заболеваемостью ТБ и/или бременем лепры в страну с высокими аналогичными показателями;
- непривитых людей с отрицательным результатом ТКП или теста IGRA, подверженных профессиональному риску в странах с низкой и высокой заболеваемостью ТБ (например, медицинских работников, лаборантов, студентов медицинских ВУЗов, сотрудников пенитенциарных учреждений, других групп, подверженных профессиональному риску).

Проведение ревакцинации не рекомендуется, но изучается в рамках клинических испытаний.

12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И СТРАТЕГИЧЕСКОЕ ВИДЕНИЕ

Настоящее региональное руководство призвано информировать все заинтересованные стороны, участвующие в работе по профилактике и лечению ЛУ-ТБ у детей и подростков. В настоящее время имеется множество полезных руководящих документов для врачей, занимающихся лечением детей и подростков, подверженных риску инфицирования ЛУ-ТБ или имеющих активную форму ЛУ-ТБ. Они включают в себя руководства по практической работе. Так как настоящая публикация основана на фактических данных, она требует регулярного обновления в соответствии с новейшими данными и знаниями. Проблема детского и подросткового ТБ, вызванного как лекарственно-чувствительными, так и резистентными штаммами микобактерий туберкулеза, требует повышенного приоритетного внимания при реализации мер противодействия этой серьезной угрозе общественному здравоохранению на региональном уровне. Ликвидация ТБ, предусмотренная Целями в области устойчивого развития и Стратегией по ликвидации ТБ, будет возможна только при использовании целенаправленных подходов, ориентированных на молодежь. Дальнейшие исследования новых лекарственных препаратов и рандомизированные клинические исследования позволят определить наиболее

эффективные режимы химиотерапии. Рекомендуемые безынъекционные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ являются первым шагом на пути к более удобному и легче переносимому пациентами лечению. Более совершенная вакцина станет наиболее эффективным средством предотвращения дальнейших случаев инфицирования и заболевания среди детей и подростков, однако широкое внедрение доказавшей свою безопасность вакцинации БЦЖ, несмотря на ее частичную эффективность, по-прежнему имеет важное значение для снижения числа случаев диссеминированных форм ТБ у детей раннего возраста. Наконец, необходима дальнейшая интеграция профилактики и лечения ТБ у молодых людей в работу первичного звена здравоохранения и других служб по борьбе с инфекционными заболеваниями для повышения осведомленности о взаимосвязи между всеми сферами детского здоровья и, в особенности, инфекционными заболеваниями. Обеспечение комплексного оказания услуг здравоохранения будет существенным образом способствовать решению фундаментальных задач, стоящих перед национальным программ по борьбе с ТБ в настоящее время.

13. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>, accessed 23 July 2019).
2. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J.* 2018; 51(2). doi:10.1183/13993003.02352-2017.
3. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet.* 2014; 383(9928):1572–9. doi:10.1016/S0140-6736(14)60195-1.
4. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(5):3–6. doi:10.5588/ijtld.17.0357.
5. Soeters M, de Vries AM, Kimpen JLL, Donald PR, Schaaf HS. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape – the influence of HIV infection and drug resistance. *S Afr Med J.* 2005;95(8):602–6 (<http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/1787/0>, accessed 23 July 2019).
6. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(8):498–510. doi:10.1016/S1473-3099(08)70182-8.
7. Gröschel MI, van den Boom M, Migliori GB, Dara M. Prioritising children and adolescents in the tuberculosis response of the WHO European Region. *Eur Respir Rev.* 2019; 28(151):180106. doi:10.1183/16000617.0106-2018.
8. Marais BJ, Schaaf HS, Graham SM. Child health and tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2014; 2:254–6. doi:10.1016/S2213-2600(14)70009-8.
9. Graham SM, Grzemska M, Brands A, Nguyen H, Amini J, Triasih R, et al. Regional initiatives to address the challenges of tuberculosis in children: perspectives from the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis.* 2015; 32:166–9. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.013.
10. Дорожная карта по реализации плана действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. На пути к ликвидации туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/391485/50148-WHO-TB-Plan_RU_webfinal.pdf?ua=1, по состоянию на 26 ноября 2019).
11. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A, Sahalchik E, Astrauko A, van Gemert W, et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk. *Eur Respir J.* 2012; 39:1425–31. doi:10.1183/09031936.00145411.
12. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:449–56. doi:10.1016/S1473-3099(12)70033-6.
13. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2018; 15:e1002591. doi:10.1371/journal.pmed.1002591.
14. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. Европейский региональный комитет ВОЗ, шестьдесят первая сессия. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2011 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/147738/wd15R_TB_111391_lko.pdf?ua=1, по состоянию на 26 ноября 2019).
15. План действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. Шестьдесят пятая сессия Европейского регионального комитета ВОЗ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 (<http://www.euro.who.int/ru/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/65th-session/documentation/working-documents/eurrc6517-rev.1-tuberculosis-action-plan-for-the-who-european-region-20162020>, по состоянию на 26 ноября 2019).

16. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://www.who.int/tb/publications/elimination_framework/en/, accessed 21 January 2019).
17. The Paradigm Shift 2016–2020. Global Plan to End TB. Geneva: Stop TB Partnership; 2015 (http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanToEndTB_TheParadigmShift_2016-2020_StopTBPartnership.pdf, accessed 2 August 2019).
18. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-18_Mar_2019.pdf, accessed 2 August 2019).
19. Progressing towards TB elimination. Stockholm: European Centre for Disease Control; 2010 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/101111_SPR_Progressing_towards_TB_elimination.pdf, accessed 23 July 2019).
20. Политическая декларация заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по борьбе с туберкулезом. Нью-Йорк: Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций; 2018 (<https://undocs.org/ru/A/RES/73/3>, по состоянию на 26 ноября 2019).
21. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization; 2014 (<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed 2 August 2019).
22. Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf;jsessionid=0091B4E33B1B78748FB-9B655AA54CE74?sequence=1, по состоянию на 26 ноября 2019).
23. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J.* 2015; 45:928–52. doi:10.1183/09031936.00214014.
24. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J.* 1991; 4:1288–95 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1804678>, accessed 2 August 2019).
25. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013; 2:100–9. doi:10.1093/jpids/pit012.
26. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>, accessed 29 April 2019).
27. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesselting AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12:469–79. doi:10.1016/S1473-3099(11)70366-8.
28. Management of drug-resistant tuberculosis in children: a field guide. Fourth edition. Boston: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2019 (http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf, accessed 23 July 2019).
29. Tiberi S, Pontali E, Tadolini M, D'Ambrosio L, Migliori GB. Challenging MDR-TB clinical problems – The case for a new Global TB Consilium supporting the compassionate use of new anti-TB drugs. *Int J Infect Dis.* 2019; 80:568–572. doi:10.1016/j.ijid.2019.01.040.
30. Watkins DA, Yamey G, Schäferhoff M, Adeyi O, Alleyne G, Alwan A, et al. Alma-Ata at 40 years: reflections from the Lancet Commission on Investing in Health. *Lancet.* 2018; 392:1434–60. doi:10.1016/S0140-6736(18)32389-4.

31. Framework Action Plan to Fight Tuberculosis in the European Union. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2008 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0803_SPR_TB_Action_plan.pdf, accessed 24 July 2019).
32. D'Ambrosio L, Dara M, Tadolini M, Centis R, Sotgiu G, van der Werf MJ, et al. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur Respir J.* 2014; 43:1410–20. doi:10.1183/09031936.00198813.
33. Collin SM, de Vries G, Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, Anderson SR, et al. Tuberculosis in the European Union and European Economic Area: a survey of national tuberculosis programmes. *Eur Respir J.* 2018; 52. doi:10.1183/13993003.01449-2018.
34. Общая позиция Организации Объединенных Наций в отношении ликвидации ВИЧ-инфекции, туберкулеза и вирусных гепатитов посредством межсекторального сотрудничества (2018 г.). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2018 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hiv-aids/publications/2018/united-nations-common-position-on-ending-hiv-tb-and-viral-hepatitis-through-intersectoral-collaboration-2018>, по состоянию на 26 ноября 2019).
35. Intersectoral action for health – Experiences from small countries in the WHO European Region. Geneva: WHO Regional Office for Europe; 2016 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/325322/ISA-Experiences-small-countries-WHO-ER.pdf?ua=1, accessed 24 July 2019).
36. Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, Glaziou P, Dara M, Floyd K. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. *Eur Respir J.* 2013; 42: 701–7. doi:10.1183/09031936.00175812.
37. Marais BJ, Tadolini M, Zignol M, Migliori GB. Paediatric tuberculosis in Europe: lessons from Denmark and inclusive strategies to consider. *Eur Respir J.* 2014; 43:678–84. doi:10.1183/09031936.00133613.
38. Simon Schaaf H, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.* 2002; 109:765–71. doi:10.1542/peds.109.5.765.
39. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis. *Pediatrics.* 2015; 136:e50–9. doi:10.1542/peds.2015-0172.
40. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:1193–1201. doi:10.1016/S1473-3099(16)30132-3.
41. Knight GM, McQuaid CF, Dodd PJ, Houben RMGJ. Global burden of latent multidrug-resistant tuberculosis: trends and estimates based on mathematical modelling. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(8)903–12 doi:10.1016/S1473-3099(19)30307-X.
42. Tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J.* 2012; 40:294–7. doi:10.1183/09031936.00187711.
43. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/en/>, accessed 2 August 2019).
44. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>, accessed 2 August 2019).
45. Draft multisectoral accountability framework to accelerate progress to end TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/tb/features_archive/WHO_accountability_framework_TB/en/, accessed 25 July 2019).
46. Guiding principles to reduce tuberculosis transmission in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2018/guiding-principles-to-reduce-tuberculosis-transmission-in-the-who-european-region-2018>, accessed 25 July 2019).
47. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf>, по состоянию на 26 ноября 2019).

48. World Development Indicators. The World Bank [website] (<http://wdi.worldbank.org/table/2.1>, accessed 16 November 2018).
49. Acosta CD, Rusovich V, Harries AD, Ahmedov S, van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2:e15–7. doi:10.1016/S2214-109X(13)70153-0.
50. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1078–90. doi:10.1164/rccm.200511-1809SO.
51. DiNardo AR, Kay AW, Maphalala G, Harris NM, Fung C, Mtetwa G, et al. Diagnostic and treatment monitoring potential of a stool-based quantitative polymerase chain reaction assay for pulmonary tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99:310–16. doi:10.4269/ajtmh.18-0004.
52. Andriyoko B, Janiar H, Kusumadewi R, Klinkenberg E, de Haas P, Tiemersma E. Simple stool processing method for the diagnosis of pulmonary TB using GeneXpert MTB/Rif. *Eur Respir J*. 2018; 53:1801832. doi:10.1183/13993003.01832-2018.
53. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol*. 2018; 44:134–44. doi:10.1590/s1806-37562017000000461.
54. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:392–402. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141729>, accessed 2 August 2019).
55. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr*. 2005; 25:79–86. doi:10.1179/146532805X45665.
56. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8:636–47 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15137548>, accessed 2 August 2019).
57. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in infants and children. *Microbiol Spectr*. 2017; 5(2). doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016.
58. Sant'Anna C, March MF, Barreto M, Pereira S, Schmidt C. Pulmonary tuberculosis in adolescents: radiographic features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13:1566–8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919779>, accessed 2 August 2019).
59. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10:832–6 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1749696>, accessed 2 August 2019).
60. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:470–80. doi:10.1093/cid/cit790.
61. Всемирная организация здравоохранения. Позиция ВОЗ в отношении вакцины БЦЖ – Февраль 2018. Еженедельный эпидемиологический бюллетень ВОЗ. 2018;93:73–96 (https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_BCG_summary_2018_RU.pdf, по состоянию на 26 ноября 2019).
62. Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Soc Sci Med*. 2009; 68:2240–6. doi:10.1016/j.socscimed.2009.03.041.
63. Schaaf HS, Seddon JA. Epidemiology and management of childhood multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Pract*. 2012; 9:701–13. doi:10.2217/cpr.12.62.
64. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, Sirgel FA, de Klerk PJ, Donald PR. Primary drug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000; 4:1149–55 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144457>, accessed 2 August 2019).
65. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:907–12. doi:10.1097/INF.0b013e3181783aca.

66. Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11:370–80 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17394681>, accessed 2 August 2019).
67. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co-infection in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(4):234–40. doi:10.1016/j.siny.2009.02.001.
68. How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. First Edition. Boston: Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2018 (http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2018/03/PE-Guide_English_V1_Mar2018-1.pdf, accessed 2 August 2019).
69. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, Schaaf HS, Hesselring AC, Achar J, et al. New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis. Practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195:1300–10. doi:10.1164/rccm.201606-1227CI.
70. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol.* 1996; 178:1274–82 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8631702>, accessed 2 August 2019).
71. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, Court R, McCarthy N, Sutcliffe P, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017; 17:200. doi:10.1186/s12879-017-2301-4.
72. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest.* 2012; 142:63–75. doi:10.1378/chest.11-3157.
73. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:88–95. doi:10.1164/rccm.201006-0974OC.
74. Critselis E, Amanatidou V, Syridou G, Spyridis NP, Mavrikou M, Papadopoulos NG, et al. The effect of age on whole blood interferon-gamma release assay response among children investigated for latent tuberculosis infection. *J Pediatr.* 2012; 161:632–8. doi:10.1016/j.jpeds.2012.04.007.
75. Howley MM, Painter JA, Katz DJ, Graviss EA, Reves R, Beavers SF, et al. Evaluation of QuantIFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34:35–9. doi:10.1097/INF.0000000000000494.
76. Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C, et al. Performance of tuberculin skin tests and interferon- γ release assays in children younger than 5 years. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37:1235–41. doi:10.1097/INF.0000000000002015.
77. Debord C, De Lauzanne A, Gourguillon N, Guérin-El Khourouj V, Pédrón B, Gaudelus J, et al. Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:995–7. doi:10.1097/INF.0b013e3182272227.
78. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2013; 41:140–56. doi:10.1183/09031936.00070812.
79. Huang C-C, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L, et al. Isoniazid preventive therapy protects against tuberculosis among household contacts of isoniazid-resistant patients. *bioRxiv.* 2018:479865. doi:10.1101/479865.
80. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:1670–7. doi:10.1093/cid/cix208.
81. Jackson MA, Schutze GE, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016; 138. doi:10.1542/peds.2016-2706.
82. Dixit A, Karandikar MV, Jones S, Nakamura MM. Safety and tolerability of moxifloxacin in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018; 7:e92–e101. doi:10.1093/jpids/piy056.

83. Goldman J, Kearns G. Fluoroquinolone use in paediatrics: focus on safety and place in therapy. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/fluoroquinolone_review.pdf, accessed 25 July 2019).
84. Gröschel MI, Walker TM, van der Werf TS, Lange C, Niemann S, Merker M. Pathogen-based precision medicine for drug-resistant tuberculosis. *PLoS Pathog.* 2018; 14:e1007297. doi:10.1371/journal.ppat.1007297.
85. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med.* 2017; 5:291–360. doi:10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
86. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to isoniazid and rifampicin. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250586/9789241511261-eng.pdf?sequence=1>, accessed 25 July 2019).
87. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf?sequence=1>, accessed 25 July 2019).
88. Hain-Lifesciences line probe assays for mycobacteria [website] (<https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/tuberculosis.html>, accessed 2 August 2019).
89. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2008; 32:1165–74. doi:10.1183/09031936.00061808.
90. Yadav R, Saini A, Kaur P, Behera D, Sethi S. Diagnostic accuracy of GenoType® MTBDRsl VER 2.0 in detecting second-line drug resistance to *M. tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22:419–24. doi:10.5588/ijtld.17.0663.
91. Gao Y, Zhang Z, Deng J, Mansjö M, Ning Z, Li Y, et al. Multi-center evaluation of GenoType MTBDRsl line probe assay for rapid detection of pre-XDR and XDR *Mycobacterium tuberculosis* in China. *J Infect.* 2018; 77:328–34. doi:10.1016/j.jinf.2018.06.014.
92. Jian J, Yang X, Yang J, Chen L. Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on isolates from Beijing, China. *Infect Drug Resist.* 2018; 11:1627–34. doi:10.2147/IDR.S176609.
93. Rice JP, Seifert M, Moser KS, Rodwell TC. Performance of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in a low-incidence, high-resource setting. *PLoS One.* 2017; 12:e0186139. doi:10.1371/journal.pone.0186139.
94. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015; 3:451–61. doi:10.1016/S2213-2600(15)00095-8.
95. Opota O, Zakhm F, Mazza-Stalder J, Nicod L, Greub G, Jatton K. Added-value of Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a low prevalence setting. *J Clin Microbiol.* 2018; 57(2):e01717–18. doi:10.1128/JCM.01717-18.
96. Основные индикаторы и цели по усилению лабораторных служб в рамках стратегии по ликвидации туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (<https://www.who.int/tb/publications/labindicators/ru/>, по состоянию на 26 ноября 2019).
97. Lange C, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Brighenti S, Diacon AH, DiNardo AR, et al. Perspectives for personalized therapy for patients with multidrug-resistant tuberculosis. *J Intern Med.* 2018; 284:163–88. doi:10.1111/joim.12780.
98. Miotto P, Tessema B, Tagliani E, Chindelevitch L, Starks AM, Emerson C, et al. A standardised method for interpreting the association between mutations and phenotypic drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2017; 50. doi:10.1183/13993003.01354-2017.

99. Cabibbe AM, Sotgiu G, Izco S, Migliori GB. Genotypic and phenotypic *M. tuberculosis* resistance: guiding clinicians to prescribe the correct regimens. *Eur Respir J.* 2017; 50. doi:10.1183/13993003.02292-2017.
100. Cabibbe AM, Walker TM, Niemann S, Cirillo DM. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J.* 2018; 52. doi:10.1183/13993003.01163-2018.
101. CRYPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguet C, Arandjelovic I, Bi L, Beckert P, Bonnet M, et al. Prediction of susceptibility to first-line tuberculosis drugs by DNA sequencing. *N Engl J Med.* 2018; 379:1403–15. doi:10.1056/NEJMoa1800474.
102. England world leaders in the use of whole genome sequencing to diagnose TB. Public Health England [website] (<https://www.gov.uk/government/news/england-world-leaders-in-the-use-of-whole-genome-sequencing-to-diagnose-tb>, accessed 25 July 2019).
103. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>, accessed 2 August 2019).
104. Nimmo C, Doyle R, Burgess C, Williams R, Gorton R, McHugh TD, et al. Rapid identification of a *Mycobacterium tuberculosis* full genetic drug resistance profile through whole genome sequencing directly from sputum. *Int J Infect Dis.* 2017; 62:44–6. doi:10.1016/j.ijid.2017.07.007.
105. Doyle RM, Burgess C, Williams R, Gorton R, Booth H, Brown J, et al. Direct whole-genome sequencing of sputum accurately identifies drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* faster than MGIT culture sequencing. *J Clin Microbiol.* 2018; 56. doi:10.1128/JCM.00666-18.
106. Cabibbe AM, Trovato A, De Filippo MR, Ghodousi A, Rindi L, Garzelli C, et al. Countrywide implementation of whole genome sequencing: an opportunity to improve tuberculosis management, surveillance and contact tracing in low incidence countries. *Eur Respir J.* 2018; 51. doi:10.1183/13993003.00387-2018.
107. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf, accessed 25 July 2019).
108. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf>, accessed 25 July 2019).
109. AK Detjen, Gnanashanmugam D, Talens A. A framework for integrating childhood tuberculosis into community-based child health care. Washington, DC: CORE Group, 2013 (https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/Framework_for_Integrating_TB_Final.pdf, accessed 25 July 2019).
110. Strengthening community and primary health systems for TB. A consultation on childhood TB integration. New York: United Nations Children's Fund; 2016 ([https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_\(Web\).pdf](https://www.unicef.org/health/files/2016_UNICEF_Strengthening_PHC_systems_for_TB_FINAL_report_(Web).pdf), accessed 25 July 2019).
111. Detjen AK, Essajee S, Grzemska M, Marais BJ. Tuberculosis and integrated child health – Rediscovering the principles of Alma Ata. *Int J Infect Dis.* 2019; 80S:S9–S12. doi:10.1016/j.ijid.2019.02.042.
112. Patel LN, Detjen AK. Integration of childhood TB into guidelines for the management of acute malnutrition in high burden countries. *Public Health Action.* 2017; 7:110–15. doi:10.5588/pha.17.0018.
113. Cain KP, Anekthananon T, Burapat C, Akksilp S, Mankhatitham W, Srinak C, et al. Causes of death in HIV-infected persons who have tuberculosis, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:258–64 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193270>, accessed 2 August 2019).

114. Coetzee D, Hilderbrand K, Goemaere E, Matthys F, Boelaert M. Integrating tuberculosis and HIV care in the primary care setting in South Africa. *Trop Med Int Health*. 2004; 9:A11–5. doi:10.1111/j.1365-3156.2004.01259.x.
115. Uyei J, Coetzee D, Macinko J, Weinberg SL, Guttmacher S. Measuring the degree of integrated tuberculosis and HIV service delivery in Cape Town, South Africa. *Health Policy Plan*. 2014; 29:42–55. doi:10.1093/heapol/czs131.
116. Naidoo K, Gengiah S, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Barker P, Nunn A, et al. Addressing challenges in scaling up TB and HIV treatment integration in rural primary healthcare clinics in South Africa (SUTHI): a cluster randomized controlled trial protocol. *Implement Sci*. 2017; 12:129. doi:10.1186/s13012-017-0661-1.
117. Модель противотуберкулезной помощи, ориентированная на нужды людей для стран ВЕЦА. Первое издание. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2017 (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/publications/2017/a-people-centred-model-of-tb-care-2017>, по состоянию на 26 ноября 2019).
118. Jonckheree S, Furin J. Overcoming challenges in the diagnosis, prevention, and treatment of pediatric drug-resistant tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*. 2017; 11:385–94. doi:10.1080/17476348.2017.1309294.
119. Ethics guidance for the implementation of the End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254820/9789241512114-eng.pdf?sequence=1>, accessed 25 July 2019).
120. Lissienko K. Introduction to principles guiding provision of health and disability services. Kids Health [website] (<https://www.kidshealth.org.nz/introduction-principles-guiding-provision-health-and-disability-services?language=ko>, accessed 17 June 2019).
121. Knight GM, Griffiths UK, Sumner T, Laurence YV, Gheorghe A, Vassall A, et al. Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111:15520–5. doi:10.1073/pnas.1404386111.
122. Dara M, Acosta CD, Rusovich V, Zellweger JP, Centis R, Migliori GB, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J*. 2014; 43:24–35. doi:10.1183/09031936.00113413.
123. Uplekar M, Weil D, Lonroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015; 385:1799–1801. doi:10.1016/S0140-6736(15)60570-0.
124. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. 2011; 8:e1001012. doi:10.1371/journal.pmed.1001012.
125. Dierig A, Tebruegge M, Krivec U, Heining U, Ritz N, Paediatric Tuberculosis Network European Trials group (ptbnet). Current status of Bacille Calmette Guérin (BCG) immunisation in Europe – A ptbnet survey and review of current guidelines. *Vaccine*. 2015; 33:4994–9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.097.
126. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ*. 1990; 68:93–108 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2189588>, accessed 2 August 2019).
127. Teo SSS, Smeulders N, Shingadia DV. BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. *Vaccine*. 2005; 23:2676–9. doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.052.
128. Bolger T, O'Connell M, Menon A, Butler K. Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland. *Arch Dis Child*. 2006; 91:594–7. doi:10.1136/adc.2005.078972.
129. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JAC, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2013; 17:1–372, v–vi. doi:10.3310/hta17370.
130. Whittaker E, Nicol MP, Zar HJ, Tena-Coki NG, Kampmann B. Age-related waning of immune responses to BCG in healthy children supports the need for a booster dose of BCG in TB endemic countries. *Sci Rep*. 2018; 8:15309. doi:10.1038/s41598-018-33499-4.

131. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014; 349:g4643. doi:10.1136/bmj.g4643.
132. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6:162–70. doi:10.1016/S1473-3099(06)70412-1.
133. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guédénon A, Steunou C, Zinsou C, et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun*. 2004; 72:62–65 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14688081>, accessed 2 August 2019).
134. Biering-Sørensen S, Aaby P, Lund N. Early BCG-Denmark and neonatal mortality among infants weighing <2500 g: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2017; 65:1183–90 (<https://academic.oup.com/cid/article-abstract/65/7/1183/4079383>, accessed 2 August 2019).
135. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016; 352:aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098.
136. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med*. 2018; 379:138–49. doi:10.1056/NEJMoa1714021.
137. Kaufmann SHE, Dockrell HM, Drager N, Ho MM, McShane H, Neyrolles O, et al. TBVAC2020: Advancing tuberculosis vaccines from discovery to clinical development. *Front Immunol*. 2017; 8:1203. doi:10.3389/fimmu.2017.01203.

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Северная Македония
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чехия
Швейцария
Швеция
Эстония



Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро
UN City, Marmorvej 51, DK-2100
Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: eurocontact@who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int