



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИЕНТИРОВАННОЙ НА ПАЦИЕНТА ХИМИОТЕРАПИИ ОГРАНИЧЕННЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ ИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ/ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

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

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», г. Москва, РФ

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

Цель исследования: оценить эффективность ориентированной на пациента химиотерапии у детей с ограниченным туберкулезом органов дыхания из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) по результатам ближайших и отдаленных наблюдений, определить критерии эффективности химиотерапии при таких процессах.

Материалы и методы: всего 39 пациентов (3-12 лет) с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, очаговым туберкулезом легких. По результатам рандомизации сформировано две группы больных с различными режимами химиотерапии: 1-я группа (20 человек) – 5 препаратов в интенсивную фазу / 4 препарата в фазу продолжения, 2-я группа (19 человек) – 4 препарата в интенсивную фазу / 3 препарата в фазу продолжения. В комбинацию препаратов включали только те, к которым была сохранена лекарственная чувствительность возбудителя у источника инфекции. Проведена оценка эффективности химиотерапии по данным ближайших (в процессе проведения химиотерапии) и отдаленных наблюдений (через 1 и 2 года после окончания лечения). Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии и общего лечения в группах были одинаковы: 1-я группа – $3,5 \pm 0,5$ и $10,5 \pm 0,5$ мес. соответственно; 2-я группа – $3,1 \pm 0,6$ и $10,0 \pm 0,6$ мес. соответственно.

Результаты. Эффективность химиотерапии, ориентированной на пациента, в обеих группах подтверждена результатами ближайших наблюдений и отсутствием рецидивов заболевания при наблюдении через 1 и 2 года после окончания химиотерапии.

Выводы. Предложенные режимы химиотерапии могут использоваться при лечении детей с ограниченными процессами из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ как альтернативные по отношению к стандартным режимам.

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

Для цитирования: Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 20-25. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25

EFFICACY OF PATIENT-ORIENTED CHEMOTHERAPY OF LOCAL TUBERCULOUS LESIONS IN THE CHILDREN EXPOSED TO MULTIPLE/EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

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

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the efficacy of patient-oriented chemotherapy of local tuberculous lesions in children exposed to multiple/extensive drug resistant tuberculosis (MDR/XDR TB) based on the results of the immediate and postponed follow-up, and to define the criteria of chemotherapy efficacy in such cases.

Subjects and methods: 39 children (3-12 years old) with tuberculosis of chest lymph nodes or focal pulmonary tuberculosis. Patients were randomly divided into two groups treated with different chemotherapy regimens: Group 1 (20 persons) – 5 drugs for the intensive phase / 4 drugs for the continuation phase; Group 2 (19 patients) – 4 drugs for the intensive phase / 3 drugs for the continuation phase. The regimen consisted of the drugs, to which the index case was susceptible. Chemotherapy efficacy was assessed based on the immediate (the ones observed during chemotherapy) and postponed follow-up results (in 1 and 2 years upon treatment completion). The duration of the intensive phase and total duration of treatment were the same in both groups: Group 1 – 3.5 ± 0.5 and 10.5 ± 0.5 months respectively; Group 2 – 3.1 ± 0.6 and 10.0 ± 0.6 months respectively.

Results. The efficacy of patient-oriented chemotherapy was confirmed in both groups by results of immediate follow-up and absence of relapses in 1 and 2 years upon chemotherapy completion.

Conclusions. The supposed chemotherapy regimens can be used in children with local tuberculous lesions exposed to MDR/XDR tuberculosis as an alternative to standard regimens.

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

For citations: Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Efficacy of patient-oriented chemotherapy of local tuberculous lesions in the children exposed to multiple/extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 2, P. 20-25. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-2-20-25

В действующих нормативных документах предлагается пять режимов химиотерапии туберкулеза с учетом чувствительности возбудителя к противо-

туберкулезным препаратам (ПТП), и эти режимы едины для всех возрастных групп [5, 7]. В схемы лечения пациентов из эпидемических очагов тубер-

кулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) включены препараты резервного ряда, имеющие возрастные ограничения (фторхинолоны, капреомицин, циклосерин, бедаквилин). У детей их использование возможно только по жизненным показаниям. При этом у большинства детей из таких очагов туберкулез органов дыхания (ТОД) выявляется при малых объемах поражения и отсутствии бактериовыделения, высока доля процессов, выявленных в фазе неполной кальцинации [1]. В таких случаях применение лекарственных препаратов, имеющих возрастные ограничения, у детей может быть оправдано только высоким риском наличия туберкулеза с МЛУ/ШЛУ [2].

При оценке эффективности химиотерапии Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) придает решающее значение прекращению бактериовыделения [9]. В отечественной фтизиатрии традиционно используется клинический подход оценки эффективности химиотерапии, критериями которого, помимо прекращения бактериовыделения, являются ликвидация клинических проявлений болезни и заживление туберкулезных изменений в пораженном органе [8].

Развитие репаративных процессов происходит медленно и продолжается годами. В России действует схема диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, позволяющая своевременно выявлять рецидивы заболевания [4]. В настоящее время обсуждается возможность сокращения срока лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ [3, 6], а одним из критериев эффективности укороченных курсов химиотерапии ВОЗ предлагает считать отсутствие рецидива заболевания через 1 год после окончания химиотерапии [10].

Оценка эффективности химиотерапии у детей с ограниченными процессами затруднена из-за скудности клинической симптоматики, отсутствия бактериовыделения, малого объема рентгенологических изменений.

Цель исследования: оценить эффективность ориентированной на пациента химиотерапии у детей с ограниченным ТОД из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ по результатам ближайших и отдаленных наблюдений, определить критерии эффективности химиотерапии при таких процессах.

Материалы и методы

В исследование включено 39 детей с ТОД, находившихся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 2012 по 2015 г. Возраст пациентов – от 3 до 12 лет (средний возраст $7,3 \pm 0,4$ года), мальчиков было 22, девочек – 17.

Критерии включения в исследование:

- 1) дети с впервые выявленным ТОД, ограниченным по распространенности, без бактериовыделения;
- 2) дети из достоверно установленного контакта со взрослым, больным туберкулезом, выделяющим микобактерии туберкулеза (МБТ) с МЛУ/ШЛУ.

Критерии исключения:

- 1) наличие у ребенка ВИЧ-инфекции;
- 2) тотальная лекарственная устойчивость МБТ у источника инфекции.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В начальную схему химиотерапии в 1-й группе (20 человек) было включено 5 ПТП в стартовой комбинации; во 2-й группе (19 человек) – 4 ПТП в стартовой комбинации. Выбор препаратов в течение всего курса лечения осуществляли с учетом лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции. При необходимости использования препаратов, имеющих возрастные ограничения, получали информированное согласие родителей/законных представителей детей.

Эффективность лечения оценивали: в процессе проведения химиотерапии и по результатам отдаленных наблюдений (через 1 и 2 года после окончания лечения).

В качестве критериев эффективности в процессе химиотерапии исследовали: купирование симптомов интоксикации, нормализацию гемограммы, положительную рентгенологическую динамику. Дополнительные критерии – динамика кожных иммунологических тестов при поступлении и завершении стационарного этапа лечения (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР). Клинико-лабораторные данные оценивали ежемесячно, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) проводили каждые 3 мес.

Продолжительность интенсивной фазы и общего курса химиотерапии определяли индивидуально для каждого пациента на основании результатов обследования.

Мониторинг отдаленных наблюдений включал осмотр пациента, проведение анализа крови, КТ ОГК, кожных иммунологических проб. В отдаленные сроки главным критерием эффективности проведенной химиотерапии считали отсутствие рецидива заболевания.

Для статистической обработки полученных данных использовали двусторонний точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей – при сравнении средних величин. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Туберкулезные процессы у детей были представлены двумя клиническими формами: туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ; в 1-й группе – 11/20 человек, во 2-й группе – 8/19 человек) и очаговым туберкулезом легких (в 1-й группе – 9/20 человек, во 2-й группе – 11/19 человек), $p > 0,05$. Односторонний процесс был у 15/20 пациентов 1-й группы и 10/19 пациентов 2-й группы, двусторонний – у 5/20 человек в 1-й группе

и 9/19 – во 2-й группе, $p > 0,05$. У большинства больных обеих групп туберкулезный процесс выявлен в фазе обратного развития (фаза уплотнения или уплотнения и начинающейся кальцинации; по 18 человек в каждой группе), реже – в фазе инфильтрации (у 2/20 – в 1-й группе и у 1/19 – во 2-й группе), $p > 0,05$. При туберкулезе ВГЛУ поражение одной-двух локализаций ВГЛУ наблюдалось у 10/11 больных в 1-й группе и у 5/8 – во 2-й группе, трех и более – у 1/11 пациента в 1-й группе и у 3/8 – во 2-й группе, $p > 0,05$. Размеры кальцинатов во ВГЛУ варьировали в пределах 1–5 мм. Размеры очагов в легких не превышали 5 мм, чаще визуализировалось 1–2 очага (в 1-й группе – у 7/9 пациентов, во 2-й группе – у 9/11), реже – 3–5 очагов (по 2 пациента в каждой группе). Таким образом, по структуре клинических форм, распространенности и фазе туберкулезного процесса статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Клинические проявления в обеих группах были идентичны и ограничивались наличием симптомов интоксикации незначительной степени выраженности, в основном в виде астеноневротических реакций: в 1-й группе – у 13/20 (65,0%) пациентов, во 2-й группе – у 10/19 (52,6%), $p > 0,05$. Отклонения от нормальных показателей в гемограмме (лимфоцитоз, лимфопения, лейкоцитоз) были незначительными и встречались у 11/20 (55,0%) пациентов 1-й группы и у 9/19 (47,4%) – 2-й группы, $p > 0,05$.

У взрослых, предполагаемых источников заражения детей в 1-й и 2-й группах, чаще установлена МЛУ МБТ, реже – ШЛУ МБТ: детей из таких контактов было в 1-й группе – 15/20 и 5/20 человек соответственно; во 2-й группе – 15/19 и 4/19 человека соответственно. По частоте встречаемости данных видов лекарственной устойчивости статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не было, $p > 0,05$.

При формировании стартовой комбинации ПТП у детей 1-й группы использовали следующие ПТП: пиперазид (Z), парааминосалициловую кислоту (PAS), протионамид (Pto), амикацин (Am), этамбутол (E), фторхинолоны (Fq), циклосерин (Cs). Из них формировали 8 вариантов стартовых комбинаций по 5 ПТП в каждой с учетом лекарственной устойчивости у источника инфекции: ZPASpAmE – 6/20 человек; ZPASpAmFqCs – 6/20 человек; ZPASpAmCs – 2/20 человека; ZPASAmEFq – 2/20 человека; ZPASpAmEFq – 1/20 человек; ZPASpAmCs – 1/20 человек; ZPASAmFqCs – 1/20 человек; ZpAmFqCs – 1/20 человек. Частота использования отдельных препаратов в стартовой комбинации у пациентов 1-й группы: Z – 20/20 (100,0%), PAS – 19/20 (95,0%), Pto – 17/20 (85,0%), Am – 13/20 (65,0%), Fq – 11/20 (55,0%), Cs – 11/20 (55,0%), E – 9/20 (45,0%).

Во 2-й группе для формирования стартовой комбинации использовали меньшее количество пре-

паратов: Z, PAS, Pto, Am, E – исключены фторхинолоны и циклосерин. Использовали 4 варианта стартовых комбинаций по 4 ПТП в каждой с учетом лекарственной устойчивости у источника инфекции: ZPASpAm – 9/19 человек, ZPASpAmE – 8/19 человек, ZPASAmE – 1/19 человек, ZpAmE – 1/19 человек. Частота использования отдельных препаратов в стартовой комбинации у пациентов 2-й группы составила: Z – 19/19 (100,0%), PAS – 18/19 (94,7%), Pto – 18/19 (94,7%), Am – 11/19 (57,9%), E – 10/19 (52,6%).

Таким образом, наиболее часто используемыми для составления стартовой комбинации 5- и 4-компонентных схем в 1-й и 2-й группах были всего три препарата (Z, PAS, Pto) у 33/39 (84,6%) человек: в 1-й группе – у 16/20 (80,0%) пациентов, во 2-й группе – у 17/19 (89,5%).

Купирование симптомов интоксикации в большинстве случаев наблюдалось через 3 мес. лечения: в 1-й группе – у 8/13 (61,5%), во 2-й группе – у 6/10 (60,0%) человек; реже – через 4–5 мес.: в 1-й группе – у 5/13 (38,5%), во 2-й группе – у 4/10 (40,0%) человек. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Нормализация гемограммы у большей части пациентов отмечена через 1–2 мес.: в 1-й группе – у 10/11 (90,9%) человек, во 2-й группе – у 8/9 (88,9%). В единичных случаях изменения в гемограмме сохранялись до 3 мес.: в 1-й группе – у 1/11 (9,1%), во 2-й группе – у 1/9 (1,1%) человек. Статистически значимых различий между группами нет ($p > 0,05$).

Рентгенологическая картина на протяжении всего курса химиотерапии не менялась: у 14/20 (70,0%) человек – в 1-й группе, у 13/19 (68,4%) – во 2-й группе. Положительная рентгенологическая динамика (рассасывание и уменьшение в размерах очагов в легких или их уплотнение, нарастание кальцинации во ВГЛУ) отмечена у 6/20 (30,0%) пациентов в 1-й группе и у 6/19 (31,6%) – во 2-й группе. Положительная рентгенологическая динамика получена через 3 мес. химиотерапии у 5/6 (83,3%) пациентов 1-й группы и у 5/6 (83,3%) – 2-й группы, у остальных – позднее.

В связи с малым объемом патологических изменений и превалированием процессов с наличием кальцинации во ВГЛУ в большинстве случаев рентгенологическая картина оставалась стабильной, что не позволило использовать данные КТ-исследования как критерий эффективности химиотерапии.

Положительную клинико-лабораторную динамику использовали для определения срока завершения интенсивной фазы химиотерапии, продолжительность которой составила в 1-й группе $3,5 \pm 0,5$ мес., во 2-й группе – $3,1 \pm 0,6$ мес., $p > 0,05$.

В фазе продолжения химиотерапии у пациентов 1-й группы использовали 4 ПТП, 2-й группы – 3 ПТП.

Вопрос о завершении основного курса химиотерапии решался индивидуально. Общий срок

лечения колебался от 6 до 12 мес., в среднем составил $10,5 \pm 0,5$ мес. в 1-й группе, $10,0 \pm 0,6$ мес. – во 2-й группе ($p > 0,05$), и был ориентирован на конкретного пациента. Принимали во внимание клинические и лабораторные характеристики процесса, частоту интеркуррентных заболеваний в период стационарного лечения и переносимость ПТП. Учитывали социальный статус семьи, эпидемические характеристики очага туберкулезной инфекции: тип контакта, тяжесть туберкулезного процесса у предполагаемого источника инфекции, продолжительность проживания ребенка в очаге инфекции до выявления у него заболевания.

Данные о продолжительности основного курса химиотерапии представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, более короткие сроки химиотерапии применялись статистически значимо реже у пациентов обеих групп.

У 23/39 пациентов с наличием интоксикационного синдрома основной курс химиотерапии составил: 12 мес. – у 17/23 (74,0%) пациентов, 6-9 мес. – у 6/23 (26,0%). Продолжительность химиотерапии у 16/39 пациентов без признаков интоксикации составляла 6-9 мес. у 11/16 (68,8%), 12 мес. – у 5/16 (31,2%).

Переносимость ПТП была удовлетворительной у 13/20 ($65,0 \pm 10,9\%$) пациентов 1-й группы и у 12/19 ($63,2 \pm 11,4\%$) – 2-й группы, $p > 0,05$. Нежелательные реакции (НР) на ПТП отмечены у 7/20 ($35,0 \pm 10,9\%$) пациентов 1-й группы и у 7/19 ($36,8 \pm 11,4\%$) – 2-й группы. Потребовалась временная отмена химиотерапии (от 7 до 14 дней) у 6/7 пациентов 1-й группы и у 5/7 – 2-й группы. По типу НР различий между группами не наблюдалось: аллергические реакции наблюдались у 3 пациентов в каждой группе, токсические реакции – у 4 пациентов в каждой группе.

Отдаленные результаты химиотерапии оценивали через 1 и 2 года после окончания основного курса лечения. Ни в одном случае по данным контрольной КТ ОГК не был зафиксирован рецидив заболевания. Стабильная рентгенологическая картина через 1 и 2 года наблюдалась у 36/39 (92,3%) пациентов. Динамические изменения отмечены у 3/39 (7,7%) пациентов, из них у 1 – через 1 год, еще у 1 – через 2 года и еще у 1 пациентки наблюдалась динамика через 1 и через 2 года. У этих 3 пациентов рентгенологическая динамика была идентичной: уменьшение размеров и уплотнение очагов в легких, нарастание кальцинации во ВГЛУ.

В качестве дополнительного критерия эффективности химиотерапии проанализированы в динамике результаты кожных иммунологических тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР).

Между временными промежутками «до лечения – через 1 год после окончания основного курса химиотерапии» в обеих группах зафиксировано статистически значимое уменьшение среднего размера инфильтрата как на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (табл. 2), так и на пробу с АТР (табл. 3).

Заключение

У детей с ограниченным туберкулезом в легких или ВГЛУ из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ использовали два режима химиотерапии: 1-я группа (20 детей) – 5 ПТП в интенсивную фазу / 4 ПТП в фазу продолжения; 2-я группа (19 детей) – 4 ПТП в интенсивную фазу / 3 ПТП в фазу продолжения. Во 2-й группе не использовали фторхинолоны и циклосерин в отличие от 1-й группы. В обеих группах эффективность химиотерапии не имела статистически значимых различий по результатам ближайших и отдаленных наблюдений.

Таблица 1. Продолжительность основного курса химиотерапии у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 1. Duration of the main course of chemotherapy in the patients from Groups 1 and 2

Группы пациентов	Продолжительность основного курса химиотерапии			Р (между сроками лечения в группе)
	6 мес. абс. (M ± m%)	9 мес. абс. (M ± m%)	12 мес. абс. (M ± m%)	
1-я группа 20 (100%) чел.	2 (10,0 ± 6,9)	5 (25,0 ± 9,9)	13 (65,0 ± 10,9)	$P_{12-9} = 0,015$ $P_{12-6} = 0,001$
p_{1-2} между группами	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
2-я группа 19 (100%) чел.	4 (21,0 ± 9,6)	4 (21,0 ± 9,6)	11 (58,0 ± 11,6)	$P_{12-9} = 0,03$ $P_{12-6} = 0,03$
Итого: 39 (100%) чел.	6 (15,4 ± 5,8)	9 (23,1 ± 6,7)	24 (61,5 ± 7,8)	

Таблица 2. Динамика туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 2. Changes in tuberculin sensitivity with Mantoux test with 2TU PPD-L in the patients from Groups 1 and 2

Группы пациентов	Размер инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (в мм)			
	до лечения	окончание лечения	через 1 год	через 2 года
1-я группа 20 (100%) чел.	$13,2 \pm 0,8$	$13,6 \pm 1,1$	$10,7 \pm 0,8$	$11,2 \pm 0,6$
2-я группа 19 (100%) чел.	$14,7 \pm 1,1$	$12,0 \pm 1,5$	$10,3 \pm 0,8$	$11,5 \pm 1,2$

Таблица 3. Динамика кожных реакций на пробу с АТР у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 3. Changes in the reactions to skin test with TRA in the patients from Groups 1 and 2

Группы пациентов	Размер инфильтрата на пробу с АТР (в мм)			
	до лечения	окончание лечения	через 1 год	через 2 года
1-я группа 20 (100%) чел.	13,3 ± 1,0	15,2 ± 1,9	10,8 ± 0,7	8,5 ± 0,9
2-я группа 19 (100%) чел.	15,3 ± 1,1	12,9 ± 1,1	11,6 ± 1,3	12,4 ± 1,3

Продолжительность интенсивной фазы химиотерапии в среднем составила 3 мес., а общая продолжительность основного курса – в среднем 10 мес.

Клинико-лабораторные критерии (купирование симптомов интоксикации, нормализация анализа крови) являлись определяющими для принятия решения об окончании интенсивной фазы химиотерапии.

Рентгенологический метод (КТ ОГК) при ограниченных процессах с признаками кальцинации не позволил оценить эффективность химиотерапии, так как не зафиксировал динамики на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов.

В отдаленные периоды наблюдения (через 1 и 2 года после окончания основного курса химиотерапии) стабильная рентгенологическая картина свидетельствовала об отсутствии рецидива, что явилось основным критерием эффективности проведенного лечения.

Эффективность использованных режимов химиотерапии подтверждена результатами иммунологических проб (проба Манту и проба с АТР): отмечено

статистически значимое снижение кожной чувствительности на оба теста через 1 год после окончания химиотерапии.

Таким образом, доказана эффективность ориентированных на пациента режимов химиотерапии, используемых при лечении ограниченных туберкулезных процессов, в том числе с признаками начинающейся кальцинации у детей из эпидемических очагов туберкулеза с МЛУ/ШЛУ. Данные режимы могут быть использованы в качестве альтернативы стандартным режимам в тех случаях, когда количество ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, ограничено. Такие режимы могут применяться и в случаях информированного отказа родителей/законных представителей от назначения ребенку лекарственных средств, имеющих возрастные ограничения. Основным критерием, подтверждающим эффективность химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей, можно считать отсутствие рецидива заболевания через 1 и 2 года после окончания основного курса лечения, подтвержденное данными КТ ОГК.

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., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Клинико-рентгенологическая характеристика малых очаговых изменений в легких, выявленных методом компьютерной томографии у детей из диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 31-32.

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. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29.

3. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Ловачева О. В., Садовникова С. С., Виечелли 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. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.

4. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.

5. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 37 с.

6. Токтогонова А. А., Кызалакова Ж. Дж., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни

REFERENCES

1. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Clinical and X-ray characteristics of minor focal changes in the lungs detected by computed tomography in children from tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 31-32. (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.) doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29.

3. 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 in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 55-63. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63.

4. 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.)

5. 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, 37 p. (In Russ.)

6. Toktogonova A.A., Kyzalakova Zh.Dzh., 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.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41.

- легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 36-41. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41.
7. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации РОФ. – М.: Реал Тайм, 2017. – 56 с.
8. Хоменко А. Г. Лечение туберкулеза // В кн.: Туберкулез, 2-ое изд. Руководство для врачей / Под ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – С. 316-366.
9. GlobalTBReport 2014/WHO/HTM/TB/2014.08.
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Update [Electronic Resource], WHO, 2016. www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/ (дата обращения: 10.07.2018)
7. *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.
8. Khomenko A.G. *Lecheniye tuberkuleza. V kn.: Tuberkulez, 2-oe izd. Rukovodstvo dlya vrachey.* [Treatment of tuberculosis. In: Tuberculosis. 2nd Edition. Doctors' Manual]. Edited by A.G. Khomenko, Moscow, Meditsina Publ., 1996, pp. 316-366.
9. GlobalTBReport 2014/WHO/HTM/TB/2014.08.
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Update [Electronic Resource], WHO, 2016. www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/ (Accessed as of: 10.07.2018)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Губкина Марина Федоровна

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

Хохлова Юлия Юрьевна

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

Петракова Ирина Юрьевна

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

Юхименко Наталья Валентиновна

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

FOR CORRESPONDENCE:

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

Marina F. Gubkina

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

Yulia Yu. Khokhlova

Doctor of Junior Children Department.
Email: detstvociit@mail.ru

Irina Yu. Petrakova

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

Natalya V. Yukhimenko

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

Поступила 16.07.2018

Submitted as of 16.07.2018