



Опыт применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

М. Ф. ГУБКИНА^{1,2}, Н. В. ЮХИМЕНКО¹, Ю. Ю. ХОХЛОВА¹, С. С. СТЕРЛИКОВА¹, И. Ю. ПЕТРАКОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. Пролечено 17 детей (медиана возраста 7 лет) с активным туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) у источника инфекции. Бактериовыведителей среди детей не было. Химиотерапия в комбинации 5 препаратов в интенсивную фазу, 4 препарата – в фазу продолжения. Использовали препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность МБТ у источника инфекции. Продолжительность интенсивной фазы и общего курса лечения определялись в соответствии со сроками исчезновения симптомов интоксикации, нормализации гемограммы, положительной рентгенологической динамики. Подтверждали эффективность курса химиотерапии отсутствием рецидива заболевания в отдаленные сроки наблюдения (через 1-3 года после завершения лечения).

Результаты. В 57,1% случаев симптомы интоксикации купированы через 3 мес. лечения, в 42,9% – в более отдаленные сроки, нормализация гемограммы в 53,8% случаев отмечена через 2 мес., в 46,2% – в более поздние сроки. В большинстве случаев (82,4%), начиная с 3 мес. лечения, отмечалась этапная положительная рентгенологическая динамика, в 17,6% случаев рентгенологическая картина оставалась стабильной. В 35,3% случаев в среднем через $8,0 \pm 0,4$ мес. проведено оперативное лечение в плановом порядке. Средняя продолжительность интенсивной фазы составила $4,2 \pm 0,4$ мес., общий курс химиотерапии – $16,0 \pm 0,7$ мес. Через 1-3 года после завершения лечения рецидивов заболевания не наблюдалось.

Ключевые слова: туберкулез, дети, укороченные курсы химиотерапии, множественная и широкая лекарственная устойчивость, эпидемические очаги туберкулеза

Для цитирования: Губкина М. Ф., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю., Стерликова С. С., Петракова И. Ю. Опыт применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 32-38. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-32-38>

Short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis

M. F. GUBKINA^{1,2}, N. V. YUKHIMENKO¹, YU. YU. KHOKHLOVA¹, S. S. STERLIKOVA¹, I. YU. PETRAKOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the efficacy of short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis.

Subjects and methods. 17 children (the median age was 7 years) with active respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) received treatment. None of the children had a positive result of a sputum test. During the intensive phase, chemotherapy consisted of 5 drugs and 4 drugs in the continuation phase. The regimen consisted of the drugs, to which the index case was susceptible. The duration of the intensive phase and the whole course of treatment was determined by the time when symptoms of intoxication were relieved, blood rates returned to normal, and positive X-ray changes were observed. The chemotherapy efficacy was confirmed by the absence of relapse during the long-term follow-up (1-3 years after treatment completion).

Results. In 57.1% of cases, symptoms of intoxication stopped after 3 months of treatment, in 42.9% it happened later; blood rates returned to normal in 53.8% of cases after 2 months, in 46.2% – at a later date. In the majority of cases (82.4%), starting from 3 months of treatment, gradual positive X-ray changes were observed; in 17.6% of cases, the X-ray signs remained stable. On average after 8.0 ± 0.4 months of treatment, 35.3% of cases underwent planned surgery. The median duration of the intensive phase made 4.2 ± 0.4 months, the whole course of chemotherapy was 16.0 ± 0.7 months. No relapses were observed in 1-3 years after treatment completion.

Key words: tuberculosis, children, short course chemotherapy, multiple and extensive drug resistance, nidi of tuberculosis

For citations: Gubkina M.F., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu., Sterlikova S.S., Petrakova I.Yu. Short course chemotherapy in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 32-38. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-32-38>

Для корреспонденции:
Губкина Марина Федоровна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Marina F. Gubkina
Email: detstvocniit@mail.ru

Выбор режима химиотерапии туберкулеза основывается на данных о лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ). У детей из контакта с больным туберкулезом режим химиотерапии определяется исходя из спектра лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции [8]. Связано это с тем, что совпадение спектра лекарственной устойчивости МБТ у заболевших туберкулезом контактных лиц и источника инфекции отмечается в 70-100% случаев [5, 6], а бактериовыделение у детей наблюдается редко: среди детей 0-14 лет в 2017 г. – 5,9% [1]. В соответствии с нормативными документами лечение пациентов с высоким риском множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) МБТ длительное (18-24 мес.) [8].

В последние годы активно обсуждается возможность сокращения сроков лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ (МЛУ/ШЛУ-ТБ) [11-13]. Всемирная организация здравоохранения предлагает при сокращении сроков лечения таких больных до 9 мес. критерием эффективности лечения считать отсутствие рецидива заболевания через 1 год после окончания химиотерапии [10]. В Российской Федерации с 2017 г. проводятся исследования по использованию укороченных курсов химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, в основном у взрослых пациентов. Так, при применении укороченных 12-месячных курсов в работе А. О. Марьяндышева и др. (2019 г.) была достигнута эффективность лечения в 81,0% случаев и соответствовала эффективности лечения при использовании стандартных 18-24-месячных курсов. Отсутствие рецидива туберкулеза зафиксировано в течение полутора лет наблюдения [3].

В исследовании А. А. Токтоговой и др. (2018 г.) указывается, что эффективность укороченных (9-12-месячных) и стандартных (20-24-месячных) курсов химиотерапии у взрослых больных с МЛУ-ТБ не различалась и соответствовала 69,2 и 68,2% [7].

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о персонифицированном подходе к химиотерапии туберкулеза у детей и подростков с учетом возрастных особенностей течения заболевания, а также возможности сокращения сроков лечения, в том числе в случаях из очагов МЛУ/ШЛУ-ТБ [4, 5].

При отсутствии бактериовыделения у ребенка предлагается индивидуализировать выбор числа и комбинации противотуберкулезных препаратов (ПТП) в стартовом режиме, а также продолжительности интенсивной фазы и общего курса химиотерапии в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции. При этом необходимо учитывать распространенность, фазу туберкулезного процесса, а также их изменения, происходящие на фоне лечения [2]. При оценке эффективности проводимой химиотерапии у детей практически невозможно использовать наиболее

важный метод контроля эффективности лечения – микробиологический. Ведущим критерием становится оценка динамики клинико-лабораторных показателей и рентгенологической картины.

Цель исследования: оценить эффективность применения укороченных курсов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ и ШЛУ.

Материалы и методы

В исследование включено 17 пациентов с различными формами туберкулеза органов дыхания, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ у источника инфекции. Возраст детей – от 2 до 12 лет (медиана возраста 7 лет): дошкольников – 8 чел., школьников – 9 чел.; мальчиков – 7 чел., девочек – 10 чел. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) диагностирован у 10 детей, первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 3 чел., инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ) – 4 чел. Процессы с признаками кальцинации выявлены у 10 (58,8%) чел., в фазе инфильтрации – 7 (41,2%). Бактериовыделителей среди детей не было. Все процессы по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) были отнесены к распространенным, поэтому использовали пятикомпонентную комбинацию ПТП в интенсивную фазу лечения с переходом на четырехкомпонентную в фазу продолжения лечения (5 ПТП / 4 ПТП). Комбинацию препаратов подбирали с учетом данных теста на лекарственную чувствительность у источника инфекции, использовали только те препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность. При необходимости использовать в схеме лечения препараты с возрастными ограничениями получали информированное согласие родителей или законных представителей детей. Также получали информированное согласие на участие в научном исследовании. Эффективность проводимой химиотерапии оценивали в два этапа: в период проведения основного курса химиотерапии и в отдаленные сроки наблюдения (через 1-3 года после завершения лечения).

Мониторинг эффективности химиотерапии в период ее проведения включал оценку клинико-лабораторных и рентгенологических признаков заболевания в динамике. Оценивали сроки исчезновения симптомов интоксикации, которые определялись у 14 пациентов, сроки нормализации гемограммы (отклонения от нормы выявлены у 13 чел.), результаты рентгенологических изменений (КТ-контроль каждые 3 мес.).

Подтверждали эффективность выбранной лечебной тактики данными отдаленных наблюдений (через 1-3 года после завершения лечения), отсутствием рецидива заболевания. Данный показатель традиционно используется в отечественной фтизиатрии в качестве критерия эффективности проведенного

лечения. Помимо этого, в 2004 г. международной группой ученых разработана и внедрена в практику система GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluations) – система оценки рисков, эффективности и безопасности новых подходов к лечению [9], согласно которой оценка новых подходов к лечению осуществляется на основании наблюдения за пациентами в течение года после завершения лечения. Данная система может использоваться для изучения малых групп с редкими заболеваниями или в случае применения нового метода лечения. При этом уровень достоверности исследований повышается, если в исследовании получены клинически значимые результаты с учетом приоритетов интересов пациента (снижение продолжительности или стоимости лечения).

В отдаленные сроки после завершения химиотерапии обследовано 12 чел., через 2 года – 8 чел., через 3 года – 5 чел. Оценивали общее состояние пациентов, наличие или отсутствие жалоб, перенесенные заболевания, результаты КТ ОГК.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Спектр лекарственной устойчивости МБТ у источников инфекции и частота использования отдельных ПТП в стартовой комбинации у детей представлены на рис. 1. Наиболее часто наблюдалась лекарственная устойчивость к аминогликозидам (S^*) – 76,5%; устойчивость к стрептомицину (S) – 70,6%, канамицину (Km) – 17,6%, амикацину (Am) – 5,9%, капреомицину (Cm) – 23,5%. Более чем у половины пациентов к этамбутолу (E) – 52,9%, по 23,5% к пиперазину (Z) и фторхинолонам (Fq), по 11,8% к циклосерину (Cs) и по 5,9% к протионамиду (Pto) и ПАСК (PAS).

в 11,8% к циклосерину (Cs) и по 5,9% к протионамиду (Pto) и ПАСК (PAS).

В стартовой комбинации у детей с распространенными процессами наиболее часто использовали Z – 100%, Pto – 94,1%, PAS – 88,2%, Am* – 76,5% (в том числе Cm – 11,8%), Fq – 70,6%, реже Cs и E – 35,3 и 29,4% соответственно, у 1 (5,9%) пациента – линезолид (Lzd).

Симптомы интоксикации у 57,1% (8 чел.) пациентов купированы через 3 мес. лечения, в более поздние сроки (4-5 мес.) у 42,9% (6 чел.). Средний срок исчезновения симптомов интоксикации составил $4,2 \pm 0,5$ мес. Нормализация гемограммы в 53,8% (7 чел.) случаев отмечена к 2 мес. лечения, у 46,2% (6 чел.) пациентов – в более поздние сроки (от 3 до 5 мес.). Нормализация анализа крови в среднем наступала через $2,7 \pm 0,4$ мес. Сроки нормализации крови опережали сроки исчезновения интоксикации не менее чем на 1 мес.

По данным КТ-контроля в большинстве случаев (начиная с 3 мес. лечения) отмечалась положительная динамика – 82,4% (14 чел.), которая заключалась в рассасывании воспалительных изменений в легочной ткани, уплотнении очагов, уменьшении размеров внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), нарастании признаков кальцинации. В 17,6% (3 чел.) случаев рентгенологическая картина оставалась стабильной, поэтому эти пациенты были прооперированы.

Хирургическое лечение при распространенных процессах использовано у 6/17 (35,3%) пациентов и было проведено в плановом порядке на разных сроках химиотерапии (в среднем через $8,0 \pm 0,4$ мес.). У 2 детей с ИТЛ сформировались туберкулемы: у девочки с множественными туберкулемами операция проводилась в два этапа – первая через 8 мес., вторая – через 2 мес. после первой, в послеоперационном периоде продолжена химиотерапия, общий срок лечения составил 18 мес.; у мальчика с тубер-

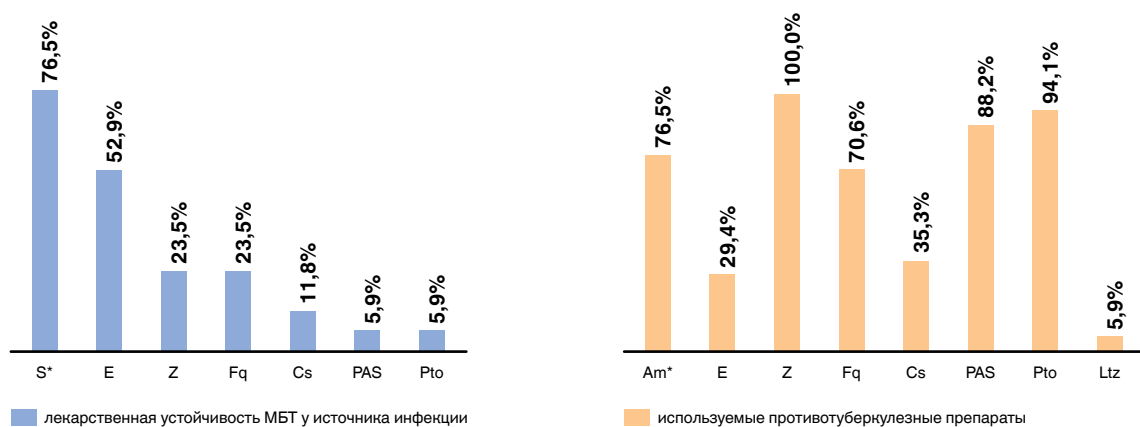


Рис. 1. Частота лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции к противотуберкулезным препаратам (слева) и частота использования различных противотуберкулезных препаратов в стартовой комбинации у детей (справа)

Fig. 1. The frequency of drug resistance in the index case (left) and the frequency of using various anti-tuberculosis drugs in the starting regimen in children (right)

кулемой операция проведена через 8 мес. химиотерапии, общий срок которой также составил 18 мес. Прооперированы 3 ребенка с ТВГЛУ. В 1 случае операция проведена через 9 мес. лечения в связи с наличием крупных кальцинатов (более 1,5 см), общий курс химиотерапии – 18 мес. Еще 2 детей с ТВГЛУ прооперированы в связи с наличием фиброателектаза сегментарной протяженности и выраженной гиперплазией ВГЛУ через 6 и 8 мес. химиотерапии, общий срок лечения составил 12 и 16 мес. соответственно. У 1 пациента с ПТК на месте первичного аффекта сформировалась туберкулема, операция проведена через 9 мес., общий срок химиотерапии – 18 мес.

Клинико-рентгенологическая динамика определяла продолжительность как интенсивной фазы, так и общего курса химиотерапии.

Интенсивную фазу на протяжении 6 мес. получали $35,3 \pm 11,9\%$ (6 чел.), менее 6 мес. – $64,7 \pm 11,9\%$ (11 чел.), $p > 0,05$.

Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии у оперированных детей в среднем составила $4,3 \pm 0,8$ мес., неоперированных – $4,1 \pm 0,5$ мес. $p > 0,05$, общий срок лечения – $16,0 \pm 1,0$ мес. и $16,0 \pm 0,9$ мес. соответственно ($p > 0,05$).

В целом средняя продолжительность интенсивной фазы лечения у пациентов с распространенными процессами составила $4,2 \pm 0,4$ мес., общий срок лечения – $16,0 \pm 0,7$ мес.

Результаты отдаленных наблюдений

Через 1 год после завершения химиотерапии обследовано 12 чел., из которых 4 чел. оперированы. На момент выявления туберкулеза у этих 12 детей были следующие клинические формы туберкулеза: ТВГЛУ – 6 чел., ИТЛ – 4 чел., ПТК – 2 чел. Процессы в фазе кальцинации составили 58,3% (7 чел.), в фазе инфильтрации – 41,7% (5 чел.). Лечение проводилось по схеме 5 ПТП / 4 ПТП. Средняя продолжительность химиотерапии, с учетом оперированных детей, составила: интенсивная фаза – $4,5 \pm 0,5$ мес., общий курс – $15,2 \pm 0,8$ мес.

В период наблюдения в противотуберкулезном диспансере (ПТД) после завершения лечения противорецидивные курсы получали 6/12 (50,0%) чел. в комбинации из 3 ПТП с учетом лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции. Только на 1-м году после завершения лечения противорецидивные курсы получили 3 чел.: 1 курс – 1 пациент, 2 курса – 2 пациента. Два года подряд противорецидивные курсы получали 3 пациента: по 1 курсу в год – 1 чел., по 2 курса в год – 2 чел. По данным КТ ОГК – рентгенологическая картина через 1, 2, 3 года оставалась стабильной. Рецидивов заболевания не выявлено ни в одном случае.

Через 2 года были сняты с диспансерного наблюдения 4 чел., через 3 года – 3 чел., оставлены под наблюдением – 4 чел. (в 2 случаях – смерть источника инфекции, в 1 случае – рецидив у источника инфекции, 1 случай – выраженные остаточные изменения

после завершения основного курса химиотерапии), отрыв от наблюдения – 1 пациент.

Приводим клиническое наблюдение. Пациент У. 6 лет поступил в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» для оперативного лечения в связи с неудачей предшествующей химиотерапии, проводимой в течение 10 мес. по поводу впервые выявленного ПТК С₁₋₂ левого легкого в фазе инфильтрации, МБТ- (рис. 2а). В течение 7 мес. получал лечение по стандартному III режиму химиотерапии, рентгенологически отмечалось увеличение зоны инфильтрации в С₁₋₂ слева. После получения данных о наличии лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину у источника инфекции лечение продолжено по индивидуальному режиму (HЗРtoPAS) в течение 3 мес., рентгенологическая картина без положительной динамики, в структуре инфильтрата в С₁₋₂ формируются бронхоэктазы (рис. 2б). Направлен на хирургическое лечение.

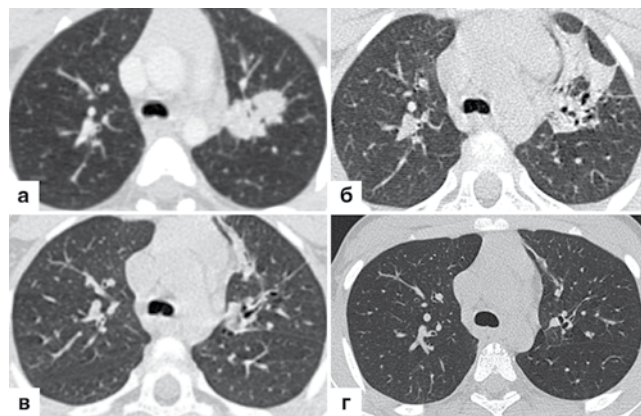


Рис. 2 а, б, в, г. КТ ОГК пациента У., 6 лет: а) при выявлении туберкулеза; б) через 10 мес. химиотерапии по месту жительства (7 мес. по III стандартному режиму и 3 мес. по индивидуальному режиму); в) завершение лечения в ЦНИИТ (12 мес. по IV режиму); г) через 3 года после завершения лечения

Fig.: 2a, b, c, d. Chest CT of patient U., 6 years old: a) when tuberculosis was detected; б) after 10 months of chemotherapy at the place of residence (7 months by standard regimen III and 3 months by the individual regimen); в) completion of treatment at the Central Tuberculosis Research Institute (12 months according to regimen IV); г) in 3 years after treatment completion

При поступлении жалоб не предъявляет. Самочувствие удовлетворительное. Симптомы интоксикации умеренно выражены (снижение аппетита, лабильность настроения, снижение тургора тканей, повышенная потливость). В легких без аускультативных и перкуторных изменений. По остальным органам без патологических изменений. В анализе крови незначительный лейкоцитоз ($9,7 \times 10^9$ /л). В смывах из верхних дыхательных путей, моче, кале МБТ не обнаружены (люминесцентная микроскопия, Bactec MGIT 960, ПЦР). При бронхологиче-

ском обследовании специфических изменений в трахеобронхиальном дереве не обнаружено, выявлен двухсторонний неспецифический катаральный бронхит 2-й степени. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости МБТ и ДНК МБТ не обнаружены.

На основании данных обследования, проведенного в ФГБНУ «ЦНИИТ», принято решение о преждевременности проведения хирургического лечения.

Начато лечение по IV режиму химиотерапии в связи с МЛУ МБТ у источника инфекции. Интенсивная фаза составила 180 доз (6 мес.): 90 доз 6 ПТП: пиперазид, этамбутол, амикацин, ПАСК, протионамид, левофлоксацин (ZEPASpToLfx) в возрастных дозировках, с последующим переходом на 5 ПТП (ZEPASpToLfx) – 90 доз. Фаза продолжения составила 180 доз (6 мес.) 4 ПТП (ZEPASpTo). Общая продолжительность лечения составила 360 доз (12 мес.).

На фоне проводимой терапии нормализация показателей периферической крови отмечена к 1 мес. лечения, симптомы интоксикации купировались к 5 мес.

Рентгенологический КТ-контроль проводился каждые 3 мес. лечения. Отмечалась последовательная положительная динамика в виде значительно рассасывания инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого, уменьшения размеров ВГЛУ слева к 3, 6 и 9 мес. лечения. После 9 мес. лечения КТ-картина стала стабильной: в С₁₋₂ левого легкого определялись единичные мелкие бронхоэктазы, тонкие тяжи по направлению к костальной плевре. Размер кальцината в проекции бронхопупмональной группы был около 4 мм (рис. 2в).

На основании проведенного комплексного обследования и стабилизации КТ-картины принято решение о завершении основного курса лечения.

Диагноз при выписке: ПТК С₁₋₂ левого легкого в фазе уплотнения и кальцинации, МБТ-. Рекомендовано наблюдение в ПТД по месту жительства.

Катамнез. Ребенок обследован через 1, 2 и 3 года после завершения лечения, рецидива заболевания нет. Получил 4 противорецидивных курса тремя ПТП в комбинации: ZEPto в возрастных дозировках по 3 мес. в условиях санатория. На КТ ОГК через 1, 2 и 3 года отмечается постепенное истончение фиброзных тяжей в С₁₋₂ левого легкого. Через 3 года на КТ ОГК по сравнению с данными на момент выписки отмечается выраженное рассасывание остаточных посттуберкулезных изменений в С₁₋₂ слева: определяется линейный участок пневмофиброза с единичными бронхоэктазами, а также мелкий кальцинат в бронхопупмональной группе ВГЛУ слева (рис. 2г).

Данный пример демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к проведению химиотерапии у детей из очагов инфекции с МЛУ МБТ, которая должна быть ориентирована на конкретного пациента с учетом динамики туберкулезного процесса. Эффективность использования укороченного курса химиотерапии в данном случае подтверждена отсутствием рецидива заболевания в течение 3 лет после завершения лечения.

Заключение

У детей с локальными проявлениями туберкулеза органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции возможно применение укороченных курсов химиотерапии средней продолжительностью $16,0 \pm 0,7$ мес., проводимой в режиме 5 ПТП / 4 ПТП, что доказано отсутствием рецидива заболевания через 1-3 года после завершения химиотерапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М., Казыкина Т. Н., Русакова Л. И. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-43.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонализированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-29.
3. Марьяндышев А. О., Кулижская А. И., Химова Е. С., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Преснова С. Э., Курочкина Н. П., Сотников А. С., Лещева Н. А., Васильева И. А. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской и Белгородской областях // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 7. – С. 5-10.
4. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В., Эргешов А. Э., Юхименко Н. В., Хохлова Ю. Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 249-253.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-43. (In Russ.)
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yuchimenko N.V., Petrakova I.Yu. Personalized approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 24-29. (In Russ.)
3. Maryandyshv A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Sveshnikova O.M., Presnova S.E., Kurochkina N.P., Sotnikov A.S., Lescheva N.A., Vasilyeva I.A. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 7, pp. 5-10. (In Russ.)
4. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Ergeshov A.E., Yuchimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu. Chemotherapy of respiratory tuberculosis in children and adolescents: scientific approaches to this problem. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2018, vol. 24, no. 5, pp. 249-253. (In Russ.)
5. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Lovacheva O.V., Sadovnikova S.S., Viechelli E.A., Khiteva A.Yu. Personalized treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis

5. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Вицелли Е. А., Хитева А. Ю. Персонализированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 2. - С. 55-63.
6. Сапожникова П. А., Никишова Е. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области // Туб. и болезни легких. - 2012. - Т. 89, № 8. - С. 44-49.
7. Токтогонова А. А., Кызалакова Ж. Д., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 5. - С. 36-41.
8. Туберкулез органов дыхания у детей: Клинические рекомендации РОФ. - М: Реал Тайм, 2017. - 56 с.
9. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng A., Liberati A., Magrini N., Middleton P., Mrukowicz J., Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W.Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. - 2004. Jun 19. - Vol. 328(7454). - P. 1490.
10. Aung K.J.M., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., Rieder H.L. Successful «9-month Bangladesh regimen» for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients // *Int. J. Tub. Lung Dis.* - 2014. - № 18. - P. 1188-1194.
11. Balabanova Y., Fiebig L., Ignatyeva O., Riektina V., Danilovits M., Jaama K., Davidaviciene E., Radiulyte B., Popa C.M., Nikolaewskyy V., Drobniewski F. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? // *Thorax*. - 2017. - Vol. 72. - P. 850-852.
12. Riya Moodley, Thom as R. Godet on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials // *Eur. Respir. Review*. - 2016. - Vol. 25. - P. 29-35.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. - 104 p. www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/
- in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.)
6. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshev A.O. Diagnostics and treatment of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 44-49. (In Russ.)
7. Toktogonova A.A., Kyzalakova Zh.D., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Experience of short-course treatment in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 5, pp. 36-41. (In Russ.)
8. *Tuberkulez organov dykhaniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii ROF* [Respiratory tuberculosis in children. Clinical recommendations by the Russian Phthisiologists' Society]. Moscow, Real Time Publ., 2017, 56 p.
9. Atkins D., Best D., Briss P.A., Eccles M., Falck-Ytter Y., Flottorp S., Guyatt G.H., Harbour R.T., Haugh M.C., Henry D., Hill S., Jaeschke R., Leng A., Liberati A., Magrini N., Middleton P., Mrukowicz J., Connell D., Oxman A.D., Phillips B., Schunemann H.J., Edejer T., Varonen H., Vist G.E., Williams J.W.Jr., Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, Jun.19, vol. 328(7454), pp. 1490.
10. Aung K.J.M., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., Rieder H.L. Successful «9-month Bangladesh regimen» for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2014, no. 18, pp. 1188-1194.
11. Balabanova Y., Fiebig L., Ignatyeva O., Riektina V., Danilovits M., Jaama K., Davidaviciene E., Radiulyte B., Popa C.M., Nikolaewskyy V., Drobniewski F. Multidrug-resistant TB in Eastern region of the EU: is the shorter regimen an exception or a rule? *Thorax*, 2017, vol. 72, pp. 850-852.
12. Riya Moodley, Thom as R. Godet on behalf of the STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur. Respir. Review*, 2016, vol. 25, pp. 29-35.
13. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. 104 p. www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: +7 (499) 785-90-27.

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9455-5597

Хохлова Юлия Юрьевна
врач младшего детского отделения.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8877-2261

Стерликова Светлана Сергеевна
врач младшего детского отделения.
E-mai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-27.*

Marina F. Gubkina
*Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Emai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9724-9862*

Natalya V. Yukhimenko
*Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Emai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9455-5597*

Yulia Yu. Khokhlova
*Physician of Junior Children Department.
Emai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8877-2261*

Svetlana S. Sterlikova
*Physician of Junior Children Department.
Emai: detstvocniit@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9885-4108*

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая младшим детским отделением.

E-mail: detstvociit@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5644-0687

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.

Emai: detstvociit@mail.ru

ORCID: 0000-0001-5644-0687

Поступила 5.02.2020

Submitted as of 5.02.2020