



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У ДЕТЕЙ

Рустамова Саодат Абдуллаевна

Бухарский государственный медицинский институт, кафедра
Фтизиатрии и Пульмонологии

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 01-June 2023 yil

Ma'qullandi: 05-June 2023 yil

Nashr qilindi: 10-June 2023 yil

KEY WORDS

туберкулёз, диагностика, дети,
иммунологические пробы

ABSTRACT

В мире уровень заболеваемости туберкулезом стабилизировался на низком уровне, а заболевание в значительной степени сконцентрировано в общинах иммигрантов, где могут заболеть дети. Многие клиницисты рассматривают туберкулез как болезнь взрослых, поэтому его редко учитывают при дифференциальной диагностике больных детей. В этой статье представлен краткий обзор естественного течения заболевания у детей, чтобы продемонстрировать важность тщательного сбора анамнеза контакта с туберкулезом. В нем также содержатся рекомендации по диагностике, лечению и профилактике туберкулеза у детей

Ведение педиатрических случаев несложно, если тщательно учитывать важные различия с болезнью взрослых; эти различия обсуждаются подробно. Туберкулез (ТБ) остается основной, но часто не распознанной причиной заболевания и смерти среди женщин и детей в эндемичных по туберкулезу районах[1].

Случаи заболевания в высокой степени сконцентрированы в районах, пострадавших от бедности, социальных потрясений, заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и наркомании. Устойчивый ТБ [2,3] с увеличением количества международных поездок и иммиграции, что создает серьезные проблемы для борьбы с ТБ. В Австралии показатели заболеваемости ТБ являются одними из самых низких в мире и составляют 5–6 случаев на 100 000 населения в год[4]. Однако показатели сильно варьируют и могут быть в 10 раз выше в определенных подгруппах населения. Более 85% случаев приходится на иммигрантское население и представляет собой завозную инфекцию, при этом в первую пятерку стран происхождения входят Индия, Вьетнам, Филиппины, Китай и Индонезия, где зарегистрированы высокие показатели лекарственно-устойчивого ТБ[2,4]. Доказательства местной передачи ограничены и ограничены определенными кластерами заболеваний.[5] В Новом Южном Уэльсе (NSW) зарегистрировано самое высокое абсолютное число случаев ТБ в Австралии.[4,6]

В 2008 г. дети в возрасте до 15 лет составляли менее 5% заболевших, бремени (18/498),[6] аналогично другим развитым странам с минимальной внутренней

передачей и рутинным предоставлением постконтактной профилактики маленьким и уязвимым детям.[7,8] Несмотря на небольшое число детей с ТБ, австралийские клиницисты должны рассматривать ТБ как часть дифференциального диагноза, поскольку случаи наблюдаются через регулярные промежутки времени[9–13]. Этот краткий обзор посвящен последним достижениям в диагностике и вопросам, связанным с клинической помощью детям с ТБ. Естественная история болезни в литературе, посвященной до химиотерапевтического лечению, приводится подробное описание естественной истории болезни, которое служит ориентиром для оценки риска и лечения первичная инфекция; это называется «окном риска». Еще одним наблюдением является ярко выраженный бимодальный профиль риска: наибольшему риску подвержены очень маленькие дети (в возрасте до 2 лет); надир происходит примерно в возрасте 5–10 лет, а затем наблюдается увеличение с началом полового созревания. Это совпадает с радикальным сдвигом в спектре заболеваний. У маленьких детей преобладает поражение лимфатических узлов со сдавлением дыхательных путей или без него из-за усиленной реакции лимфатических узлов и небольшой эластичности дыхательных путей. Диссеминированное заболевание также более распространено из-за незрелых Т-клеточных ответов и плохого сдерживания болезни. Внезапное переключение на туберкулез взрослого типа, которое происходит в период полового созревания, сначала у девочек, а затем у мальчиков, остается загадкой, но может пролить свет на ключевые переменные, лежащие в основе индивидуальной уязвимости[16]. Важно помнить, что дети-подростки с заболеванием взрослого типа очень заразны[17].

Диагностика. Детей обычно обследуют на ТБ в результате скрининга иммигрантов, расследования контактов или после поступления с симптомами или признаками, указывающими на заболевание ТБ. Важно различать эти разные точки входа, поскольку они влияют на диагностическую работу и интерпретацию результатов. Инфекция *Mycobacterium tuberculosis*, обнаруженная во время скрининга иммигрантов, вероятно, отражает отдаленную инфекцию в прошлом с уменьшенным риском прогрессирования заболевания, если только это не ребенок раннего возраста или человек с ослабленным иммунитетом. Инфицирование *M.tuberculosis*, обнаруженное во время обследования контактов, скорее всего, произошло недавно, что подразумевает более высокий риск прогрессирования заболевания, хотя он по-прежнему сильно зависит от возраста. В этой популяции изолированные рентгенологические находки у бессимптомных детей проблематичны, поскольку часто визуализируются переходящие элементы Гон/первичный комплекс, которые не обязательно указывают на активное заболевание. Обсервационные исследования и текущие рекомендации Всемирной организации здравоохранения показывают, что скрининг на основе симптомов является адекватным, по крайней мере, для детей старшего возраста, а полного отсутствия текущих симптомов достаточно, чтобы исключить заболевание ТБ в этой группе[18,19].

Клиническая оценка. Дети редко имеют почти патогномоничные признаки туберкулеза, такие как туберкулёзная выпуклость; большинство клинических неспецифических проявлений. Фактически, одной из замечательных особенностей внутригрудного ТБ является, частое отсутствие физических признаков, несмотря на

наличие стойких неремиттирующих симптомов. Кроме того, несмотря на минимальные клинические данные, клиницисты могут быть удивлены рентгенографическими масштабами заболевания. Патофизиологическое объяснение этого несоответствия неясно, но может отражать тот факт, что туберкулез часто вызывает васкулит (как это наблюдается при туберкулезном менингите) в дополнение к паренхиматозному поражению. Это означает, что как кислородный обмен, так и кровоснабжение снижены в пораженных частях легкого, что ограничивает результирующее несоответствие вентиляции и перфузии, что может объяснить частое отсутствие острой дыхательной недостаточности, несмотря на обширное поражение легких. Подробный анамнез должен изучить вероятность недавнего (в течение последних 12 месяцев) контакта с ТБ и позволить точно охарактеризовать симптомы. Это важно, потому что плохо определенные симптомы имеют слабую дискриминационную способность[20]. Общие конституциональные симптомы включают снижение аппетита (наиболее информативно недавнее потеря веса), утомляемость или снижение игривости и лихорадку. Несмотря на то, что туберкулез является инфекционным заболеванием, лихорадка часто отсутствует, субфебрильная или прерывистая. При поражении легких у детей обычно наблюдается постоянный непрекращающийся кашель, который не реагирует на стандартное лечение первой линии. Компрессия дыхательных путей может проявляться в виде громких (обширных дыхательных путей) свистящих хрипов, которые не реагируют на бронходилататоры. Клиническое наблюдение является полезным диагностическим инструментом у детей с легкими проявлениями заболевания, у которых диагноз не может быть установлен с уверенностью[20].

Визуализирующие исследования. Рентгенография грудной клетки, как правило, является наиболее информативным исследованием и должна включать как фронтальную, так и боковую проекции. Боковые проекции важны, поскольку они улучшают оценку средостения и прикорневых областей. Детский внутригрудной ТБ имеет широкий спектр проявлений, связанных с различными нозологическими формами, что оправдывает тщательную классификацию[21,22]. Видима, внутригрудная лимфаденопатия со сдавлением дыхательных путей или без него в высокой степени указывает на заболевание ТБ. Компьютерная томография грудной клетки (КТ) высокого разрешения обеспечивает наиболее точную визуализацию внутригрудных структур[23], но из-за высокой стоимости и связанного с этим облучения ее использование следует ограничивать сложными случаями. КТ и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) — лучший способ визуализации внелегочных поражений, особенно внутричерепной патологии. МРТ более чувствителен для выявления поражений ствола головного мозга или ранних дефектов перфузии (инфарктов), а также обеспечивает лучшую оценку позвоночника и мягких тканей.

Лабораторные методы исследования. И ни кожный туберкулиновый кожный тест (TST), ни тесты на высвобождение гамма-интерферона (IGRA) (например, QuantiFERON-Gold In Tube) не предлагают простого решения[25]. IGRA не заменяют TST для выявления инфекции *M.tuberculosis* у детей и, как и TST, не может использоваться для исключения ТБ. В некоторых клинических ситуациях IGRA могут использоваться в

дополнение к TST для повышения чувствительности и специфичности при выявлении туберкулезной инфекции[25]. Микроскопия мазка имеет низкую чувствительность у маленьких детей, большинство из которых малобациллярны и не могут откашливать мокроту; он был в значительной степени заменен культуральными тестами и тестами амплификации нуклеиновых кислот (NAAT). В целом, выход культуры у детей ниже, чем у взрослых, в зависимости от тяжести заболевания, а также от качества, количества и типа собранных образцов. В двух исследованиях оценивали эффективность экспресс-анализа Xpert MTB/RIF на основе МАНК у детей, демонстрируя характеристики эффективности, аналогичные исследованиям на взрослых, с превосходной специфичностью и обнаружением около 70% случаев с положительным посевом[26,27]. Сбор адекватных образцов из дыхательных путей у маленьких детей является проблематичным, но аспирация желудка, индуцированная мокрота (с отсасыванием из гортани или без него) и бронхоальвеолярный лаваж (у некоторых пациентов) предлагают возможные альтернативы. Комбинация образцов обеспечивает наилучший результат.28 Тонкоигольная аспирационная биопсия очень полезна у детей с опухолью периферических лимфатических узлов[29]. При туберкулезном менингите медленное клиническое начало, плеоцитоз спинномозговой жидкости (с общим числом клеток 500) и повышенный уровень белка весьма наводит на размышления[30]. Несмотря на обсуждаемые проблемы, бактериологическое подтверждение следует всегда предпринимать, хотя оно не должно задерживать начало лечения у маленьких и уязвимых детей. ТБ может быть диагностирован с относительной уверенностью на основании комбинации клинических, радиологических, лабораторных и гистопатологических (когда это возможно) результатов, соответствующих ТБ, в сочетании с эпидемиологическими факторами и/или иммунологическими признаками инфекции *M.tuberculosis*.

Лечение. Если диагноз ТБ установлен, прагматичная классификация болезни помогает вести лечение и облегчает сравнение случаев. С точки зрения лечения наиболее важными переменными, которые следует учитывать, являются вероятная бактериальная нагрузка, анатомическая локализация и возможность лекарственной устойчивости. Если предполагается высокая бациллярная нагрузка, использование нескольких препаратов во время интенсивной фазы лечения снижает риск приобретенной лекарственной устойчивости. Следует также учитывать возможное вовлечение «убежищ», таких как головной мозг и спинномозговая жидкость (ЦСЖ), поскольку проникновение лекарств в ЦСЖ весьма вариабельно[31]. Высокие и/или растущие показатели лекарственно-устойчивого ТБ, зарегистрированные во многих странах. в Азиатско-Тихоокеанском регионе, Восточной Европе и странах Африки к югу от Сахары врачам необходимо тщательно изучать пациентов, которые проживали в этих странах или путешествовали через них. Следует заподозрить возможность лекарственно-устойчивого ТБ после тесного контакта с лекарственно-устойчивым источником; у жителей стран с высокой распространенностью лекарственно-устойчивого ТБ; или после контакта с кем-то, кто умер во время лечения туберкулеза, плохо соблюдает режим лечения или нуждался в более чем одном курсе лечения. Лечение туберкулеза направлено на обеспечение длительного излечения без серьезных побочных эффектов для пациента. С точки зрения общественного

здравоохранения важно остановить передачу инфекции и предотвратить появление лекарственной устойчивости. Механизм действия, основные побочные эффекты и рекомендуемые дозы противотуберкулезных препаратов первого ряда, включая рекомендации по дозировке для детей; субоптимальные уровни наркотиков являются результатом использования взрослых доз с поправкой на вес. При отсутствии лекарственной устойчивости наиболее вероятной причиной плохого ответа на лечение является несоблюдение режима лечения. Если у ребенка возникает рецидив туберкулеза более чем через 6–12 месяцев после завершения лечения и клинического излечения, это, скорее всего, представляет собой повторное заражение. Подойдет стандартное лечение первой линии (при отсутствии факторов риска лекарственно-устойчивого заболевания); нет показаний к использованию усиленного режима повторного лечения. При плохом ответе на приверженную терапию требуется тщательная переоценка первоначального диагноза и оценка лекарственной устойчивости. В Новом Южном Уэльсе все положительные культуры проходят тестирование на лекарственную чувствительность, что дает дополнительную мотивацию для получения бактериологического подтверждения. При лекарственно-устойчивом ТБ основные принципы лечения остаются неизменными, и можно добиться отличных результатов[32]. Все дети с диагнозом ТБ должны пройти тестирование на ВИЧ-инфекцию; Недавно был проведен обзор ведения коинфицированных детей[33]. Профилактика Стратегии профилактики включают вакцинацию, до- и постконтактную профилактику, лечение «латентной» инфекции и вторичную профилактику (проводимую после завершения лечения ТБ). Вакцинация против бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ) снижает риск диссеминированного (милиарного) заболевания и туберкулезного менингита у детей раннего возраста, но защита является неполной и не обеспечивает постоянной защиты от ТБ взрослого типа[34]. Она не включена в плановую вакцинацию графиков в Австралии, однако это следует учитывать, когда уязвимые дети (например, в возрасте до 2 лет) подвергаются воздействию среды с высоким риском, например, посещая эндемичные по туберкулезу страны. Продолжаются исследования по разработке новых вакцин с повышенной эффективностью и безопасностью. Тщательная стратификация риска позволяет выявить тех, кто в наибольшей степени нуждается в профилактической терапии после контакта с ТБ. Целевая популяция для проведения профилактической терапии может различаться в зависимости от осуществимости и имеющихся ресурсов, но все дети младшего возраста (в возрасте до 5 лет) и/или дети с ослабленным иммунитетом должны получать профилактическую терапию после документально подтвержденного воздействия/инфицирования[19]. При хорошем соблюдении режима и в при отсутствии лекарственной устойчивости монотерапия изониазидом обеспечивает превосходную защиту после документально подтвержденного воздействия/инфекции. Тем не менее, родители часто неохотно проводят «лечение» в остальном здорового ребенка, а соблюдение режима лечения является сложной задачей. Лечение изониазидом и рифампицином в течение 3 месяцев продемонстрировало эквивалентную эффективность и улучшенную приверженность по сравнению с 9-месячным лечением только изониазидом без увеличения побочных эффектов. Двенадцать доз рифапентина и изониазида еженедельно доказали свою

эффективность в недавнем исследовании у взрослых[36], но этот режим пока не может быть рекомендован для детей в возрасте до 12 лет, пока не будут получены дополнительные данные о безопасности и эффективности. У ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию, следует учитывать лекарственные взаимодействия при использовании всех схем, содержащих рифампицин[33].

Заклучение.

В эндемичных странах, из которых Австралия продолжает принимать иммигрантов, дети страдают от огромного, но недооцененного бремени туберкулеза. Остается множество задач: разработать более эффективные вакцины, улучшить диагностику и сократить сроки лечения. Тем не менее, стоит подчеркнуть, что большинству детей не помешало бы разумное применение существующих инструментов.

References:

1. Marais BJ, Gupta A, Starke JR, El Sony A. Tuberculosis in women and children. *Lancet* 2010; 375: 2057–9. doi:10.1016/S0140-6736(10)60579-X
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization; 2012.
3. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lo'nnwroth K, Getahun H, Migliori GB et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet* 2012; 379: 1902–13. doi:10.1016/S0140-6736(12)60727-2
4. Barry C, Waring J, Stapledon R, Konstantinos A; National Tuberculosis Advisory Committee, for the Communicable Diseases Network Australia. Tuberculosis notifications in Australia, 2008 and 2009. *Commun Dis Intell* 2012; 36(1): 82–94.
5. Merritt TD, Sintchenko V, Jelfs P, Worthing M, Robinson B, Durrheim DN et al. An outbreak of pulmonary tuberculosis in young Australians. *Med J Aust* 2007; 186(5): 240–2.
6. Roberts-Witteveen AR, Christensen A, McAnulty JM. EpiReview: Tuberculosis in NSW, 2008. *N S W Public Health Bull* 2010; 21(7–8): 174–82. doi:10.1071/NB10005
7. Menzies HJ, Winston CA, Holtz TH, Cain KP, Mac Kenzie WR. Epidemiology of tuberculosis among US- and foreign-born children and adolescents in the United States, 1994-2007. *Am J Public Health* 2010; 100(9): 1724–9. doi:10.2105/AJPH.2009.181289
8. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill* 2011; 16(12): 19825.
9. Tebruegge M, Ritz N, Connell T, Curtis N. A 2-year old girl with fever, cough, and tachypnoea. *BMJ* 2009; 338: b1210. doi:10.1136/bmj.b1210
10. Patradoon-Ho PS, Ambler RW. Universal post-arrival screening for child refugees in Australia: isn't it time? *J Paediatr Child Health* 2012; 48(2): 99–102. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01869.x
11. Ritz N, Connell TG, Tebruegge M, Johnstone BR, Curtis N. Tuberculous dactylitis—an easily missed diagnosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(11): 1303–10. doi:10.1007/s10096-011-1239-5
12. Thoo CH, Graf N, Hogan P. Erythema induratum in a Kenyan child. *Australas J Dermatol* 2008; 49(3): 156–8. doi:10.1111/j.1440-0960.2008.00455.x
13. Blyth C, Waring J, Burgner D. Inconspicuous consumption: disseminated tuberculosis following untreated latent infection. *J Paediatr Child Health* 2004; 40(4): 227–9. doi:10.1111/j.1440-1754.2004.00343.x

14. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 348–61. doi:10.1056/NEJMra1008049
15. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of the pre-chemotherapy literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4): 392–402.
16. Donald PR, Marais BJ, Barry CE, 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 1852–4. doi:10.1016/S0140-6736(10)60580-6
17. Curtis AB, Ridzon R, Vogel R, McDonough S, Hargreaves J, Ferry J et al. Extensive transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from a child. *N Engl J Med* 1999; 341: 1491–5. doi:10.1056/NEJM199911113412002
18. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. Radiographic signs and symptoms in children treated for tuberculosis: possible implications for symptom-based screening in resource-limited settings. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(3): 237–40. doi:10.1097/01.inf.0000202140.76368.74
19. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2006.
20. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* 2006; 118(5): e1350–9. doi:10.1542/peds.2006-0519
21. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesseling AC, Donald PR et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004; 34(11): 886–94. doi:10.1007/s00247-004-1238-0
- Gie RP. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low-income countries. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003. Available at:
<http://www.theunion.org/index.php/en/resources/technicalpublications/item/110-diagnostic-atlas-of-intrathoracic-tuberculosis-in-children> (Cited 25 July 2012).
23. Andronikou S, van Hoenacker FM, de Backer AI. Advances in imaging chest tuberculosis: blurring of differences between children and adults. *Clin Chest Med* 2009; 30: 717–44. doi:10.1016/j.ccm.2009.08.022
24. Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Childs Nerv Syst* 2009; 25(8): 941–7. doi:10.1007/s00381-008-0785-3
25. National Tuberculosis Advisory Committee. Position statement on interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell* 2012; 36(1): 125–31.
26. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(11): 819–24. doi:10.1016/S1473-3099(11)70167-0
27. Rachow A, Clowes P, Saathoff E, Mtafya B, Michael E, Ntinginya EN et al. Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(10): 1388–96. doi:10.1093/cid/cis190
28. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB:

- progress and prospects. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(1): 16–21. doi:10.1016/j.prrv.2010.09.008
29. Wright CA, Warren RW, Marais BJ. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(12): 1467–75.
30. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, To" ro" k ME, Misra UK, Prasad K et al. Tuberculous meningitis: defining a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(11): 803–12. doi:10.1016/S1473-3099(10)70138-9
31. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90(6): 375–92. doi:10.1016/j.tube.2010.07.003
32. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 953–64. doi:10.1164/rccm.201206-1001CI
33. Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. TB and HIV in children – advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(1): 39–45. doi:10.1016/j.prrv.2010.09.002
34. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173–80. doi:10.1016/S0140-6736(06)68507-3
35. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis* 2007; 45(6): 715–22. doi:10.1086/520983
36. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2155–66. doi:10.1056/NEJMoa1104875
37. Detjen AK, Mace' C, Perrin C, Graham SM, Grzemska M. Adoption of revised dosage recommendations for childhood tuberculosis in countries with different childhood tuberculosis burdens. *Public Health Action* 2012; 2(4): 126–32. doi:10.5588/pha.12.0052
38. Antibiotic Expert Group. Therapeutic guidelines: antibiotic. Version 14. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2010.
39. Marais BJ, Graham SM, Maeurer M, Zumla A. Progress, challenges and concepts from childhood tuberculosis. *Lancet* (in press).