



Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью*

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка переносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП) у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при использовании дифференцированных режимов химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы: всего 89 детей (2-12 лет) с туберкулезом органов дыхания, все из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Выделено три группы пациентов: 1-я группа (17 чел.) – «малые формы», ХТ проводилась схемой из 3 ПТП, 2-я группа (35 чел.) – ограниченные процессы, схема ХТ из 4 ПТП; 3-я группа (37 чел.) – распространенные процессы, схема ХТ из 5 ПТП. В 1-й группе частота назначения ПТП следующая: Pto – в 94,1%, Z – в 76,5%, PAS – в 76,5%, Am – в 35,3%, E – в 17,6%, Cs – в 5,9% случаев. Во 2-й группе – следующая: PAS – в 94,3%, Z – в 80,0%, Pto – в 68,6%, Am – в 48,6% и Fq – в 45,7%, Cs – в 37,1%, E – в 25,7% случаев. В 3-й группе – следующая: Z – в 97,3%, PAS – в 89,2%, Pto – в 81,1%, Fq – в 73,0%, Am – в 70,3%, Cs – в 51,4% и E – в 37,8% случаев.

Результаты. В целом ХТ переносили удовлетворительно 50,6% (45 чел.) детей, неудовлетворительно – 49,4% (44 чел.), $p > 0,05$. Токсические реакции наблюдались статистически значимо чаще, чем аллергические: $63,6 \pm 7,3\%$ (28 чел.) и $36,4 \pm 7,3\%$ (16 чел.), $p < 0,05$. Виновниками развития токсических реакций были протионамид (24 чел.), пипразинамид (2 чел.), циклосерин (1 чел.), левофлоксацин (1 чел.), токсических реакций – амикацин (16 чел.). Нежелательные реакции статистически значимо чаще возникали при пятикомпонентной схеме ($67,6 \pm 7,7\%$) по сравнению с трех- и четырехкомпонентной ($29,4 \pm 11,4$ и $40,0 \pm 8,3\%$ соответственно), $p < 0,05$.

Ключевые слова: туберкулез, дети, химиотерапия, нежелательные побочные реакции, множественная лекарственная устойчивость, эпидемические очаги

Для цитирования: Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29-33. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33>

Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and 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

ABSTRACT

The objective of the study: to assess the tolerability of anti-tuberculosis drugs (TB drugs) in children with respiratory tuberculosis and exposure to multiple and extensive drug resistant tuberculosis treated by individual chemotherapy (CT) regimens.

Subjects and methods: Totally, 89 children (2-12 years old) with respiratory tuberculosis, they all were exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. Patients were divided into three groups: Group 1 (17 patients) – minor forms, the chemotherapy regimen consisted of 3 TB drugs, Group 2 (35 patients) – limited lesions, the chemotherapy regimen consisted of 4 TB drugs, Group 3 (37 patients) – the disseminated disease, the chemotherapy regimen consisted of 5 TB drugs. The following TB drugs were used in Group 1: Pto – in 94.1%, Z – in 76.5%, PAS – in 76.5%, Am – in 35.3%, E – in 17.6%, and Cs – in 5.9% of cases. In Group 2: PAS – in 94.3%, Z – in 80.0%, Pto – in 68.6%, Am – in 48.6% and Fq – in 45.7%, Cs – in 37.1%, and E – in 25.7% of cases. In Group 3: Z – in 97.3%, PAS – in 89.2%, Pto – in 81.1%, Fq – in 73.0%, Am – in 70.3%, Cs – in 51.4%, and E – in 37.8% of cases.

Results. In general, chemotherapy was well tolerated by 50.6% (45 people) of children, and poorly - by 49.4% (44 people), $p > 0.05$. Toxic reactions were observed statistically significantly more often versus allergic ones: $63.6 \pm 7.3\%$ (28 persons) and $36.4 \pm 7.3\%$ (16 persons), $p < 0.05$. The culprits drugs causing toxic reactions were prothionamide (24 patients), pyrazinamide (2 patients), cycloserine (1 patients), and levofloxacin (1 patients), toxic reactions – amikacin (16 patients). Adverse reactions statistically significantly more often occurred when five-component regimen ($67.6 \pm 7.7\%$) was used versus three- and four-component regimens (29.4 ± 11.4 and $40.0 \pm 8.3\%$, respectively), $p < 0.05$.

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

For citations: Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 3, P. 29-33. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33>

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

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

*Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» (ПК АААА-А16-116111150009-0) «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»

При лечении туберкулеза важно не только достичь эффективного результата, но и снизить вероятность развития нежелательных побочных реакций. Ряд работ посвящен изучению переносимости как отдельных противотуберкулезных препаратов, так и их комбинаций, а также способам мониторинга и коррекции нежелательных побочных эффектов [1, 3, 4, 8, 9, 10]. Вопросы переносимости противотуберкулезных препаратов при проведении химиотерапии у детей с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) в литературе мало освещены несмотря на важность этого вопроса [2, 7]. По существующим стандартам лечения у пациентов этой категории используется не только пяти-шестикомпонентная схема лечения, но и достаточное количество препаратов с возрастными ограничениями [5]. Разработаны и клинически апробированы режимы химиотерапии туберкулеза у детей с «малыми формами» и ограниченными процессами из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ, исключающие применение препаратов, к которым установлена лекарственная устойчивость МБТ у источника инфекции, а также позволяющие уменьшить количество назначаемых препаратов [3].

Цель исследования: оценить переносимость противотуберкулезных препаратов у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ и ШЛУ возбудителя при использовании дифференцированных режимов химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 89 детей в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст $7,6 \pm 0,4$ года) с туберкулезом органов дыхания, все они из очагов с МЛУ и ШЛУ МБТ. В структуре клинических форм наиболее часто встречались туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (51,7%) и очаговый туберкулез легких (34,8%), реже – первичный туберкулезный комплекс (9,0%) и инфильтративный туберкулез легких (4,5%). В большинстве случаев на момент выявления заболевания при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) отмечались процессы в фазе кальцинации (60,0%), в фазе уплотнения (26,3%), в фазе инфильтрации (13,7%). Клинические симптомы интоксикации наблюдались у 80,9% детей: незначительной степени выраженности – у 40,3%, умеренной степени – у 54,2%, выраженные – у 5,5%. Физикальные изменения в легких определялись у 10,1% пациентов. Бактериовыделителей не было.

При назначении химиотерапии использовали дифференцированный подход к включению в схему конкретных препаратов и их количеству. Для каждого ребенка использовали только те препараты, к которым была сохранена лекарственная чувствительность МБТ у предполагаемого источника инфекции. Дети с «малыми формами» туберкулеза по-

лучали 3 противотуберкулезных препарата (ПТП) на протяжении всего курса химиотерапии, с ограниченными процессами – 4 ПТП в интенсивную фазу и 3 ПТП в фазу продолжения, с распространенными процессами – 5 ПТП в интенсивную фазу и 4 ПТП в фазу продолжения. Для лечения использовали следующие препараты: пиразинамид (Z), протионамид (Pto), парааминосалициловую кислоту (PAS), амикацин (Am), фторхинолоны (Fq), этамбутол (E), циклосерин (Cs). При назначении препаратов с возрастными ограничениями (E, Fq, Cs) получали информированное согласие родителей или законных представителей детей. У детей с избыточной массой тела соответственно ей рассчитывали суточную дозу противотуберкулезных препаратов. Эффективность проводимой химиотерапии оценивали по клинико-рентгенолабораторным данным в период проведения основного курса химиотерапии, а также по данным отдаленных наблюдений: отсутствие рецидива через 1-3 года после завершения лечения. В период проведения химиотерапии осуществлялся клинический и лабораторный мониторинг переносимости препаратов. Клинический мониторинг заключался в осмотре пациентов, анализе предъявляемых жалоб. Лабораторный контроль проводился 1 раз в месяц, при необходимости чаще, и включал: клинический анализ крови и мочи; оценку функции печени по показателям активности ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамил-транспептидазы), содержанию общего билирубина и тимоловой пробы; оценку функционального состояния почек по показателям пробы Реберга (величине клубочковой фильтрации, реабсорбции воды в канальцах, содержанию креатинина и мочевины в сыворотке крови); оценку состояния электролитного обмена по показателям уровня калия, магния, натрия в сыворотке крови; определяли уровень мочевины и мочевого кислоты; проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, ЭКГ. При необходимости проводили консультацию узких специалистов: офтальмолога при назначении этамбутола, оториноларинголога при назначении амикацина, аллерголога при наличии в анамнезе аллергопатологии, гастроэнтеролога при наличии в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта. Для превентивной коррекции гепатотоксических реакций всем детям назначали гепатопротекторы.

Проведена оценка переносимости противотуберкулезных препаратов у детей, получающих различное количество препаратов в стартовой комбинации. Выделено 3 группы пациентов: 1- группа – химиотерапия проводилась с использованием 3 ПТП в схеме лечения при «малых формах» (17 чел.); 2-я группа – химиотерапия проводилась с использованием в стартовой комбинации 4 ПТП при ограниченных процессах (35 чел.); 3-я группа – химиотерапия проводилась с использованием в стартовой комбинации 5 ПТП при распространенных процессах (37 чел.).

В 1-й группе наиболее часто назначали Pto, Z и PAS: 94,1; 76,5; 76,5% соответственно, Am использовали в 35,3%, E – в 17,6%, Cs – в 5,9% случаев.

Во 2-й группе частота использования препаратов была следующей: PAS – в 94,3%, Z – в 80,0%, Pto – в 68,6%, Am – в 48,6%, Fq – в 45,7%, Cs – в 37,1%, E – в 25,7% случаев.

В 3-й группе частота использования препаратов была следующей: Z – в 97,3%, PAS – в 89,2%, Pto – в 81,1%, Fq – в 73,0%, Am – в 70,3% случаев, реже назначали Cs – в 51,4% и E – в 37,8% случаев.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Office Excel (2007), критерия χ^2 Пирсона для многопольных таблиц, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования

В целом химиотерапию переносили удовлетворительно 50,6% (45 чел.) детей, неудовлетворительно – 49,4% (44 чел.), $p > 0,05$. Нежелательные реакции достоверно чаще возникали в интенсивную фазу химиотерапии (в первые 2-3 мес. лечения) – $68,2 \pm 7,0\%$ (у 30 из 44 чел.), по сравнению с фазой продолжения – $31,8 \pm 7,0\%$ (у 14 из 44 чел.), $p < 0,05$.

Нежелательные реакции достоверно чаще возникали при использовании пятикомпонентной схемы ($67,6 \pm 7,7\%$) по сравнению с трех- и четырехкомпонентной ($29,4 \pm 11,4$ и $40,0 \pm 8,3\%$ соответственно), $p < 0,05$.

Токсические реакции наблюдались достоверно чаще, чем аллергические: $63,6 \pm 7,3\%$ (28 чел.) и $36,4 \pm 7,3\%$ (16 чел.), $p < 0,05$. Основными препаратами-виновниками токсических реакций были протионамид (24 чел.), пиразинамид (2 чел.) циклосерин (1), левофлоксацин (1), аллергических реакций – амикацин (16 чел.).

Аллергические реакции в основном проявлялись в виде эозинофилии, реже в виде кожных высыпаний и наблюдались в первые 2-3 мес. лечения. Для их купирования проводилась инфузионная и антигистаминная терапия, иногда гормонотерапия короткими курсами. В среднем продолжительность лечения с использованием схем, включающих амикацин, составила $2,4 \pm 0,4$ мес. При необходимости продолжить интенсивную фазу проводили замену другим препаратом, если к этому сроку была достигнута положительная динамика, переходили на фазу продолжения лечения с использованием 4 ПТП при пятикомпонентной стартовой схеме и 3 ПТП – при четырехкомпонентной.

Амикацин был назначен 49 детям: 1-я группа – 6 чел., 2-я группа – 17 чел., 3-я группа – 26 чел.

Как в целом, так и в сравниваемых группах у большинства детей переносимость амикацина была удовлетворительной: 1-я группа – 66,7% (4 чел.), 2-я группа – 70,6% (12 чел.), 3-я группа – 65,4%

(17 чел.), всего – 67,4% (33 чел.). В 1-й группе аллергические реакции на амикацин наблюдались в 33,3% (2 чел.) случаев, во 2-й группе – 29,4% (5 чел.), в 3-й группе – 34,6% (9 чел.); всего – 32,6% (16 чел.). Различий между группами по частоте развития нежелательных реакций на амикацин не выявлено: $\chi^2 = 0,128$, критическое значение $\chi^2 = 5,991$, $p > 0,05$.

Токсические реакции с одинаковой частотой отмечались как в первые месяцы лечения (14 чел.), так и в более отдаленные сроки (14 чел.) и сопровождалась в основном диспепсическими явлениями (тошнота, боли в эпигастрии, эпизоды рвоты) на прием протионамида, суставным синдромом (боли в коленных суставах) на пиразинамид (3-я группа), появлением хромоты (тендовагинит) и фотодерматоза на левофлоксацин (2-я группа), гипервозбудимостью на циклосерин (3-я группа). При развитии токсических реакций применяли дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Протионамид был назначен 70 детям: 1-я группа – 16 чел., 2-я группа – 24 чел., 3-я группа – 30 чел. Как в целом, так и в сравниваемых группах у большинства детей переносимость протионамида была удовлетворительной: 1-я группа – 81,2% (13 чел.), 2-я группа – 66,7% (16 чел.), 3-я группа – 56,7% (17 чел.); всего – 65,7% (46 чел.). Реже отмечались диспепсические расстройства: 1-я группа – 18,8% (3 чел.), 2-я группа – 33,3% (8 чел.), 3-я группа – 43,3% (13 чел.); всего – 34,3% (24 чел.). По частоте развития нежелательных реакций на протионамид в сравниваемых группах статистически значимых различий не выявлено: $\chi^2 = 2,814$, критическое значение $\chi^2 = 5,991$, $p > 0,05$.

Различия между группами заключались в том, что в 1-й и 2-й группах частота диспепсических реакций была статистически значимо ниже, чем отсутствие побочных реакций на протионамид ($p < 0,05$), а в 3-й группе различий в частоте возникновения и отсутствия нежелательных реакций на протионамид не наблюдалось ($p > 0,05$).

Неустраняемые побочные реакции, потребовавшие отмены препарата-виновника, наблюдались в целом в 30,3% случаев (27 чел.): амикацин отменен у 16 пациентов, протионамид – у 7 пациентов, пиразинамид – у 2 пациентов, циклосерин – у 1, левофлоксацин – у 1 пациента.

Все пациенты, включенные в исследование, эффективно завершили курс химиотерапии.

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие неустраняемых побочных реакций на левофлоксацин.

Пациент П., 5 лет (2012 г.р.), находился на лечении в младшем детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с диагнозом: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной группы слева в фазе частичной кальцинации, МБТ(-). Контакт со взрослым больным туберкулезом с МЛУ МБТ (HRSKмCmEPto).

При поступлении: жалоб нет. Температура $36,0^\circ\text{C}$. Физическое развитие выше среднего, гармонич-

ное (рост – 119 см, масса тела – 24 кг). Состояние удовлетворительное. Симптомы интоксикации незначительной степени выраженности. Кожа сухая, бледная, периорбитальный цианоз. Тургор тканей снижен. Зев не гиперемирован, миндалины гипертрофированы, налетов нет. Периферические лимфатические узлы пальпируются в четырех группах до II-III размера, плотноэластической консистенции, множественные, безболезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. По органам – без патологических изменений.

Результаты обследования. Анализ крови, мочи, функция печени, почек в норме. Микробиологическое исследование: смыв с верхних дыхательных путей, моча (3-кратно) всеми методами (люминесцентная микроскопия, метод ПЦР, посев в системе Bactec MGIT 960) – результаты отрицательные. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 15 мм, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – папула 20 мм.

Химиотерапию получал по индивидуальному режиму с учетом данных о лекарственной устойчивости МБТ у источников инфекции: 4 ПТП – ZPASCsLfx (5 мес.). Переносимость препаратов неудовлетворительная. Отмечены нежелательные реакции на левофлоксацин в виде тендовагинита левого голеностопного сустава и фотодерматоза. Препарат был отменен, явления непереносимости купированы. Лечение продолжено в комбинации ZPASCs (4 мес.). Общий курс составил 9 мес. Исчезновение симптомов интоксикации отмечено через 4 мес. К окончанию лечения масса тела увеличилась на 3,0 кг. На КТ ОГК через 6 мес. лечения определяется нарастание кальцинации в бронхопульмональной группе внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) слева.

Через 1 год после окончания лечения по данным КТ ОГК картина стабильная: кальцинаты в бронхопульмональной группе ВГЛУ слева прежних размеров. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 15 мм папула, проба с АТР – 15 мм папула.

Данное наблюдение демонстрирует развитие неустрашимых побочных реакций на левофлоксацин через 5 мес. химиотерапии, потребовавших отмены препарата. В связи с положительной клинико-рентгенологической динамикой процесса лечение продолжено с использованием схемы из 3 ПТП. Эффективность выбранного режима химиотерапии также была подтверждена результатами обследования через 1 год после окончания основного курса лечения – отсутствие рецидива.

Заключение

Применен дифференцированный подход к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ, отличающийся от стандартных IV и V режимов меньшим количеством препаратов в стартовой комбинации при «малых формах» (3 препарата) и ограниченных процессах (4 препарата), при сохранении 5 препаратов в случаях с распространенными процессами. Правомочность использования подобных режимов доказана эффективными результатами лечения и отсутствием рецидива туберкулеза через 1-3 года после завершения курса химиотерапии. Показана лучшая переносимость химиотерапии при использовании трех- и четырехкомпонентной схемы препаратов по сравнению с пятикомпонентной. Нежелательные реакции развивались при использовании 3 ПТП в $29,4 \pm 11,4\%$ случаев, 4 ПТП – $40,0 \pm 8,3\%$, 5 ПТП – $67,6 \pm 7,7\%$ ($p < 0,05$).

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. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 31-36. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36>.
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 очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29>.
3. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
4. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S. The level of uric acid in blood serum new patients suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 31-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-31-36>.
2. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.YU. Individual 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. 24-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-24-29>.
3. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>.
4. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29>.

5. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – 2020. – 54 с. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/359>. (Дата обращения 20.03.2020).
6. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. – М.: Практическая медицина, 2021. – 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
7. 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.
8. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>.
10. Shovkun L., Kudlay D. A., Nikolenko N., Campos E., Franchuk I. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54 (S63). – PA2970.
5. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. 2020, 54 p. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/359>. (Accessed 20.03.2020)
6. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine.* [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
7. 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.)
8. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
9. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>.
10. Shovkun L., Kudlay D.A., Nikolenko N., Campos E., Franchuk I. Prevention and mechanism of undesirable adverse reactions in patients with pulmonary tuberculosis with extensive drug-resistance (XDR) combined with type 2 diabetes. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54 (S63), PA2970.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.
E-mail: detstvochniit@mail.ru

Губкина Марина Федоровна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.

Хохлова Юлия Юрьевна
врач младшего детского отделения.

Петракова Ирина Юрьевна
кандидат медицинских наук, заведующая младшим детским отделением.

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: disstsub@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

Marina F. Gubkina
Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.

Yulia Yu. Khokhlova
Physician of Junior Children Department.

Irina Yu. Petrakova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Junior Children Department.

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: disstsub@gmail.com

Поступила 2.06.2020

Submitted as of 2.06.2020