



ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е. С. ОВСЯНКИНА, М. Ф. ГУБКИНА, Л. В. ПАНОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Представлен анализ литературы по подходу к персонализированной химиотерапии туберкулеза у детей и подростков с учетом возрастных особенностей течения заболевания. Возможно сокращение сроков химиотерапии и количества противотуберкулезных препаратов в схеме химиотерапии. При этом основополагающими, базовыми критериями являются результаты микробиологического исследования диагностического материала пациента и/или источника заражения с получением теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза в полном объеме как ускоренными, так и традиционными микробиологическими методами, микробиологический и рентгенологический мониторинг, прежде всего в интенсивную фазу химиотерапии. В целом высокая эффективность лечения может быть обеспечена таким персонализированным подходом.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, химиотерапия, дети и подростки

Для цитирования: Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В. Обоснование концепции химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 41-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-41-45>

FEASIBILITY OF THE CONCEPT FOR RESPIRATORY TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

E. S. OVSYANKINA, M. F. GUBKINA, L. V. PANOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article presents the review of publications devoted to personalized tuberculosis chemotherapy in children and adolescents with consideration of the specific course of the disease with the relevance to age. It is possible to reduce the duration of chemotherapy and the number of anti-tuberculosis drugs within the regimen. At the same time, the major criteria include results of microbiological tests of diagnostic specimens of the patient's and/or index case and drug susceptibility tests in full both by express and traditional microbiological methods, microbiological and radiological monitoring, primarily in the intensive phase of chemotherapy. Generally, this personalized approach can assure high treatment efficacy.

Key words: respiratory tuberculosis, chemotherapy, children and adolescents

For citations: Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V. Feasibility of the concept for respiratory tuberculosis chemotherapy in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 41-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-41-45>

Необходимость концепции химиотерапии (ХТ) туберкулеза у детей и подростков, то есть систематизация идей для понимания направления развития, определяется отсутствием нормативных документов, рассматривающих данный вопрос для этой возрастной группы. Все документы Минздрава РФ и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 2018 г. не имеют возрастной ориентации, то есть едины для всех возрастных групп [12, 20, 21]. Только в конце 2018 г. ВОЗ издала документ «WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]», в котором впервые рассматриваются вопросы возрастного подхода к проблеме ХТ с необходимостью выделения возрастной группы детей и подростков и указывается на возможность проведения укороченных курсов ХТ, в том числе и у этой категории пациентов. Однако международный опыт свидетельствует о том, что все эти вопросы находятся на стадии обсуждения, недостаточно материала для решения вопросов как о длительности и схемах ХТ, так и возможности успешного применения новых препаратов, прежде всего бедаквилина, у детей и подростков [27]. Вопросы ХТ туберкулеза

у детей и подростков по результатам анализа отечественной литературы мало изучены, встречаются лишь единичные работы, в большинстве не представляющие системного подхода к решению этой проблемы.

По нашему представлению, основополагающая идея возрастного подхода к ХТ туберкулеза состоит в том, что для определения ее длительности, схемы приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их количества имеют значение возрастные особенности течения заболевания, которые практически не встречаются у взрослых пациентов, ограниченная возможность микробиологического мониторинга и возрастные ограничения в применении ПТП.

Так, у детей раннего возраста отмечается склонность к быстрой генерализации процесса [6, 15, 24]. Выявляются процессы в фазах обратного развития и хронического течения первичных форм туберкулеза [11, 25]. В последние годы с введением в работу практических врачей обследования детей из групп риска по туберкулезу методом компьютерной томографии чаще стали диагностироваться «малые формы» заболевания. Одними из основных характеристик «малой формы» туберкулеза внутригрудных

лимфатических узлов (ТВГЛУ) являются малая клиническая симптоматика, отсутствие убедительных диагностических критериев при обычной рентгенологической и лабораторной диагностике. Это создает трудности в трактовке состояния ребенка, оценке течения заболевания, определении режима ХТ, так как ни один из существующих режимов ХТ не включает такие процессы [7]. Необходимо на основе доказательной медицины сформировать отношение к «малым формам» заболевания. Очевидно, что без учета эпидемического фактора риска, особенностей течения и заживления туберкулеза у детей с «малыми формами» нельзя решить проблему его успешного лечения без ущерба для здоровья детей [9].

У подростков отмечаются склонность к распаду легочной ткани, развитие процессов на фоне незавершенного первичного туберкулеза. К особенностям туберкулеза у подростков следует отнести и тот факт, что первичный генез заболевания имеют не только классические формы туберкулеза (первичный туберкулезный комплекс, ТВГЛУ), но и в ряде случаев и другие формы легочного туберкулеза (очаговая, инфильтративная). О первичном генезе очагового и инфильтративного туберкулеза свидетельствует прежде всего развитие заболевания в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. У подростков реже, чем у взрослых, отмечается бактериовыделение [17, 24].

Высокие репаративные возможности у детей и подростков определяют в большей части случаев более быструю клиническую и рентгенологическую динамику туберкулезного процесса с формированием незначительных и умеренно выраженных остаточных изменений. При адекватной ХТ прекращение бактериовыделения регистрируется у пациентов детского и подросткового возраста в первые 1-4 мес. У большей части пациентов (78%) отмечается закрытие полостей распада к 6 мес. ХТ [22]. Адекватная ХТ позволяет в 93,3% эффективно завершить основной курс ХТ [16].

Особого внимания требует вопрос бактериологического подтверждения диагноза. У взрослых пациентов наличие бактериовыделения и результаты теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) выделенного возбудителя являются основным принципом выбора режима ХТ [20, 21]. Как свидетельствуют данные официальной статистики, за 2017 г. доля бактериовыделителей среди впервые выявленных детей, заболевших туберкулезом, в возрасте от 0 до 14 лет составила 5,4%, у подростков – 25,8% [13]. Низкий уровень микробиологической верификации диагноза у детей обусловлен возрастными физиологическими особенностями, препятствующими образованию мокроты и неспособностью детей спонтанно ее откашливать [27]. Имеют значение особенности клинического течения туберкулеза, прежде всего высокая частота первичных процессов, которые тропны к лимфатической

системе. Еще в 1958 г. В. И. Пузик установила, что лимфатический аппарат является барьером на пути микобактерий туберкулеза (МБТ), предохраняя организм на определенных этапах развития болезни от ее прогрессирования. При неосложненном, без поражения легочной ткани и бронхов, течении ТВГЛУ не бывает бактериовыделения [17, 22].

Представленные данные свидетельствуют о том, что рекомендуемые, как у взрослых, подходы к определению режима ХТ и схемы ПТП в начале интенсивной фазы на основе ТЛЧ имеют ограничения к использованию у большей части пациентов детской и подростковой групп населения. Дети раннего возраста в 25,8% случаев нуждались в индивидуальном подходе к ХТ в связи с лекарственной устойчивостью (ЛУ) у источника инфекции, плохой переносимостью ПТП [15]. У значительной части детей и подростков (53,4%) не удается применять стандартные режимы ХТ (использовались модификации стандартных режимов (48,5%) или индивидуальные схемы ХТ – 3,9%). В 1/3 случаев причиной отклонений от стандартных режимов являлись неустраняемые нежелательные реакции на ПТП и наличие устойчивости к ПТП в 18,4% случаев по результатам ТЛЧ, полученном на этапе лечения, как правило, через 1,5-2 мес. по результату Vastec 960 [1].

Нельзя не учитывать факт возрастных ограничений для ПТП, особенно препаратов резервного ряда, а также наличие нежелательных реакций на ПТП у детей, что затрудняет составление схемы ХТ по назначаемому режиму [2, 5]. Назначение препаратов резерва возможно только под наблюдением противотуберкулезного учреждения, в котором есть централизованный контроль качества микробиологической диагностики и лечения туберкулеза, и по решению врачебной комиссии при наличии информированного согласия родителей (законных представителей) пациента [2].

Назначение ХТ туберкулеза у пациентов с бактериовыделением не представляет проблем и ориентировано на результаты ТЛЧ МБТ. Отсутствие бактериовыделения или невозможность определения ТЛЧ МБТ молекулярно-генетическими методами из-за малого количества ДНК МБТ в диагностическом материале определяет поиск критериев для стартовых эмпирических режимов, основанных прежде всего на изучении косвенных критериев риска ЛУ МБТ [5]. **Основными критериями являются: эпидемический фактор (характеристика источника инфекции, включая его ТЛЧ МБТ) и распространенность выявленного процесса** [2, 4, 9, 10, 16]. Эти критерии, с нашей точки зрения, следует рассматривать как базовые элементы концепции к стартовой ХТ туберкулеза у детей и подростков без бактериовыделения. Эпидемический фактор имеет большое значение и обеспечивает эффективность лечения, так как есть исследования о полном или частичном совпадении чувствительности МБТ в

65-70% случаев у источника инфекции и заболевшего из контакта с ним [5, 14, 18].

Особого внимания заслуживают подходы к ХТ туберкулеза у детей и подростков с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ, доля этих пациентов увеличивается из года в год (в 2013 г. среди контингентов бактериовыделителей она составила 27,9%, среди подростков – 32,4%; в 2017 г. – 30,9 и 39,9% соответственно) [13]. Лечение таких пациентов по действующим директивным документам занимает 1,5-2,0 года. Это 10 000 таблеток и 6-8 мес. инъекций каждый день. При этом часты нежелательные реакции на препараты: аллергические, гепатотоксические, гастроэнтерологические, неврологические [18, 21].

В августе 2018 г. ВОЗ опубликовала «Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ)». В конце 2018 г. в опубликованном документе «WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]» продолжилось обсуждение данного вопроса [12, 27]. В этих документах не исключается изучение новых подходов к ХТ туберкулеза с МЛУ МБТ, направленных на сокращение длительности лечения, но схемы лечения должны совершенствоваться, согласно научным исследованиям, под пристальным мониторингом на протяжении не менее 12 мес. после окончания лечения. В этих документах нет предметного обсуждения тактики ХТ у детей и подростков, больных туберкулезом с МЛУ МБТ, прежде всего из-за отсутствия репрезентативного материала.

Опубликован текст «дорожной карты» по ликвидации детского и подросткового туберкулеза – документ совещания высокого уровня по туберкулезу, проходившего в рамках 73-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН (25 сентября – 1 октября 2018 г.) [8]. Одним из пунктов этого документа является активизация работы по лечению детского и подросткового туберкулеза.

О переходе к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) говорится в Указе Президента РФ от 01.12.2016 г. № 642 «О стратегии научно-технического развития Российской Федерации».

Впервые появилось понятие «режим химиотерапии» в методических указаниях по ХТ больных туберкулезом легких от 1983 г. Основным отличием от предыдущих нормативных документов являлось изменение классификации ПТП и подхода к ХТ впервые выявленных больных. Признанные наиболее эффективными препаратами (I группа) изониазид и рифампицин были включены в комбина-

цию ХТ у впервые выявленных больных с наличием деструктивных изменений в легких: изониазид + рифампицин + стрептомицин/протионамид/этамбутол (H + R + S/Pt/E). ХТ по стартовым схемам назначалась на 3 мес. тремя ПТП. Если к этому сроку отмечалась положительная динамика процесса (прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада, значительное рассасывание воспалительных изменений), то лечение продолжали двумя препаратами в течение 4-6 мес. В случаях определения ЛУ МБТ, развития неустрашимых нежелательных реакций на ПТП, отсутствия положительной динамики рекомендован индивидуальный подбор комбинации химиопрепаратов [23]. Комментируя этот документ, можно считать, что ХТ туберкулеза как минимум тремя ПТП при отсутствии к ним устойчивости МБТ, проводимой в течение 9-12 мес. с учетом распространенности процесса, может быть эффективной по клинико-рентгенологическим и микробиологическим критериям. Поэтому и в случаях туберкулеза с ЛУ МБТ, в том числе МЛУ МБТ, можно рассчитывать на хороший эффект ХТ при сохранении чувствительности МБТ хотя бы к 3 ПТП, назначаемым в интенсивную фазу. При этом важно определение ТЛЧ МБТ в полном объеме как ускоренными, так и классическими методами для максимальной информации [19]. Прекращение бактериовыделения – показатель, определяющий эпидемическую безопасность пациента, полностью зависит от действия ПТП. Абациллирование пациента в первые 3 мес. ХТ – свидетельство эффективности схемы ХТ. Критерий прекращения бактериовыделения – два последовательных отрицательных результата посева диагностического материала с интервалом 1 мес. [21]. Критерием эффективности ХТ служит и инволюция туберкулезных изменений по данным клинико-рентгенологического мониторинга [16].

Опыт укороченных курсов ХТ у пациентов, в том числе с МЛУ/ШЛУ МБТ, единичный. Научные исследования в этом направлении проводятся, и первые результаты, в том числе ближайшие и отдаленные наблюдения, обнадеживают [2, 3]. Проведение укороченных курсов ХТ у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ возможно в условиях федеральных центров. Важна оценка отдаленных результатов лечения, поэтому срок наблюдения должен составлять 3 года после выписки из стационара, в отличие от рекомендуемых ВОЗ 12 мес. Только после получения положительных результатов на уровне доказательной медицины возможно внедрение этого опыта в практическое здравоохранение [3, 26].

Заключение

Представленный анализ литературы свидетельствует о том, что персонифицированный подход к ХТ туберкулеза у детей и подростков необходим с учетом возрастных особенностей течения заболева-

ния. Возможно сокращение сроков ХТ и количества ПТП в схеме ХТ. При этом основополагающими, базовыми критериями являются результаты микробиологического исследования диагностического материала пациента и/или источника заражения с получением ТЛЧ МБТ в полном объеме

как ускоренными, так и традиционными микробиологическими методами, микробиологический и рентгенологический мониторинг, прежде всего в интенсивную фазу ХТ. В целом эффективность лечения обеспечивается персонифицированным подходом к ХТ туберкулеза.

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. Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. Эффективность интенсивной фазы химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков // Пробл. туберкулеза. - 2008. - № 1. - С. 33-36.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонифицированные 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. Использование краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
4. Кантаршвили С. М., Клевно Н. И., Медведев В. Г., Аксенова В. А. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей // Туб. и болезни легких. - 2013. - № 6. - С. 38-39.
5. Кикоть С. А., Прусакова Л. Г. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей // Здравоохранение Дальнего Востока. - 2010. - № 1 (43). - С. 55-57.
6. Лозовская М. Э., Клочкова Л. В., Васильева Е. Б., Мосина А. В., Яровая Ю. А., Быкова В. В. Туберкулез у детей раннего возраста // Педиатр. - 2017. - Т. 51, № 8. - С. М194-М195.
7. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Пузырева Л. В., Турица А. А. Туберкулез у детей в Российской Федерации на современном этапе // Педиатрическая фармакология. - 2014. - № 3 (11). - С. 27-30.
8. Новая «дорожная карта» по ликвидации детского и подросткового туберкулеза. <http://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
9. Овсянкина Е. С., Панова Л. В. Лечение туберкулеза у детей и подростков: история, настоящее и перспективы // Туб. и болезни легких. - 2013. - Т. 90, № 9. - С. 3-9.
10. Овсянкина Е. С., Панова Л. В. Современные подходы к назначению стартовых режимов химиотерапии // Медицинский совет. - 2013. - № 6. - С. 27-32.
11. Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Изменение структуры клинических форм и особенностей течения туберкулеза у детей в условиях внедрения современных иммунологических и лучевых методов диагностики // Мед. альянс. - 2013. - № 2. - С. 53-56.
12. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РЛУ-ТБ). http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf
13. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации за 2017 г. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России.
14. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Полуэктова Ф. А. Значимость быстрых методов определения лекарственной чувствительности МБТ для назначения стартовых режимов химиотерапии впервые выявленным больным деструктивным туберкулезом легких детям старшего возраста и подросткам // Туб. и болезни легких. - 2014. - Т. 91, № 8. - С. 31-32.
15. Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Курлаева А. Н., Гурдина Т. И., Трапезникова К. М., Шилова Е. П. Локальный туберкулез у детей раннего возраста // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 6. - С. 8-12.
16. Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Литвинова И. А., Шилова Е. П., Панина Т. А. Оптимизация лечения туберкулеза у детей старшего возраста и под-

REFERENCES

1. Gubkina M.F., Ershova N.G. Efficiency of the intensive phase of chemotherapy in new cases of respiratory tuberculosis in children of the older age and adolescents. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 1, pp. 33-36. (In Russ.)
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko 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. *Ispolzovanie kratkosrochnykh skhem lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivostyu*. [Short course treatment of multiple drug resistant tuberculosis]. http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
4. Kantarishvili S.M., Klevno N.I., Medvedev V.G., Aksеноva V.A. The nudi of tuberculosis mortality, the degree of their epidemiological threat regarding development of drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 6, pp. 38-39. (In Russ.)
5. Kikot S.A., Prusakova L.G. Drug resistant tuberculosis in children. *Zdravookhraneniye Dalnego Vostoka*, 2010, no. 1 (43), Epub, pp. 55-57. (In Russ.)
6. Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasilieva E.B., Mosina A.V., Yarovaya Yu.A., Bykova V.V. Tuberculosis in children of the tender age. *Pediatr*, 2017, vol. 51, no. 8, pp. M194-M195. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Tuberculosis in children in the Russian Federation at the current stage. *Pediatricheskaya Farmacologiya*. 2014, no. 3 (11), pp. 27-30. (In Russ.)
8. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. <http://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
9. Ovsyankina E.S., Panova L.V. Treatment of tuberculosis in children and adolescents: history, present and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)
10. Ovsyankina E.S., Panova L.V. Contemporary approaches to the prescription of initial chemotherapy regimens. *Meditsinsky Soviet*, 2013, no. 6, pp. 27-32. (In Russ.)
11. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Changes in the structure of clinical forms and specific course of tuberculosis in children when introducing modern immunological and X-ray methods of diagnostics. *Med. Alyans*, 2013, no. 2, pp. 53-56. (In Russ.)
12. Current update: main changes in treatment of tuberculosis with multiple drug resistance and rifampicin resistance (MDR/RR TB). http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf
13. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii za 2017*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation in 2017]. Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics.
14. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Poluektova F.A. The value of express drug susceptibility testing for prescription of starting chemotherapy regimens to children of the elder age and adolescents suffering from new destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 8, pp. 31-32. (In Russ.)
15. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Kurlaeva A.N., Gurdina T.I., Trapeznikova K.M., Shilova E.P. Local tuberculosis in children of the tender age. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 8-12. (In Russ.)
16. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Litvinova I.A., Shilova E.P., Panina T.A. *Optimization of tuberculosis treatment in the children of the elder age and adolescents. Tezisy VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Aktualnye voprosy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya tuberkuleza u detey i podrostkov*. [Abst. Book of All-Russian

- ростков. Тезисы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». Сочи 29-31 марта 2018; http://www.humanhealth.ru/images/conference/29-1_03_2018_Sochi/Tezisy/40.pdf
17. Пузик В. И. Патоморфология начальных форм первичного туберкулеза у человека. - М., 1958. - 121 с.
 18. 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.
 19. Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андриевская И. Ю., Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования // Мед. альянс. - 2018. - № 3. - С. 25-30.
 20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. - М., 2014. - С. 55.
 21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2015. - С. 68.
 22. Фирсова В. А. Туберкулез у подростков. - М.: ПТП «Типография «Наука», 2010.
 23. Химиотерапия больных туберкулезом органов дыхания. Метод. указания / Под ред. Хоменко А. Г. - М., 1983.
 24. Цыганкова Е. А., Мордык А. В. Возрастные особенности клинических проявлений детского туберкулеза // Омский научный вестник. - 2012. № 1 (108). - С. 72-75.
 25. Чеботарева А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения // Пробл. туберкулеза. - 2008. - № 1. - С. 3-5.
 26. Van Deun A., Maug A. K., Salim M. A., Das P. K., Sarker M. R., Daru P., Rieder H. L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2010. - Vol. 182, № 5. - P. 684-692.
 27. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]. <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>
 - Scinetific Practical Conference with International Participation on Topical Issues of Prevention, Diagnostics and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents]. Sochi, March 29-31, 2018. http://www.humanhealth.ru/images/conference/29-1_03_2018_Sochi/Tezisy/40.pdf
 17. Puzik V.I. *Patomorfologiya nachalnykh form pervichnogo tuberkuleza*. [Pathomorphism of the initial forms of primary tuberculosis]. Moscow, 1958, 121 p.
 18. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshv 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.)
 19. Sevastyanova E.V., Lariionova E.E., Smirnova T.G., Andrievskaya I.Yu., Andreevskaya S.N., Chernousova L.N. Assessment of results of mycobacterial detection through various testing methods. *Med. Alyans*, 2018, no. 3, pp. 25-30. (In Russ.)
 20. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2014. pp. 55.
 21. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 2015. pp. 68. (In Russ.)
 22. Firsova V.A. *Tuberkulez u podrostkov*. [Tuberculosis in adolescents]. Moscow, PTP Tipografiya Nauka Publ., 2010.
 23. *Khimioterapiya bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya. Metod. ukazaniya*. [Chemotherapy for respiratory tuberculosis patients. Guidelines]. Khomenko A.G., eds., Moscow, 1983.
 24. Tsygankova E.A., Mordyk A.V. Specific age-related clinical manifestation of pediatric tuberculosis. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2012, no. 1 (108), Epub, pp. 72-75. (In Russ.)
 25. Chebotareva A.A. Reasons for development and ways of detection of primary tuberculosis in children in the areas with high incidence of tuberculosis in adult population. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 1, pp. 3-5. (In Russ.)
 26. Van Deun A., Maug A.K., Salim M.A., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 5, pp. 684-692.
 27. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]. <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая детско-подростковым отделом.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Поступила 20.01.2019

Submitted as of 20.01.2019