

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ИЗОНИАЗИД 150 МГ + ПИРАЗИНАМИД 375 МГ + РИФАМПИЦИН 150 МГ В ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Ю. Э. ОВЧИННИКОВА, А. А. СТАРШИНОВА, И. Ф. ДОВГАЛЮК

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Основной проблемой при лечении детей с различными проявлениями туберкулеза является отсутствие детских дозировок противотуберкулезных препаратов. С учетом существующих трудностей в проведении терапии актуальным является использование лекарственных форм в виде комбинированных препаратов с фиксированными детскими дозировками, что помогает существенно упростить способ введения лекарственных средств, а также снизить психоэмоциональную и физическую нагрузку при приеме значительного количества препаратов.

Цель исследования: определение эффективности применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг с фиксированными дозами. Проведена оценка клинико-рентгенологических и лабораторных показателей на фоне лечения 73 детей с туберкулезом органов дыхания, из которых 34 ребенка получали терапию препаратом изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в сочетании с этамбутолом, а остальные – препаратами в рамках стандартной схемы химиотерапии. Возможность эффективного использования препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг у детей определена выраженными положительными результатами к окончанию интенсивной фазы терапии, а также фазы продолжения и минимизацией нежелательных эффектов на фоне лечения. Комбинация активных веществ препарата и дозы удобны в использовании, позволяют проводить контролируемое лечение и повысить эффективность химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, дети, комбинированный препарат с фиксированными дозами, нежелательные реакции, эффективность терапии

Для цитирования: Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 48-53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-48-53

THE EFFICIENCY OF USING THE MEDICATION COMBING 150 MG OF ISONIAZID, 375 MG OF PYRAZINAMIDE, 150 MG OF RIFAMPICIN IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

YU. E. OVCHINNIKOVA, A. A. STARSHINOVA, I. F. DOVGALYUK

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

The main problem for treatment of children with various manifestations of tuberculosis is the lack of pediatric dosages of anti-tuberculosis drugs. Considering the current problems when providing treatment it is important to use combined medications with fixed pediatric dosages, which would significantly help to simplify the administration of medications and to relieve the psychological, emotional and physical load when taking a significant number of drugs.

Goal of the study: to define the efficiency of using fixed doses of the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin. Clinical, X-ray and laboratory rates were assessed during treatment of 73 children suffering from respiratory tuberculosis, of them 34 children were treated by the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin plus ethambutol, and the other children were treated by the standard chemotherapy. The opportunity of effective use of the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in children was confirmed by positive results by the completion of the intensive phase of treatment as well as the continuation phase and minimization of adverse reactions during treatment. The combination of active components of the medication and doses is convenient for use, allow conducting directly observed treatment and enhancing the efficiency of chemotherapy.

Key words: respiratory tuberculosis, children, medication with combined fixed doses, adverse reactions, chemotherapy efficiency

For citations: Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. The efficiency of using the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 7, P. 48-53. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-7-48-53

В лечении больных туберкулезом могут быть использованы комбинированные противотуберкулезные препараты, соответствующие режимам химиотерапии и суточным дозам лекарственных препаратов [2]. Доказано, что комбинированные препараты с фиксированными дозами как мера по предупреждению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), вызванной моно-терапией, повышают комплаенс пациентов. Комби-

нированные препараты не уступают по активности входящим в их состав компонентам при раздельном применении, обеспечивают более надежный контроль приема лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулезных препаратов, а также удобны при использовании [4, 6-8].

Основной проблемой в лечении детей с туберкулезом является отсутствие детских дозировок

противотуберкулезных препаратов, при том что у 80% детей, которым показано лечение в возрасте до 7 лет, масса тела не превышает 20 кг [1, 3]. С учетом существующих трудностей в проведении терапии актуальными являются разработка и использование лекарственных форм в виде комбинированных препаратов с детскими дозировками, что поможет существенно упростить способ введения лекарственных средств у детей.

Цель исследования: изучить эффективность терапии туберкулеза органов дыхания у детей при использовании комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное клиническое исследование по изучению эффективности терапии туберкулеза органов дыхания у 73 детей, находившихся на лечении в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России в 2014-2016 гг. Всем детям до начала терапии и на этапах лечения (по окончании интенсивной фазы терапии и через 6 мес. терапии) проведен комплекс обследования, включавший обзорную рентгенографию грудной клетки, многосрезовую компьютерную томографию, пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), методы этиологической диагностики, в том числе Bactec MGIT 960, РТ-ПЦР, определение лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам. Согласно цели исследования все пациенты разделены на две группы. В I группе ($n = 34$) дети получали изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в комплексе с этамбутолом. Во II группе ($n = 39$) терапию проводили препаратами в схеме изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол с учетом возрастных дозировок.

Основные критерии включения в исследование: возраст от 3 до 14 лет; впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания; отсутствие бактериовыделения с множественной/широкой лекарственной устойчивостью МБТ; отсутствие контакта с бактериовыделителем с множественной/широкой лекарственной устойчивостью МБТ; использование стандартной схемы терапии.

Критерии исключения: больные с внелегочными локализациями туберкулеза; дети с массой тела менее 7 кг; выделение МБТ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью; индивидуальная непереносимость препаратов.

Критерии эффективности лечения: снижение чувствительности при проведении пробы с АТР [5], купирование симптомов интоксикации, уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани, прекращение бактериовыделения.

У детей обеих групп в структуре клинических форм преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов: 82,4% (28) – в I группе и 84,6% (33) – во II группе соответственно, так же как первичный туберкулезный комплекс: 17,6% (6) – в I группе и 6 (15,4%) – во II группе. В фазе инфильтрации процесс выявлен у 5 (14,7%) детей I группы и у 4 (10,4%) – II группы. В фазе начинающейся кальцинации – у 29 (85,3%) детей и у 35 (89,7%) в группах соответственно. В большинстве случаев (27 (79,4%) и 30 (76,9%) детей) в обеих группах отмечено осложненное течение заболевания (бронхолегочные поражения, туберкулез бронхов, плеврит, деструкция легочной ткани). У 2 детей I группы и у 1 ребенка II группы с помощью метода посева Bactec MGIT 960 выявлены МБТ, а также сохранившаяся чувствительность ко всем препаратам.

В схеме терапии применяли изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг (Фтизамакс®) (комбинированный препарат МНН, диспергируемые таблетки № 84; регистрационное удостоверение Маклеодз Фармасыютикалз Лтд, ЛП 001810-270812,2012) и этамбутол. Препарат назначали в виде водорастворимых диспергируемых таблеток (в виде раствора) один раз в сутки натощак утром. Дозу комбинированного препарата фтизамакс определяли по рифампицину из расчета 10-15 мг/кг массы тела в сутки (не более 450 мг в сутки рифампицина). Дозы остальных препаратов, входящих в состав фтизамакса, так же как при использовании монопрепаратов, рассчитывали на 1 кг массы тела ребенка с коррекцией в процессе лечения согласно регламентирующим документам [1].

Группы были сопоставимы по клинικο-рентгенологическим и лабораторным данным больных. Терапию проводили в соответствии с существующими нормативными документами. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office World Excel 2007 с использованием непараметрических методов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка динамики клинικο-рентгенологических и лабораторных данных к окончанию 2 мес. интенсивной фазы терапии в I и II группах наблюдения представлена на рис. 1.

По представленным на рис. 1 данным, у детей, получавших в схеме лечения комбинированный препарат изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг, достоверно чаще на ранних сроках терапии купировались симптомы интоксикации (79,4% по сравнению с 46,2%, $\chi^2 = 8,49$, $p < 0,01$), что выражалось в улучшении самочувствия, аппетита, эмоционального тонуса, в отсутствии субфебрилитета, прибавке массы тела от 1,5 до 3,0 кг. По результатам пробы с АТР также до-

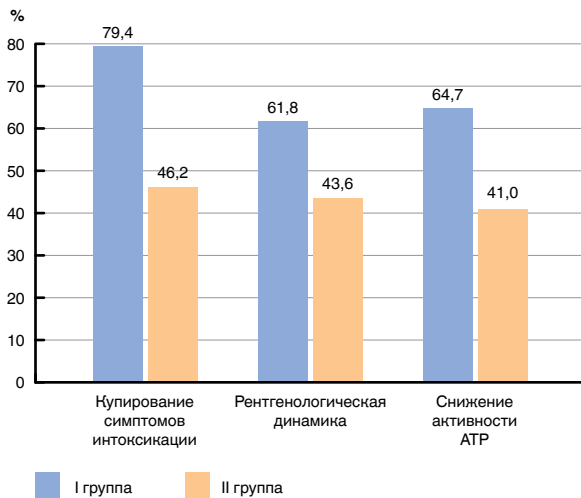


Рис. 1. Эффективность терапии к окончанию интенсивной фазы в группах сравнения

Fig. 1. Efficiency of therapy by the end of the intensive phase of treatment in the comparison groups

стоверно чаще наблюдалось снижение активности туберкулезной инфекции в I группе (64,7% против 41%, $\chi^2 = 4,08$, $p < 0,05$). В то же время размер папул у детей обеих групп значительно не различался как до начала лечения, так и к окончанию интенсивной фазы ($17,9 \pm 1,1$ и $16,8 \pm 0,9$ мм в I группе; $18,1 \pm 1,2$ и $17,3 \pm 1,1$ мм во II группе), поэтому корректнее сказать о тенденции к снижению этого показателя, так как уменьшение размеров папулы варьировало от 2 до 8 мм, причем в обеих группах сравнения, поэтому и не получено достоверных различий в средних размерах папул к окончанию интенсивной фазы лечения. Было бы неправомерно предполагать, что на таких ранних сроках терапии будет достигнуто значительное уменьшение результата на постановку АТР. Достоверных различий в динамике изменений при рентгенологическом обследовании на данном этапе лечения в группах наблюдения не отмечено. У всех детей к окончанию интенсивной фазы терапии достигнуто абациллирование.

Сравнение эффективности лечения детей с применением комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг и детей, получавших терапию препаратами по стандартной схеме, проведенное на фоне фазы продолжения терапии к окончанию 6 мес., установило отсутствие интоксикационного синдрома практически у всех пациентов (рис. 2).

При рентгенологическом (МСКТ органов грудной клетки) обследовании достоверно чаще у пациентов I группы (85,3% против 64,1%, где $\chi^2 = 4,24$, $p < 0,05$) наблюдали положительную динамику, а именно: значительное уменьшение воспалительных изменений во внутригрудных лимфатических узлах, их размеров, уплотнение структуры и в большинстве случаев – отложение извести, а также рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани. Закрытие полостей распада к

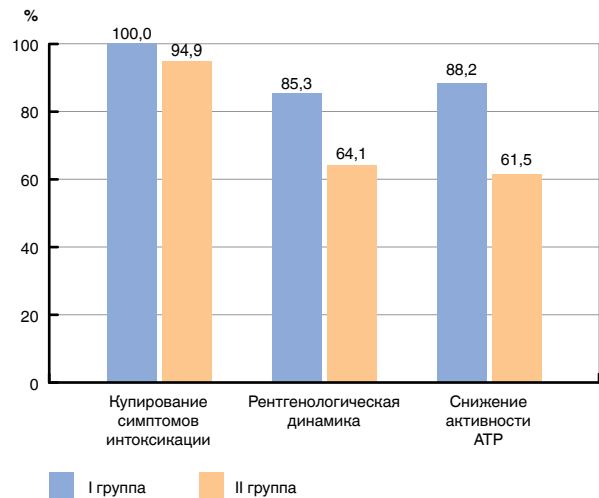


Рис. 2. Эффективность терапии к окончанию 6 мес. лечения в группах сравнения

Fig. 2. Efficiency of therapy by the completion of 6-month treatment in the comparison groups

6 мес. лечения достигнуто у всех больных обеих групп.

Достоверные различия в группах на этом сроке терапии также отмечены по результатам пробы с АТР. У детей, получавших комбинированный препарат изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг, отмечали существенное снижение активности туберкулезной инфекции (88,2% против 61,5%, где $\chi^2 = 6,72$, $p < 0,01$). При этом следует отметить, что и размер папулы у пациентов I группы через 6 мес. лечения был меньше, чем у детей II группы ($9,1 \pm 1,7$ мм против $14,3 \pm 1,2$ мм).

Частота возникновения нежелательных реакций на фоне терапии у детей I и II групп представлена на рис. 3. Наиболее часто отмечали нефротоксические (17,9 и 2,9%, $\chi^2 = 4,19$, $p < 0,05$) и гепатотоксические реакции, которые достоверно чаще регистрировали при приеме противотуберкулезных монопрепаратов (38,5% против 11,8%, $\chi^2 = 6,72$, $p < 0,01$), а также как токсикоаллергические проявления (28,2 и 5,9%, $\chi^2 = 6,18$, $p < 0,05$). Нейротоксические проявления в виде гипервозбудимости, нарушения внимания, изменения поведения зарегистрированы у 8 (20,9%) детей, эндокринологические нарушения – у 4 (10,3%) пациентов на фоне лечения только во II группе. Все нежелательные побочные реакции в I группе купировались на фоне симптоматической терапии и не потребовали отмены терапии. У 5 детей II группы отмечались неустраняемые нежелательные реакции в виде развития токсического медикаментозного гепатита со стойкими отклонениями лабораторных показателей, что требовало отмены противотуберкулезных препаратов и назначения дезинтоксикационной терапии.

Приводим клинический пример лечения с применением препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг с этамбутолом.

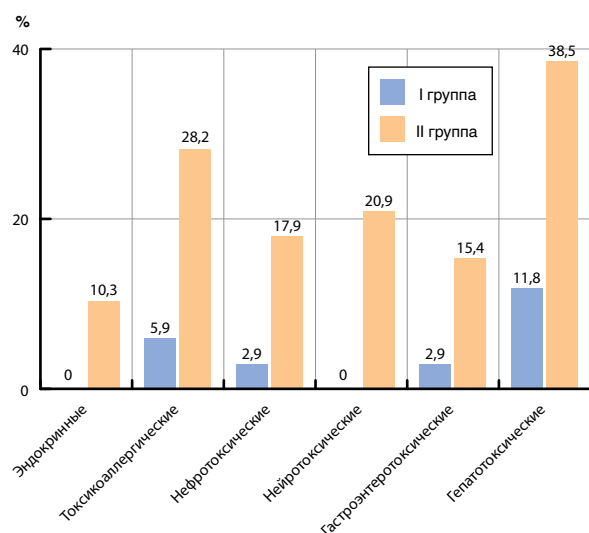


Рис. 3. Возникновение нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты в группах сравнения

Fig. 3. Adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in the comparison groups

Больной А., 11 лет. Диагноз: первичный туберкулезный комплекс в С1 правого легкого в фазе инфильтрации и распада. МБТ (+), чувствительность ко всем препаратам.

Ребенок из неустановленного контакта с больным туберкулезом. Вакцинирован БЦЖ при рождении, поствакцинальный рубчик 4 мм. Инфицирован МБТ с прошлых лет, выявлен по нарастанию чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ. Под наблюдением в противотуберкулезном диспансере в течение 2 мес. На фоне выраженных признаков активности туберкулезной инфекции по результату пробы с АТР при проведении МСКТ органов грудной клетки выявлены инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого. На момент поступления в клинику выражены астено-невротические расстройства: утомляемость, эмоциональная лабильность, при осмотре – бледность кожи, периорбитальный цианоз, дефицит массы тела, периферическая полиадения. Гиперергическая чувствительность к туберкулину отмечена по пробе Манту с 2 ТЕ – папула 17 мм, проба с АТР – папула 22 мм, некроз. По результатам МСКТ грудной клетки выявлены участок инфильтрации в С1 правого легкого с образованием неоднородного инфильтрата и слабовыраженная «дорожка» к корню правого легкого (рис. 4а, б).

По данным бронхоскопического исследования отмечены фиброзная трансформация слизистой в устье Б1-2 справа, давление подлежащих лимфатических узлов в зоне правого верхнедолевого бронха. При исследовании промывных вод бронхов с использованием метода ПЦР-РТ выделена ДНК МБТ комплекса, затем Bactec MGIT 960 выделена культура МБТ, чувствительная ко всем противотуберкулезным препаратам.



Рис. 4 а, б. Участок инфильтрации в С1 правого легкого с образованием неоднородного инфильтрата и слабовыраженная «дорожка» к корню правого легкого

Fig. 4 a, b. Infiltration in C1 of the right lung with formation of unhomogeneous infiltrate and poor expressed "connection" to the root of the right lung

Основной курс специфической терапии назначен по I режиму; интенсивная фаза проведена с применением комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в сочетании с этамбутолом. На фоне терапии к 2 мес. достигнуты абациллирование, снижение признаков активности по результату пробы с АТР – папула 13 мм, а также симптомы интоксикации купировались к концу 3-го мес., а к 5 мес. терапии отмечено дальнейшее уменьшение активности туберкулезной инфекции (проба с АТР – 10 мм), полное рассасывание инфильтративных изменений в правом легком с формированием кальцината размером 4 мм и закрытие полости распада (рис. 5а, б). Нежелательных реакций на фоне проводимой терапии не отмечено.

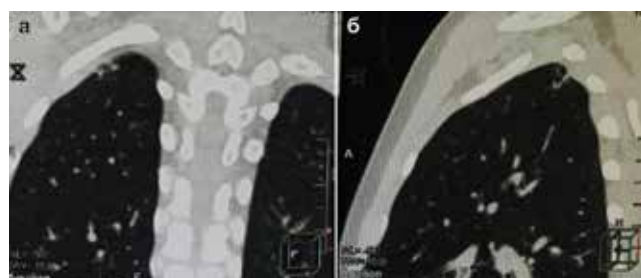


Рис. 5 а, б. Полное рассасывание инфильтративных изменений в правом легком с формированием кальцината размером 4 мм и закрытие полости распада

Fig. 5 a, b. Complete resolution of infiltrate changes in the right lung with formation of 4 mm calcification and closure of the cavity

Заключение

Использование комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в схеме терапии уже к окончанию интенсивной фазы лечения позволило купировать симптомы интоксикации у большинства детей (79,4%), а также существенно снизить активность

туберкулезной инфекции по результатам пробы с АТР (64,7%).

К окончанию 6 мес. эффективность лечения детей отмечена в виде выраженной положительной динамики при рентгенологическом (МСКТ органов грудной клетки) обследовании, данную динамику достоверно чаще наблюдали у пациентов, применявших комбинированный препарат (85,3%) в схеме лечения. При этом наблюдали значительное уменьшение воспалительных изменений во внутригрудных лимфатических узлах, их размеров, уплотнение структуры и в большинстве случаев отложение извести, а также рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани и закрытие полостей распада у всех больных.

Применение данного препарата позволило минимизировать развитие побочных эффектов, так как нежелательные реакции на фоне терапии (гепатотоксические, токсико-аллергические проявления,

нефротоксические) достоверно чаще регистрировали у детей, применявших противотуберкулезные монопрепараты. Неустрашимых нежелательных реакций при использовании комбинированного препарата не отмечали.

Использование комбинированных форм с фиксированными дозировками обеспечивает максимальный контроль за приемом препаратов и их необходимую дозу, что во многом определяет эффективность терапии.

Кроме того, форма выпуска препарата (диспергируемые таблетки) лучше переносится детьми, вызывая меньше побочных реакций, что также способствует результативности лечения. Противотуберкулезные монопрепараты имеют, как правило, высокие дозировки, требующие вычленения необходимой дозы препарата с учетом массы тела ребенка, без должного ее обеспечения и контроля.

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. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Мед. альянс. – 2015. – № 3. – С. 10-23.
2. Приказ МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 39 с.
3. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для Национальных Программ борьбы с туберкулезом. Второе издание. Глава 4. (WHO/HTM/TB 2010, 13).
4. Семенова О. В. Оценка применения многокомпонентного препарата в лечении больных впервые выявленным туберкулезом легких: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 139 с.
5. Старшинова А. А. и др. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туб. и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 40-43.
6. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A meta-analysis // Am. J. Medicine. – 2007. – Vol. 120, Issue 8. – P. 713-719.
7. Lienhardt C. et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 14. – P. 1415-1423.
8. Monedero I., Caminero J. A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 433-439.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. et al. Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children. *Med. Alyans*, 2015, no. 3, pp. 10-23. (In Russ.)
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Moscow, 2014, 39 p.
3. *Rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza u detey dlya natsionalnykh programm borby s tuberkulezom*. [Guidelines on tuberculosis treatment for national TB control program]. 2nd Edition, Chapter 4. (WHO/HTM/TB/13.357d) (In Russ.)
4. Semenova O.V. *Otsenka primeneniya mnogokomponentnogo preparata v lechenii bolnykh vpervye vyavlenym tuberkulezom legkikh*: Diss. kand. med. nauk. [Evaluation of using multi-component in the treatment of new pulmonary tuberculosis patients. Cand. Diss.]. Moscow, 2003, 139 p.
5. Starshinova A.A. et al. Diagnostic opportunities of modern immunological tests when defining the activity of tuberculous infection in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
6. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A meta-analysis. *Am. J. Medicine*, 2007, vol. 120, issue 8, pp. 713-719.
7. Lienhardt C. et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for the treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, no. 14, pp. 1415-1423.
8. Monedero I., Caminero J. A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 433-439.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8(812) 297-16-26.

Овчинникова Юлия Эдуардовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
терапии туберкулеза легких у детей.
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Довгалоук Ирина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель направления «Фтизиопедиатрия».
Тел.: 8(812) 297-22-63, Факс: 8(812) 297-16-26
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
St. Petersburg,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: 8 (812) 297-22-63, 8(812) 297-16-26.

Julia E. Ovchinnikova

Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department
for Pulmonary Tuberculosis in Children.
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pediatric Phthiology Direction.
Phone: 8(812) 297-22-63, Факс: 8(812) 297-16-26
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Поступила 12.12.2016

Submitted as of 12.12.2016