

ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

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

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Цель исследования: разработка персонифицированных подходов к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Всего 39 детей (3-12 лет) с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов или легких. Выделено 3 группы больных: 1-я группа (9 чел.) с минимальными изменениями – 3 препарата (ZPASPTo), 2-я группа (15 чел.) с ограниченными процессами – 4 препарата (ZPToPASE), 3-я группа (15 чел.) с распространенными процессами – 5 препаратов (ZPASPToAmFq). Продолжительность химиотерапии: в 1-й группе – $9,4 \pm 0,7$ мес.; во 2-й группе – $9,0 \pm 1,1$ мес. (прием 4 препаратов на протяжении всего курса) и $10,5 \pm 0,9$ мес. (при переходе после интенсивной фазы ($3,1 \pm 0,7$ мес.) на 3 препарата); в 3-й группе – $13,4 \pm 0,7$ мес. (при переходе после интенсивной фазы ($4,0 \pm 0,4$ мес.) на 4 препарата).

Результаты. Курс химиотерапии во всех группах расценен как эффективный. Персонифицированный подход к выбору режимов химиотерапии у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя должен учитывать не только данные лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции, но и распространенность туберкулезного процесса у ребенка.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, эпидемические очаги туберкулеза.

INDIVIDUAL APPROACHES TO THE CHOICE OF CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN CHILDREN EXPOSED TO MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION

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

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Goal of the study: to develop individual approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection.

Materials and methods. Totally 39 children (3-12 years old) with tuberculosis of chest lymph nodes or pulmonary tuberculosis. Patients were divided into 3 groups: Group 1 (9 persons) with minimal changes – 3 drugs (ZPASPTo), Group 2 (15 persons) with limited lesions – 4 drugs (ZPToPASE), Group 3 (15 persons) with disseminated lesions – 5 drugs (ZPASPToAmFq). Duration of chemotherapy: Group 1 – 9.4 ± 0.7 months; Group 2 – 9.0 ± 1.1 months (administration of 4 drugs during the whole treatment course) and 10.5 ± 0.9 months, (transfer after the intensive phase (3.1 ± 0.7 months) to 3 drugs), Group 3 – 13.4 ± 0.7 months. (Transfer after the intensive phase (4.0 ± 0.4 months) to 4 drugs)

Results. Chemotherapy course was assessed as successful in all groups. Individual approaches to the choice of chemotherapy regimens of tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection should consider not only the data on drug susceptibility of the infection source but also the dissemination of tuberculous lesions in the child.

Key words: tuberculosis, children, chemotherapy, multiple drug resistance, epidemic foci of tuberculosis

В соответствии с нормативными документами лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя проводится с использованием не менее 5 противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым сохранена чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) [7-9]. В схему лечения включают как препараты основного, так и резервного ряда. По такому же принципу, до получения у заболевшего ребенка собственных результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ, назначают лечение детям из достоверных эпидемических очагов

туберкулеза с МЛУ (ЭО ТБ-МЛУ) (МЛУ МБТ у источника инфекции).

Среди детей, больных туберкулезом, доля бактериовыделителей крайне мала (5,2%) [6]. Выбор стартовой комбинации ПТП для лечения туберкулеза у детей из ЭО ТБ-МЛУ ориентирован исключительно на спектр лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции [3, 4], чем он шире, тем сложнее составить адекватную комбинацию ПТП для больного ребенка. Наиболее сложно реализовать стандартный режим химиотерапии у детей из ЭО ТБ-МЛУ, если, кроме изониазида и рифам-

пицина, имеется устойчивость и к другим ПТП [2, 5, 6]. Помимо этого, имеются возрастные ограничения на применение таких ПТП, как этамбутол, фторхинолоны, капреомицин, циклосерин. Наиболее удачные решения этих проблем возможны при персонифицированном подходе к выбору стартовой комбинации ПТП при лечении туберкулеза у детей [1, 4].

Цель исследования: разработка персонифицированных подходов к выбору схемы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из ЭО ТБ-МЛУ.

Материалы и методы

В исследование включено 39 детей, находившихся на лечении в младшем детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2005 по 2013 г.

Критерии включения в исследование:

Впервые выявленный активный туберкулез органов дыхания.

Возраст пациентов от 3 до 12 лет.

Контакт с больным туберкулезом с МЛУ МБТ, кроме сочетания лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину с устойчивостью к амикацину/канамицину/капреомицину и/или фторхинолонам.

Критерии исключения:

Наличие неактивных посттуберкулезных изменений в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ).

Наличие у детей бактериовыделения, определяемого любым методом (люминесцентная микроскопия, посев на жидких или плотных питательных средах).

Наличие у детей устойчивости МБТ к ПТП, определяемой молекулярно-генетическими методами.

Использование у детей в схеме лечения ПТП, к которым имелась лекарственная устойчивость возбудителя у источника инфекции.

В структуре клинических форм туберкулеза у детей преобладали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 43,6% (17/39 чел.) и очаговый туберкулез легких (ОТ) – 41,0% (16/39 чел.), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) составил 10,2% (4/39 чел.), инфильтративный туберкулез легких (ИТ) – 5,1% (2/39 чел.). У большинства больных туберкулезный процесс был выявлен на этапе обратного развития в фазе уплотнения и/или начинающейся кальцинации (28/39 чел. – 71,8%), значительно реже в фазе инфильтрации (11/39 чел. – 28,2%). Чаще процессы имели ограниченный характер (66,7% – 26/39 чел.), в том числе в 23,1% случаев (9/39 чел.) – минимальный объем поражения легочной ткани или ВГЛУ, определяемый только при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТОГК), – малые формы туберкулеза. Распространенные процессы наблюдались у 13/39 чел. (33,3%). У больных с легочными процессами деструктивных изменений не отмечалось.

Клиническая симптоматика в виде незначительно выраженного интоксикационного синдрома, сопровождающегося астеноневротическими реакциями, снижением аппетита, наблюдалась у 24/39 (61,5%) детей. Изменения в гемограмме отмечены у 23/39 (59,0%) детей: относительные лимфоцитоз – у 28,2% или лимфопения – у 7,7%, лейкоцитоз – у 23,1%. Отклонения от нормальных значений остальных показателей периферической крови были незначительными.

Установленный факт контакта с больными туберкулезом с МЛУ МБТ являлся основанием для назначения ребенку IV режима химиотерапии с использованием как минимум 5 ПТП, к которым имелась чувствительность МБТ у источника. В то же время такие препараты, как этамбутол (Е), капреомицин (См), фторхинолоны (Fq), циклосерин (Cs), в связи с наличием возрастных ограничений использования нежелательно было включать в схему лечения, что не позволяло назначить 5 ПТП большинству детей. В каждом отдельном случае при назначении этих препаратов получали информированное согласие родителей. Максимальный срок использования амикацина составил 3 мес. в связи с ото- и нефротоксичностью.

При выборе стартовой комбинации ПТП использовали следующие критерии:

Данные теста на лекарственную чувствительность МБТ у источника инфекции.

Распространенность и фаза туберкулезного процесса у ребенка.

Наличие возрастных ограничений к назначению ПТП.

Наличие противопоказаний для назначения ПТП, связанных с сопутствующей патологией.

На основании этих критериев сформировали 3 группы больных с различным количеством ПТП в стартовой комбинации: 1-я группа – назначено 3 ПТП (9 чел.), 2-я группа – 4 ПТП (15 чел.), 3-я группа – 5 ПТП (15 чел.).

Критериями оценки эффективности химиотерапии являлись клинико-лабораторные и рентгенологические данные (КТОГК), проводимые в динамике.

Результаты исследования

ТЛЧ МБТ у источника инфекции показал, что, помимо устойчивости к изониазиду (H) и рифампицину (R), отмечалась устойчивость к стрептомицину (S) у 38/39 чел. (97,4%), этамбутолу (E) – у 21/39 (53,8%), протионамиду (Pto) – у 6/39 (15,4%), аминосалициловой кислоте (PAS) – 1/39 (2,6%).

В табл. 1 представлены количество и комбинации препаратов, к которым определены устойчивость и чувствительность возбудителя у источника инфекции.

Анализ результатов ТЛЧ у источника инфекции показал, что устойчивость к 3 ПТП определялась

Таблица 1. Результаты теста на лекарственную чувствительность возбудителя у источника инфекции**Table 1. Drug susceptibility testing results in the source of infection**

ЛУ МБТ у источника инфекции		Спектр ЛЧ МБТ у источника инфекции	
Количество ПТП	ПТП	Комбинации ПТП*	Количество ПТП**
3 ПТП – 16 чел. (41,0%)	HRS – 15 чел.	ZEPtoPASAm/CmFqCs	8 ПТП/4 ПТП
	HRPto – 1 чел.	ZEPASAm/CmFqCs	7 ПТП/3 ПТП
4 ПТП – 19 чел. (48,7%)	HRSE – 17 чел.	ZPtoPASAm/CmFqCs	7 ПТП/4 ПТП
	HRSEpto – 2 чел.	ZEPASAm/CmFqCs	7 ПТП/3 ПТП
5 ПТП – 4 чел. (10,3%)	HRSEpto – 3 чел.	ZPASAm/CmFqCs	6 ПТП/3 ПТП
	HRSEPAS – 1 чел.	ZPtoAm/CmFqCs	6 ПТП/3 ПТП

Примечание: * – курсивом выделены противотуберкулезные препараты, к назначению которых имеются возрастные ограничения (этамбутол, капреомицин, фторхинолоны до 12 лет, циклосерин разрешен с 3-летнего возраста с осторожностью); ** – первая цифра указывает общее количество препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, вторая цифра отражает количество препаратов без учета тех, к назначению которых имеются возрастные ограничения.

у 16 (41,0%) больных, к 4 ПТП – у 19 (48,7%), к 5 ПТП – у 4 (10,3%). Соответственно, чувствительность была сохранена к 8 ПТП у 15 (38,4%) чел., к 7 ПТП – у 20 (51,3%), к 6 ПТП – у 4 (10,3%).

С учетом возрастных ограничений для назначения препаратов возможность набрать комбинацию из 4 ПТП представлялась у 32/39 (82,1%) детей, из 3 ПТП – у 7/39 (17,9%).

Окончательный выбор стартового режима химиотерапии у детей определяли с учетом распространенности туберкулезного процесса, что явилось критерием формирования 3 групп больных с различным количеством ПТП в исходной комбинации.

В 1-ю группу (9 детей) включены: ТВГЛУ – 5 чел., ОТ – 3 чел., ПТК – 1 чел. Все процессы односторонние, выявлены в фазе уплотнения и кальцинации с поражением 1-2 групп ВГЛУ (диаметр кальцинатов 1-3 мм) или наличием не более 1-2 мелких (до 3 мм) очагов в легочной ткани (малые формы).

Во 2-ю группу (15 детей) вошли: ТВГЛУ – 5 чел., ОТ – 8 чел., ПТК – 2 чел. При ТВГЛУ отмечено поражение 3 и более групп ВГЛУ с очагами отсева в одно легкое (не более 3) в фазе уплотнения и кальцинации. Очаговый туберкулез был двусторонним с наличием 3-5 очагов средних размером (до 5 мм) в фазе уплотнения. При ПТК более значимым было поражение ВГЛУ с признаками неполной кальцинации. Распространенность процесса во 2-й группе была несколько больше, чем в 1-й группе.

В 3-ю группу (15 детей) включено: ТВГЛУ – 7 чел., ОТ – 5 чел., ПТК – 1 чел., ИТ – 2 чел. Туберкулезные процессы преимущественно были распространенными (13/15 чел. – 86,7%) и выявлены в фазе инфильтрации (11/15 чел. – 73,3%). При ТВГЛУ наблюдалось двустороннее поражение лимфатических узлов с очагами отсева в оба легких (от 5 до 9 очагов), в 3 случаях – с бронхоле-

гочным поражением. При ПТК легочный аффект соответствовал пневмонической стадии. Очаговый туберкулез был двусторонним с наличием от 5 до 8 очагов в легких размером 5-8 мм в фазе инфильтрации.

При формировании стартового режима химиотерапии у детей использовали 7 ПТП в различных сочетаниях и разном количестве (от 3 до 5 препаратов) в комбинации (табл. 2). В 1-й группе (3 ПТП) пиразинамид и протионамид получали все больные, третьим препаратом в основном являлась аминосалициловая кислота (8 чел. – 88,9%), у 1 больного – этамбутол (11,1%).

Во 2-й группе (4 ПТП) все больные получали пиразинамид и аминосалициловую кислоту, в большинстве случаев использовали протионамид и этамбутол, значительно реже – амикацин, циклосерин, фторхинолоны.

В 3-й группе (5 ПТП) все пациенты получали пиразинамид и аминосалициловую кислоту, значительная часть больных – протионамид и фторхинолоны, достаточно широко использовали амикацин, реже – этамбутол, в единичных случаях 5-м препаратом назначали циклосерин.

Стартовые комбинации препаратов представлены в табл. 3. Наиболее часто используемыми препаратами, которые составляли основу комбинации во всех группах, являлись ZPASpTo (79,5% – 31 чел.). Данная комбинация использовалась в 88,9% случаев у больных 1-й группы (8 чел.), являлась базовой у 73,3% больных 2-й группы (11 чел.) и у 86,7% больных 3-й группы (13 чел.). У 1 больного 1-й группы (11,1%) в связи с устойчивостью МБТ у источника инфекции к PAS третьим препаратом был назначен этамбутол (ZPtoE).

С учетом данных о лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции и распространенности туберкулезного процесса у ребенка во 2-й и 3-й

Таблица 2. Частота использования в стартовом режиме различных противотуберкулезных препаратов у детей исследуемых групп**Table 2. Frequency of using various anti-tuberculosis drugs in the initial regimen among children in the studied groups.**

Препарат	Группы больных			Итого
	1-я группа – 9 чел. (100%)	2-я группа – 15 чел. (100%)	3-я группа – 15 чел. (100%)	
Пиразинамид (Z)	9 чел. 100,0%	15 чел. 100,0%	15 чел. 100,0%	39 чел. 100,0%
Аминосалициловая кислота (PAS)	8 чел. 88,9%	15 чел. 100,0%	15 чел. 100,0%	38 чел. 97,4%
Протионамид (Pto)	9 чел. 100,0%	11 чел. 73,3%	13 чел. 86,7%	33 чел. 84,6%
Этамбутол (E)	1 чел. 11,1%	9 чел. 60,0%	8 чел. 53,3%	18 чел. 46,2%
Амикацин (Am)	-	5 чел. 33,3%	10 чел. 66,7%	15 чел. 38,5%
Фторхинолоны (Fq)	-	2 чел. 13,3%	12 чел. 80,0%	14 чел. 35,9%
Циклосерин (Cs)	-	3 чел. 20,0%	2 чел. 13,3%	5 чел. 12,8%

Таблица 3. Стартовые схемы противотуберкулезных препаратов у детей исследуемых групп**Table 3. Initial regimens in children from the studied groups**

Группы больных	Противотуберкулезные препараты, включенные в стартовую комбинацию и фазу продолжения химиотерапии*							Число больных
	Z	Pto	PAS	E	Am	Fq	Cs	
1-я группа 3 ПТП 9 чел. (100%)	+	+	+					8 чел. (88,9%)
	+	+		+				1 чел. (11,1%)
2-я группа 4 ПТП 15 чел. (100%)	+	+	+	+				7 чел. (46,7%)
	+	+	+		+/-			3 чел. (20,0%)
	+	+	+				+/-	1 чел. (6,7%)
	+		+	+	+/-			2 чел. (13,3%)
	+		+			+	+/-	2 чел. (13,3%)
3-я группа 5 ПТП 15 чел. (100%)	+	+	+	+	+/-			2 чел. (13,3%)
	+	+	+	+		+/-		3 чел. (20,0%)
	+	+	+		+/-	+		7 чел. (46,7%)
	+	+	+	+	+/-			1 чел. (6,7%)
	+		+	+		+	+/-	2 чел. (13,3%)

Примечание: * – противотуберкулезные препараты, используемые в стартовой комбинации, обозначены знаком плюс, противотуберкулезные препараты, отмененные после окончания интенсивной фазы химиотерапии, обозначены знаком минус.

группах было использовано пять различных стартовых комбинаций ПТП. Наиболее часто используемой комбинацией во 2-й группе была ZPtoPASE (7/15 чел. – 46,7%), в 3-й группе – ZPASPtoAmFq (7/15 чел. – 46,7%).

В последующем, ориентируясь на объем патологических изменений и динамику клинико-лабораторных и рентгенологических данных, химиотерапия в одних случаях проводилась в два этапа с выделением интенсивной фазы и фазы продол-

жения, в других случаях количество препаратов в схеме не менялось на протяжении всего основного курса химиотерапии. В тех случаях, когда применяли интенсивную фазу лечения, продолжительность этого этапа определяли на основании уменьшения или исчезновения клинических симптомов заболевания и изменений в анализе крови, а также положительной рентгенологической динамики. Вопрос о продолжительности основного курса химиотерапии у больных с распространенными процессами и процессами в фазе инфильтрации решался на основании данных контрольной КТОГК при достижении максимального положительного эффекта в виде рассасывания патологических изменений. При ограниченных процессах и малых формах туберкулеза основными критериями оценки эффективности химиотерапии являлись клинико-лабораторные показатели (исчезновение симптомов интоксикации, нормализация гемограммы), рентгенологическая картина в основном оставалась стабильной, в ряде случаев отмечалось нарастание кальцинации во ВГЛУ.

Продолжительность основного курса химиотерапии варьировала от 8 до 13 мес. и определялась по совокупности указанных критериев (табл. 4).

Общая продолжительность лечения больных 1-й и 2-й групп, так же как и продолжительность интенсивной фазы химиотерапии во 2-й и 3-й группах, достоверно не различалась. Достоверные различия выявлены при оценке продолжительности всего курса химиотерапии у больных 3-й группы по сравнению с 1-й ($p_{1-3} < 0,01$) и 2-й группой независимо от выбранной тактики химиотерапии в этой группе (постоянный прием 4 ПТП – $p_{2-3} < 0,01$, выделение интенсивной фазы лечения – $p_{2-3} < 0,02$). Во всех случаях течение туберкулезного процесса

было благоприятным. Курс химиотерапии расценен как эффективный.

Заключение

Персонифицированный подход к лечению туберкулеза у детей из ЭО ТБ-МЛУ имеет две составляющие – сведения о лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции и характеристики туберкулезного процесса у ребенка. Сведения о лекарственной чувствительности МБТ источника инфекции ограничивают круг ПТП, которые можно использовать для лечения данного ребенка. Характеристики туберкулезного процесса у ребенка определяют выбор количества ПТП в стартовой комбинации, необходимости выделения интенсивной фазы лечения и общую продолжительность химиотерапии. У детей 1-й группы с минимальным объемом поражения легких или ВГЛУ, определяемых только с помощью компьютерной томографии, так называемые малые формы туберкулеза, химиотерапию проводили 3 ПТП (ZPASpTo) в течение $9,4 \pm 0,7$ мес. У детей 2-й группы с ограниченными процессами, но с большим объемом поражения, назначали 4 ПТП, наиболее часто в комбинации ZPtoPASE (46,7%): на протяжении всего курса химиотерапии ($9,0 \pm 1,1$ мес.) в 46,7% случаев; с выделением интенсивной фазы ($3,1 \pm 0,7$ мес.), последующим переходом на 3 ПТП и общей продолжительностью лечения до $10,5 \pm 0,9$ мес. – 53,3%. У больных 3-й группы с распространенными или осложненными процессами лечение проводили с использованием 5 ПТП в интенсивную фазу ($4,0 \pm 0,4$ мес.), наиболее часто в комбинации ZPASpToAmFq (46,7%), 4 ПТП в фазу продолжения и общим сроком лечения $13,4 \pm 0,7$ мес.

Таблица 4. Продолжительность химиотерапии у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

Table 4. Duration of chemotherapy in the studied groups ($M \pm m$)

Группы больных	Интенсивная фаза		Фаза продолжения		Общий срок лечения	
	дозы	месяцы	дозы	месяцы	дозы	месяцы
1-я группа (3 ПТП) 9 чел.	н/в	н/в	н/в	н/в	$283,3 \pm 26,0$ $p_{1-3} < 0,01$	$9,4 \pm 0,7$
2-я группа (4 ПТП) 7 чел.	н/в	н/в	н/в	н/в	$267,1 \pm 30,6$ $p_{2-3} < 0,01$	$9,0 \pm 1,1$
2-я группа (4 ПТП/3 ПТП) 8 чел.	$92,1 \pm 22,7$	$3,1 \pm 0,7$	$225,0 \pm 27,2$	$7,5 \pm 1,0$	$315,0 \pm 24,0$ $p_{2-3} < 0,02$	$10,5 \pm 0,9$
3-я группа (5 ПТП/4 ПТП) 15 чел.	$121,4 \pm 14,8$	$4,0 \pm 0,4$	$283,6 \pm 26,6$	$9,3 \pm 0,9$	$399,3 \pm 21,6$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,02$	$13,4 \pm 0,7$

Примечание: н/в – фазы не выделялись, лечение весь период было одинаковым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств. – Т. 2. – М.: Ремедиум, 2011. – 821 с.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Возможности использования стандартных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с наличием лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез в XXI в.: новые задачи и современные решения: тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (1-2 июня 2016 г.). – М., 2016. – С. 41-42.
3. Кавтарашвили С. М., Клевно Н. И., Мадасова В. Г., Аксенова В. А. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемиологической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 38-39.
4. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Юхименко Н. В. и др. Туберкулез у детей и подростков / Туберкулез в XXI в.: проблемы и пути решения. Труды ФГБНУ «ЦНИИТ» // под ред. А. Э. Эргешова. – М., 2015. – С. 133-150.
5. Овчинникова Ю. Э., Довгалюк И. Ф. Использование индивидуальных режимов химиотерапии при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 34-38.
6. Панова Л. В., Овсянкина Е. С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков // Туб. и болезни легких. – 2007. – № 5. – С. 20-21.
7. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
8. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 42 с.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», 2014. – 72 с.

REFERENCES

1. *Bolshaya Rossiyskaya entsiklopediya lekarstvennykh sredstv*. [Major Russian Encyclopedia of Medications]. vol. 2, Moscow, Remedium Publ., 2011, 821 p.
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. Opportunities for using standard chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis exposed to drug resistant tuberculosis. *Tuberkulez v XXI v.: novye zadachi i sovremennye resheniya: tezisy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhduнародnym uchastiem*. [Tuberculosis in the XXI century: new challenges and modern solutions. Abst. Book of All-Russian Scientific Practical Conference with International Participation]. June 1-2, 2016, Moscow, 2016. pp. 41-42. (In Russ.)
3. Kavtarashvili S.M., Klevno N.I., Madasova V.G., Aksenova V.A. The nudi of tuberculosis mortality, the degree of their epidemiological threat regarding development of drug resistant tuberculosis in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 6, pp. 38-39. (In Russ.)
4. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Petrakova I.Yu. et al. *Tuberkulez u detey i podrostkov. Tuberkulez v XXI v.: problemy i puti resheniya. Trudy FGBNU «TSNIIT». pod red. A. E. Ergeshova*. [Tuberculosis in children and adolescents. Tuberculosis in the XXI century: problems and ways of solution. Coll. of Articles of CTRI edited by A.E. Ergeshov]. Moscow, 2015, pp. 133-150.
5. Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Use of individual chemotherapy regimens in tuberculosis of chest lymph nodes in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2011, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
6. Panova L.V., Ovsyankina E.S. Treatment and treatment outcomes of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2007, no. 5, pp. 20-21. (In Russ.)
7. Table 4. Duration of chemotherapy in the patients from the studied groups (M ± m)
8. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003. 347 p. (In Russ.)
9. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014. 42 p. (In Russ.)
10. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitel'ya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Moscow, Tver, ООО Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 72 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела, профессор кафедры
фтизиатрии лечебного факультета Российского
национального исследовательского медицинского
университета им. Н. И. Пирогова.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Хохлова Юлия Юрьевна

врач младшего детского отделения.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна

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

Петракова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук, заведующая младшим
детским отделением.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Поступила 14.07.2016

FOR CORRESPONDENCE:

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

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of the Department for Tuberculosis Control in Children
and Adolescents within Therapy Faculty by Pirogov Russian
National Research Medical University.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Yulia Yu. Khokhlova

Doctor of Junior Children Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Natalya V. Yukhimenko

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Irina Yu. Petrakova

Candidate of Medical Sciences, Head of Junior Children
Department.
E-mail: detstvociit@mail.ru

Submitted on 14.07.2016