



Эффективность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности возбудителя

Л.В. ПАНОВА, Е.А. КРУШИНСКАЯ, Т.Г. СМЕРНОВА, Е.С. ОВСЯНКИНА, Е.Е. ЛАРИОНОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий.

Материалы и методы. Впервые выявленные пациенты (16 подростков) – 1 группа, выявление возбудителя проведено в лаборатории института («Амплитуб-МЛУ-РВ», «Амплитуб-ФQ-РВ», BACTEC MGIT 960; ТЛЧ к полному спектру противотуберкулезных препаратов). Поступившие на повторное лечение 35 подростков (группа сравнения) – 2 группа, выявление возбудителя проведено по месту жительства (GeneXpert MTB/RIF), посев на плотные питательные среды.

Результаты. У всех 16 (100%) пациентов 1 группы химиотерапия (ХТ) проводилась с учетом полного спектра ЛУ МБТ по индивидуальным режимам с исходом – «эффективное лечение». У 12/35 (34,3%) пациентов 2 группы при наличии бактериовыделения ХТ проводилась без учета полного спектра ЛУ МБТ, исход – «неэффективное лечение». Установлена статистическая взаимосвязь между фактором риска «химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом – «неэффективное лечение» ($\chi^2=7,174$; $p=0,008$). Представленные результаты доказывают важность информации о полном спектре ЛУ МБТ у подростков для назначения ХТ по индивидуальным режимам.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, ТЛЧ МБТ, МЛУ, пре-ШЛУ МБТ, подростки.

Для цитирования: Панова Л.В., Крушинская Е.А., Смирнова Т.Г., Овсянкина Е.С., Ларионова Е.Е. Эффективность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 18–23. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-18-23>

The Effectiveness of Treating Tuberculosis with Multiple and Pre-extensively Drug Resistance in Adolescents Depending on the Drug Susceptibility Testing Methods

L.V. PANOVA, E.A. KRUSHINSKAYA, T.G. SMIRNOVA, E.S. OVSYANKINA, E.E. LARIONOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate effectiveness of treating respiratory tuberculosis with multiple and pre-extensively drug resistance in adolescents depending on the drug susceptibility testing methods.

Subjects and Methods. In Group 1 consisting of new patients (16 adolescents), the pathogen was identified in the institute's laboratory (Amplitub-MLU-RV, Amplitub-FQ-RV, BACTEC MGIT 960; DST for the full spectrum of anti-tuberculosis drugs). In Group 2 consisting of 35 adolescents admitted for repeated treatment (comparison group), the pathogen was identified at the place of residence (GeneXpert MTB/RIF), by culture on solid nutrient media.

Results. In all 16 (100%) patients of Group 1, chemotherapy (CT) was prescribed taking into account the full DR spectrum according to individual regimens, the achieved outcome was assessed as “effective treatment”. In 12/35 (34.3%) patients of Group 2 with a positive sputum test, chemotherapy was prescribed with no consideration of the full DR spectrum, the outcome was “treatment failure”. A statistical relationship was established between the risk factor “chemotherapy with no consideration of the full DR spectrum” and the outcome “treatment failure” ($\chi^2=7.174$; $p=0.008$). The presented results prove the importance of information on the full DR spectrum in adolescents for the prescription of chemotherapy according to individual regimens.

Key words: tuberculosis, chemotherapy, DST, MDR, pre-XDR MBT, adolescents.

For citation: Panova L.V., Krushinskaya E.A., Smirnova T.G., Ovsyankina E.S., Larionova E.E. The effectiveness of treating tuberculosis with multiple and pre-extensively drug resistance in adolescents depending on the drug susceptibility testing methods. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 18–23. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-18-23>

Для корреспонденции:

Панова Людмила Владимировна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:

Ludmila V. Panova
Email: detstvocniit@mail.ru

Введение

Диагностике туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) в детской возрастной группе эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) уделяют особое внимание: в связи с малым количеством бактериовыделителей диагностические методы для определения МЛУ ТБ (Хpert MTB/RIF, культуральные методы) имеют низкую информативность с частотой выявления возбудителя менее 40%. Рекомендуются проводить посев диагностического материала на жидкие питательные среды для назначения адекватной химиотерапии по результатам теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ в более ранние сроки. ВОЗ была поставлена задача к 2025 г. в 100% случаев заболевания туберкулезом с бактериовыделением проводить ТЛЧ МБТ по крайней мере к рифампицину (R) [9]. Основное преимущество молекулярно-генетических методов (МГМ) в том, что они являются «быстрыми» и высокочувствительными, позволяющими получить результаты в короткие (1-2 дня) сроки, в отличие от культуральных исследований (до 90 дней). Использование МГМ для определения лекарственной устойчивости является первоначальным этапом обследования пациентов и не исключает необходимости применения традиционных культуральных методов исследования лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ [1]. Поиск новых диагностических тестов и лабораторных маркеров, способных внести вклад в сокращение сроков диагностики туберкулеза, особенно в случаях отсутствия бактериовыделения, является актуальной проблемой [4, 6, 8]. Помимо работы с традиционным диагностическим материалом (мокрота), у детей выполняются микробиологические исследования образцов стула для прямого обнаружения МБТ (Хpert MTB/RIF Ultra). Однако у детей и подростков, по сравнению со взрослыми пациентами, отмечается низкий процент обнаружения ДНК МБТ в диагностическом материале. Кроме того, данный тест не дает полной картины о спектре ЛУ МБТ [2]. В условиях расширения спектра лекарственной резистентности возбудителя туберкулеза возможность определения лекарственной устойчивости молекулярно-генетическими методами только к R или даже к 3 препаратам (рифампицин, изониазид (H), фторхинолоны (Fq)) представляется явно недостаточной [3]. Наибольшую актуальность в настоящее время демонстрируют новейшие технологии секвенирования – NGS (next generation sequencing), которые в короткий промежуток вре-

мени (часы-дни) обеспечивают прочтение участков бактериальных геномов разной протяженности. Благодаря этому из одного биологического образца можно получить исчерпывающую информацию о возбудителе, включающую видовую идентификацию, определение генетических детерминант, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ко всему спектру противотуберкулезных препаратов (Deeplex® Muc-TB (GenoScreen), NanoTB®) [10]. Существенными ограничениями методов полногеномного секвенирования являются необходимость в получении бактериальной массы для выделения достаточного количества ДНК, а также высокая стоимость и отсутствие отечественных аналогов.

В связи с вышеперечисленным, актуальность исследования обусловлена необходимостью сконцентрировать внимание специалистов на доказательствах необходимости расширения арсенала новейших методов микробиологической диагностики в детской возрастной группе. Необходимо обратить внимание на обязательность проведения тестов, позволяющих определять лекарственную устойчивость МБТ к широкому спектру противотуберкулезных препаратов 1 и 2 ряда для назначения химиотерапии по индивидуальным режимам.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью МБТ у подростков в зависимости от методов тестирования лекарственной чувствительности микобактерий.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование за период с 2017 по 2021 гг., в которое включен 51 пациент с туберкулезом органов дыхания с МЛУ, пре-широкой и широкой лекарственной устойчивостью МБТ (пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ) в возрасте от 13 до 17 лет. Из включенных в исследование пациентов из различных регионов России 16 детей были впервые выявленные, 35 – поступили на повторное лечение (у 26 – неэффективное лечение, у 6 – хроническое течение туберкулезного процесса, у 3 – рецидив).

Сформированы две группы наблюдения: в 1 группу включены 16 впервые выявленных пациентов, у которых биологический материал исследовался на МБТ и ТЛЧ в лабораториях института с использованием МГМ и посева на жидкие питательные среды. Определение ТЛЧ к полному спектру противотуберкулезных пре-

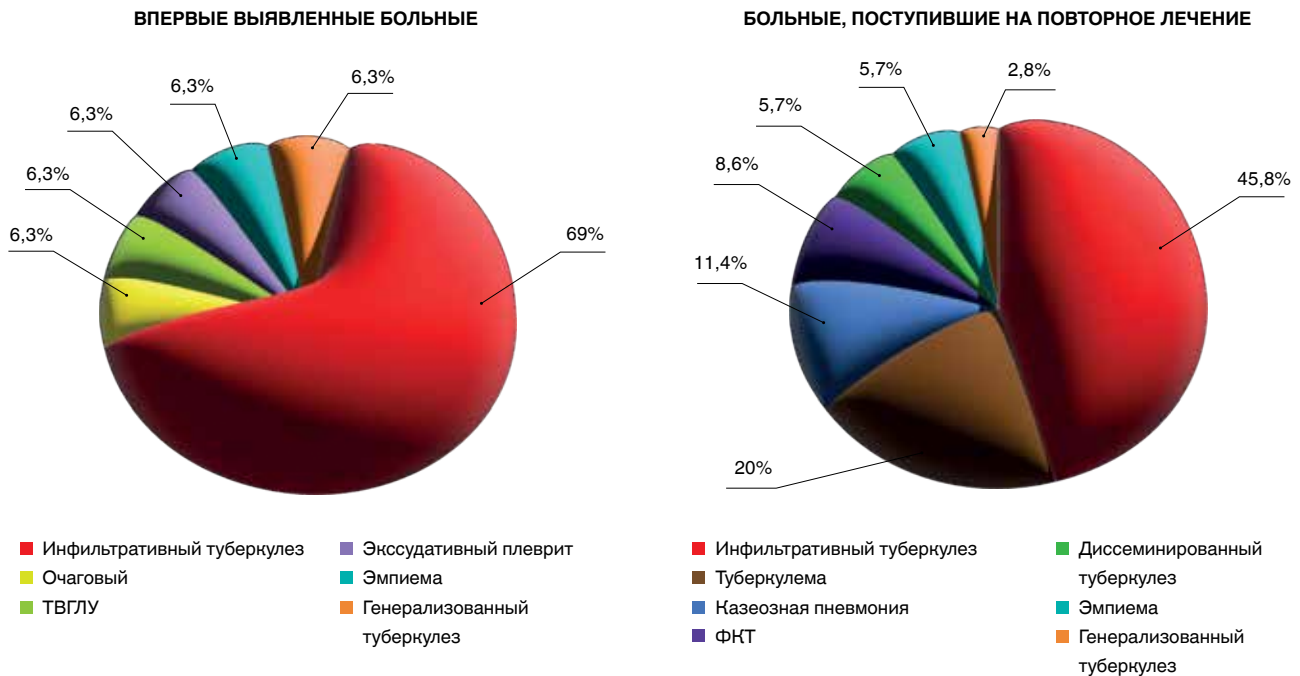


Рис. 1. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах впервые выявленных больных ($n=16$), и поступивших на повторное лечение ($n=35$)

Fig. 1. Structure of clinical forms of respiratory tuberculosis in the groups of new patients ($n=16$) and those admitted for repeated treatment ($n=35$)

паратов (ПТП) проводилось модифицированным методом пропорций в системе BASTEC MGIT 960. Во 2 группу вошли 35 пациентов, поступивших в институт для повторного лечения, которым первичное исследование биологического материала на МБТ и ТЛЧ было проведено в противотуберкулезном учреждении по месту жительства, согласно которому они там же получали химиотерапию (ХТ).

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания в группах сравнения представлена на рис. 1.

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез: в 1 группе – у 69%, во 2 группе – у 45,7% пациентов. У пациентов 2 группы в структуре клинических форм присутствуют казеозная пневмония и фиброзно-кавернозный туберкулез.

Для исследования биологического материала в институте были использованы следующие методы: выделение ДНК (нативный материал или культуры *M. tuberculosis*) выполнено многошаговым методом с сорбцией ДНК на магнитных частицах «Набором реагентов для выделения, обнаружения и количественного определения ДНК МБТ методом полимеразной цепной реакции в реальном времени» (Амплитуб-РВ) (ООО «Синтол», Россия); выявление мутаций в генах *M. tuberculosis*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени наборами «Амплитуб-МЛУ-РВ» и «Амплитуб-FQ-РВ»

(ООО «Синтол», Россия); посев биологического материала проведен в системе BASTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, США); тестирование чувствительности выделенных культур *M. tuberculosis* проведено модифицированным методом пропорций в системе BASTEC MGIT 960 согласно протоколу производителя.

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, так как при поступлении в клинику родители/законные представители дали информированное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов и их статистическая обработка проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Проверка распределения (критерий Шапиро-Уилка) показала, что количественные показатели в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому для сравнения использовались методы непараметрической статистики – медиана и квартили (Me [Q1-Q3]). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах (абс.) с указани-

ем долей (%). С целью оценки наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска «проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом «неэффективное лечение» проведен расчет критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

У 16 пациентов основной группы данные о ТЛЧ МБТ получены из различного биологического материала: мокрота (при невозможности получения – смыв из ротоглотки (СРГ)) – у 7 пациентов; жидкость бронхо-альвеолярного лаважа (жБАЛ) – у 5; операционный материал – у 3; плевральный экссудат – у 1. Спектр ЛУ МБТ представлен в перечне 1. У 9/16 пациентов определена МЛУ МБТ, у 7 – пре-ШЛУ МБТ. У 16 пациентов 1 группы определено 14 вариантов ЛУ МБТ: в 5 случаях – только

Перечень 1. Спектр лекарственной устойчивости МБТ в 1 группе

List 1. Drug resistance profile in Group 1

Спектр ЛУ МБТ*	Число больных
HR	2
HRS	1
HRZ	1
HRZE	1
HREEto	1
HRZEEto	2
HRZEEtoLfxMfx	1
HREEtoAmLfxMfxPas	1
HRESAmCmLfxPas	1
HRZEAmCmMfxLfx	1
HREEtoCmLfxMfxPas	1
HRZEPTtoKmAmOfxLfx	1
HRZEEtoAmLfxMfxPas	1
HRSEKCMOfxLfxMfx	1
Bcero	16

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, S – стрептомицин, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Pas – аминосалициловая кислота.
*чувствительность МБТ сохранена ко всем препаратам, кроме указанных
Note: H – isoniazid, R – rifampicin, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, S – streptomycin, Km – kanamycin, Am – amikacin, Pto – prothionamide, Eto – ethionamide, Cm – capreomycin, Lfx – levofloxacin, Mfx – moxifloxacin, Pas – aminosalicilic acid.
*Susceptibility is preserved to all drugs except those indicated

к препаратам 1 ряда, в остальных 11 – к 4-9 препаратам 1 и 2 ряда. Во всех случаях перед назначением ХТ методом ПЦР была обнаружена ДНК МБТ и проведены ТЛЧ к H, R и Fq. В последующем были получены клинические изоляты и поставлены ТЛЧ в системе ВАСТЕС MGIT 960. Срок получения полного результата составил Me=32,5 [28,3-38,0] дня. Коррекция схемы ХТ потребовалась 11/16 (68,8%) пациентам. Оценка эффективности лечения по показателю прекращения бактериовыделения проведена у 7 пациентов (МБТ обнаружены в мокроте или СРГ): в 4 случаях – через 1 месяц, у 3 – через 2 месяца ХТ. У остальных 9 пациентов (без бактериовыделения) положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика свидетельствовала об эффективности проводимого лечения. У всех 16/16 (100%) пациентов 1 группы химиотерапия проводилась по индивидуальным режимам.
Во 2 группе у 35 пациентов проведен анализ причин, которые способствовали неэффективному лечению по месту жительства и необходимости направления для лечения в институт. У 18/35 (51,7%) пациентов это было связано с торпидным течением туберкулеза, причиной которого у 7/18 (39,0%) было наличие распространенного деструктивного процесса в легких, а у 11/18 (61,0%) – с неадекватной ХТ по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза из-за отсутствия бактериовыделения и информации об источнике инфекции. После поступления в клинику института данные об устойчивости МБТ у этих 11 пациентов были получены при исследовании: СРГ – у 1; жБАЛ – у 3; мазка из уха – у 1; операционного материала – у 6. При проведении ТЛЧ в 6 случаях определена МЛУ, а в 5 – пре-ШЛУ МБТ. Назначены индивидуальные режимы ХТ с учетом полного спектра ЛУ МБТ, что позволило достичь положительного результата лечения у всех 11 пациентов.
Особый интерес для анализа представляли 12/35 (34,3%) пациентов, которым при госпитализации по месту жительства при наличии бактериовыделения химиотерапия проводилась без учета полного спектра ЛУ МБТ. В 9/12 (75%) случаях микробиологическое исследование мокроты было проведено только тестом GeneXpert MTB/RIF без последующего посева биологического материала и проведения ТЛЧ МБТ. В остальных 3/12 (25%) случаях посевы проведены на плотные питательные среды к ограниченному количеству ПТП, что привело к назначению неадекватной схемы ХТ и неэффективному лечению. В этой связи не проведено сравнение Me срока получения результатов ТЛЧ МБТ между группами. При поступлении в клинику института у всех 12 пациентов при исследовании биологического материала МГМ (тест-система «Синтол») и методом посева на жидкие питательные среды получена дополнительная информация о лекарственной устойчивости МБТ в сравнении

Перечень 2. Сравнение спектров лекарственной устойчивости МБТ во 2 группе, определенных по месту жительства и в лаборатории института

List 2. Comparison of drug resistance profiles in Group 2, determined at the place of residence and in the laboratory of the institute

Спектр ЛУ МБТ		Число больных
По месту жительства	Лаборатории института	
R	HR*	2
R	HRFq	2
R	HRZEEto*	1
R	HRLfxZEEtoAmCmCs	1
R	HRLfxMoxZEEtoAmCmPas	3
HRS	HRMoxZESEto	1
HRSKEtoOfICs	HRMoxLzdZEEtoAmCmPas	1
HRSEtoAmCmOfI	HRLfxMoxEEtoAmCmPas	1
Всего		12

*определена чувствительность к фторхинолонам
* Susceptibility to fluoroquinolones is confirmed

с данными, полученными по месту жительства (перечень 2).
Представленные данные служат объяснением отсутствия эффекта проводимой ХТ по месту жительства. Обращает на себя внимание, что во 2 группе пациентов впервые определена ЛУ МБТ к Lzd. В группах проведена оценка наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска «химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом «неэффективное лечение» (табл. 1).
Установлена статистически значимая взаимосвязь между фактором риска «ХТ без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом «неэффективное лечение» ($\chi^2=7,174$; $p=0,008$).

Таблица 1. Оценка частоты «неэффективного лечения» в зависимости от наличия фактора риска «ХТ без учета полного спектра ЛУ МБТ»

Table 1. Assessment of "treatment failure" frequency depending on the presence of risk factor "chemotherapy with no consideration of the full DR spectrum"

Фактор риска	1 группа, n = 16		2 группа, n = 35		p	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)
	неэффективное лечение		неэффективное лечение			
	абс.	%	абс.	%		
Химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ	0	0	12	34,3	0,008	0,351*

*сила связи средняя
* Correlation strength is average

Заключение

В исследовании показано, что для диагностики ЛУ МБТ недостаточно использовать только МГМ тест Xpert MTB/RIF. Использование отечественных МГМ тестов по определению ЛУ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам расширяет информированность врачей для принятия решения о схеме ХТ. Коррекция режимов химиотерапии по результатам культурального ТЛЧ способствует повышению эффективности лечения у детей и подростков.
В работу фтизиатрической службы в регионах необходимо внедрение диагностического алгоритма, позволяющего в короткие сроки определять устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам 1 и 2 ряда как молекулярно-генетическими, так и классическими микробиологическими методами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» Российское Общество Фтизиатров. – 2022 г. – 111 с. URL: http://disuria.ru/_ld/11/1194_kr22a15a19MZk.pdf [Дата обращения 27.09.2024].
2. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Авербах М.М., Полуэктова Ф.А., Пискунова О.А. Информативность быстрых методов микробиологической диагностики и опыт изучения теста на прокальцитонин в оценке активности микобактериальной популяции при деструктивном туберкулезе легких у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 29-35. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-29-34>
3. Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н. Новые технологии микробиологической диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник РАМН. – 2019. – Т. 74, № 6. – С. 413-422. <https://doi.org/10.15690/vramn1163>

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey*. [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., 2022, 111 p. Available: http://disuria.ru/_ld/11/1194_kr22a15a19MZk.pdf Accessed September 27, 2024
2. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Averbakh M.M., Poluektova F.A., Piskunova O.A. Informative value of rapid microbiological diagnostic tests and experience of studying a procalcitonin assay in the evaluation of the activity of a mycobacterial population in children and adolescent with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-29-34>
3. Ergeshov A.E., Chernousova L.N., Andreevskaya S.N. New technologies for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. *Vestnik RAMN*, 2019, vol. 74, no. 6, pp. 413-422. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1163>

4. Drain P.K., Gardiner J., Hannah H. et al. Guidance for studies evaluating the accuracy of biomarker-based nonspitum tests to diagnose tuberculosis // *J Infect Dis.* – 2019. – Vol. 220, Suppl 3. – P. 108-115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz356>

5. Olbrich L., Nliwasa M., Sabi I., Ntinginya N.E., Khosa C., Banze D. et al. RaPaed-AIDA-TB Consortium. Rapid and Accurate Diagnosis of Pediatric Tuberculosis Disease: A Diagnostic Accuracy Study for Pediatric Tuberculosis // *Pediatr Infect Dis J.* – 2023. – Vol. 42, № 5. – P. 353-360. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003853>

6. Penn-Nicholson A., Gomathi S.N., Ugarte-Gil C., Meaza A., Lavu E., Patel P. et al. Truenat Trial Consortium; Members of the Truenat Trial Consortium. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58, № 5. – P. 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00526-2021>

7. Vessière A., Font H., Gabillard D., Adonis-Koffi L., Borand L., Chabala C., et al. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatr.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 136. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02576-5>

8. Universal access to TB prevention and care: Towards Universal Health Coverage (UHC) 2023-2027 Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis> [Accessed 27.09.2024].

9. WHO // Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A FIELD GUIDE, 2019 r. Available at: https://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf [Accessed 17.10.2024].

10. WHO // Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis: rapid communication, July 2023 ISBN 978-92-4-007637-2 (electronic version). Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371687/9789240076372-eng.pdf?sequence=1> [Accessed 10.11.2024].

4. Drain P.K., Gardiner J., Hannah H. et al. Guidance for studies evaluating the accuracy of biomarker-based nonspitum tests to diagnose tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 220, suppl. 3, pp. 108-115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz356>

5. Olbrich L., Nliwasa M., Sabi I., Ntinginya N.E., Khosa C., Banze D. et al. RaPaed-AIDA-TB Consortium. Rapid and accurate diagnosis of pediatric tuberculosis disease: a diagnostic accuracy study for pediatric tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2023, vol. 42, no. 5, pp. 353-360. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003853>

6. Penn-Nicholson A., Gomathi S.N., Ugarte-Gil C., Meaza A., Lavu E., Patel P. et al. Truenat Trial Consortium; Members of the Truenat Trial Consortium. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, no. 5, pp. 1-11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00526-2021>

7. Vessière A., Font H., Gabillard D., Adonis-Koffi L., Borand L., Chabala C. et al. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatr.*, 2021, vol. 21, no. 1, pp. 136. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02576-5>

8. Universal Access to TB Prevention and Care: Towards Universal Health Coverage (UHC) 2023-2027. Available: <https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis> Accessed September 27, 2024

9. WHO, Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: a Field Guide, 2019. Available: https://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2019/02/Updated_DRTB-Field-Guide-2019-V3.pdf Accessed October 17, 2024

10. WHO, Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis: rapid communication, July 2023 ISBN 978-92-4-007637-2 (electronic version). Available: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/371687/9789240076372-eng.pdf?sequence=1> Accessed November 10, 2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-30-23

Панова Людмила Владимировна
Д. м. н., ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна
Младший научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Смирнова Татьяна Геннадьевна
К. м. н., руководитель отдела микробиологии
E-mail: s_tatka@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна
Д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ,
руководитель детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна
К. м. н., заведующая лабораторией микробиологии
E-mail: e.larionova@ctri.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-30-23

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

Ekaterina A. Krushinskaya
Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Tatyana G. Smirnova
Candidate of Medical Sciences, Head of Microbiology
Department
Email: s_tatka@mail.ru

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor
of Russia, Head of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Elena E. Larionova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Microbiology Laboratory
Email: e.larionova@ctri.ru