

Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Эргешов А.Э., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю.
ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ:
НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», 107564, Москва

♦ В статье представлены научные подходы к решению актуальной проблемы по химиотерапии туберкулеза у детей и подростков из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам у источника инфекции и у самого пациента. Актуальность проблемы определяют: рост заболеваемости взрослого населения с выделением МБТ с указанной устойчивостью, отсутствие МБТ в диагностическом материале у большей части детей и подростков, что предполагает необходимость использования теста лекарственной чувствительности источника инфекции при выборе стартовой схемы химиотерапии. Персонализированный подход к химиотерапии необходим и с учетом возрастных ограничений в выборе противотуберкулезных препаратов. Особое внимание уделено химиотерапии туберкулеза после хирургического лечения. Результаты научных исследований, выполняемые с учетом рекомендаций ВОЗ по анализу отдаленных результатов лечения, свидетельствуют о возможности сокращения у ряда пациентов сроков химиотерапии и уменьшении количества препаратов в схеме лечения без ухудшения эффективности лечения.

Ключевые слова: туберкулез; дети; подростки; химиотерапия; источник инфекции; множественная; широкая устойчивость микобактерий туберкулеза.

Для цитирования: Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Эргешов А.Э., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(5): 249-253. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-249-253>

Для корреспонденции: Овсянкина Елена Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая детско-подростковым отделом ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564 г. Москва, E-mail: sedletsky@mail.ru

Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Ergeshov A.E., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu.

CHEMOTHERAPY OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS:
SCIENTIFIC APPROACHES TO SOLVING THE PROBLEM

Central Research Institute of Tuberculosis, 107564, Moscow, Russian Federation

♦ The article presents scientific approaches to the solution of actual problems of chemotherapy for children and adolescents tuberculosis with multiple pockets and extensively drug-resistant TB (MDR/XDR) pathogen to anti-TB drugs has the source of infection and the patient himself. The urgency of the problem determines: increase in the adult population of the *M. tuberculosis* with the specified allocation stability, the need for the drug susceptibility test of the source of infection to choose a starting chemotherapy regimen is determined by the negative *M. tuberculosis* status in the diagnostic material of the majority of children and adolescents. Patient-specific approach to chemotherapy is necessary subject to age limitations when choosing antituberculous drugs. Particular attention is paid to chemotherapy after surgical treatment. The results of scientific research carried out in accordance with WHO guidelines; indicate the possibility to shorten the duration of chemotherapy and to reduce the number of drugs in the treatment regimen without decreasing treatment efficacy.

Keywords: tuberculosis; children; adolescents; chemotherapy; source of infection; multiple; extensive resistance of *M. tuberculosis*.

For citation: Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Ergeshov A.E., Yukhimenko N.V., Khokhlova Yu.Yu. Chemotherapy of respiratory tuberculosis in children and adolescents: scientific approaches to solving the problem. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2018; 24(5): 249-253. (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-249-253>

For correspondence: Elena S. Ovsyankina, doctor of medical sciences, professor, head of children's and adolescent Department "Central Research Institute for Tuberculosis", 107564, Moscow, Russian Federation, E-mail: sedletsky@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.04.18
Accepted 26.06.18

Проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в последние годы приобрела глобальное значение во всем мире. На протяжении последнего десятилетия отмечается неуклонный рост числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ к изониазиду и рифампицину [1–3]. По данным ВОЗ продолжается кризис лечения туберкулеза с МЛУ МБТ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и инъекционным аминогликозидам. Показатель успешного лечения впервые вы-

явленного туберкулеза легких составляет 83% (когорта 2014 г.), снижаясь до 52% при наличии МЛУ МБТ (когорта 2013 г.) и до 28% при ШЛУ [4, 5]. Проблема ЛУ МБТ к ПТП при проведении химиотерапии становится приоритетной проблемой и во фтизиатрии детского и подросткового возрастов. Ее актуальность определяют: рост заболеваемости с МЛУ и ШЛУ МБТ среди взрослого населения, что определяет условия заражения детей и подростков ЛУ МБТ к ПТП. Необходимо учитывать и тот факт, что большая часть пациентов этой возрастной группы в силу физиологических особенностей организма, не выделяет МБТ, поэтому используется информация о те-

стах лекарственной чувствительности (ТЛЧ) источника инфекции. Кроме того, ограничена возможность использования некоторых препаратов резервного ряда из-за возрастных противопоказаний, возникновения нежелательных побочных эффектов при длительной химиотерапии. Нет данных об эффективности лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике. В целом, современные подходы к химиотерапии этой категории пациентов не учитывают возрастные особенности диагностики и течения туберкулеза у детей и подростков.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и клиническим рекомендациям РОФ «Туберкулез органов дыхания у детей, 2016 г.» химиотерапия туберкулеза с МЛУ МБТ, для большинства пациентов, в том числе детей и подростков, должна быть продолжительностью 18-24 месяца (интенсивная фаза – 6-8 мес. и более до получения двух последовательных отрицательных результатов посева с интервалом в один месяц – не менее 12 месяцев). По такому же принципу назначают лечение больным туберкулезом из достоверных очагов туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ у источника инфекции до получения собственных результатов теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) [6–8].

Необходимо отметить, что позиция ВОЗ не исключает изучение новых подходов к химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ, направленных на сокращение длительности лечения, но схемы лечения, должны совершенствоваться только в контексте научных исследований и под пристальным мониторингом на протяжении, по меньшей мере, 12 месяцев после окончания лечения. Последующее наблюдение направлено на раннее выявление пациентов, которые могут подвергаться высокому риску рецидива болезни. Только при таком подходе можно решить вопрос о сокращении длительности химиотерапии у этой категории пациентов.

Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) — одна из составляющих Указа Президента Российской Федерации от 01.12.16 г. № 642 «О стратегии научно-технологического» развития Российской Федерации».

Решение указанных задач стало одним из приоритетных направлений в научных исследованиях детско-подростковой клиники ФГБНУ «ЦНИИТ».

Цель настоящего исследования заключалась в разработке персонализированных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, направленных на сокращение сроков лечения и рационального использования ПТП.

Материал и методы

В клиническом исследовании основное внимание уделялось разработке режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из контакта с больным туберкулезом, выделяющим МБТ с МЛУ и ШЛУ к ПТП и химиотерапии у подростков, выделяющих МБТ с МЛУ к ПТП.

Необходимость и возможность персонализированного подхода к химиотерапии определяется особенностями туберкулеза органов дыхания у этой категории пациентов.

У детей это преимущественно впервые выявленные процессы с первичной устойчивостью МБТ к ПТП

(77,8%). Подтверждением этого является тот факт, что источники инфекции – близкие родственники и частичное или полное совпадение ТЛЧ составляет по нашим данным: 65–72%. Среди детей, больных туберкулезом, доля выделителей МБТ крайне мала (5,2%) [3]. Выбор стартовой комбинации ПТП для лечения туберкулеза у детей из контакта с больным туберкулезом ориентирован исключительно на результаты ТЛЧ у источника инфекции [9]. В целом проблема химиотерапии активного туберкулеза у детей, проживающих в очагах с наличием МЛУ МБТ у источника инфекции, на сегодняшний день практически не изучена.

В тоже время проведение химиотерапии первичных форм туберкулеза у детей с учетом ТЛЧ источника инфекции и распространенности процесса обеспечивает быструю клинко-рентгенологическую и лабораторную динамику процесса и позволяет научно обосновать сокращение длительности химиотерапии и уменьшение количества ПТП в схеме химиотерапии.

При проведении исследования мы учитывали, что чем шире спектр ЛУ МБТ у взрослого пациента, тем сложнее набрать адекватную комбинацию ПТП для больного ребенка. С расширением спектра ЛУ МБТ уменьшается количество ПТП, которые могут быть использованы для лечения [10–12]. Помимо этого, наличие возрастных ограничений для применения ряда ПТП, таких как этамбутол, фторхинолоны, капреомицин, циклосерин, беклакселин, перхлорон, также определяет необходимость для персонализированных подходов к выбору стартовой комбинации ПТП при лечении туберкулеза у детей из очагов с МЛУ возбудителя у источника инфекции [13, 14]. Имеет значение характеристика туберкулезного процесса.

Схемы лечения различаются по количеству ПТП, включенных в стартовую комбинацию: от 3-х ПТП при минимальных патологических изменениях в легких или внутригрудных лимфатических узлах («малые» формы) до 4 ПТП при ограниченных и 5–6 ПТП при распространенных и осложненных процессах. Обоснованием для выделения интенсивной фазы химиотерапии являлось наличие распространенных или осложненных процессов в фазе инфильтрации. При этом общие сроки лечения по сравнению со стандартными IV и V режимами химиотерапии, используемыми для лечения данной категории пациентов, были сокращены и варьировали от 6 до 18 месяцев в зависимости от характера туберкулезного процесса у ребенка.

Тактика и схемы химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции представлены в табл. 1 и 2.

Таким образом, химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулезной инфекции с ЛУ МБТ у источника инфекции к ПТП должна проводиться с учетом характера туберкулезного процесса у ребенка и спектра ЛУ МБТ у источника инфекции. Это позволяло сократить общий срок основного курса химиотерапии у этой категории пациентов до 6–9 мес. при «малых» и ограниченных процессах с использованием схемы химиотерапии из 3–4 препаратов и до 12–18 мес. – при распространенных и осложненных процессах с использованием 5–6 препаратов с учетом ТЛЧ источника инфекции. Сокращение длительности лечения и количества препаратов в схемах химиотерапии по результатам отдаленных наблюдений не повлияло на эффективность лечения у всех наблюдаемых пациентов (186 чел.).

Таблица 1

Тактика и схемы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ МБТ у источника инфекции

ТАКТИКА ХИМИОТЕРАПИИ	СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ
«Малые» формы	
3 ПТП на протяжении всего курса ХТ Общий срок лечения *6–9 мес. *6 мес. при процессах сомнительной активности	6-9 ZEPto/Eto[PAS][Cs/Trd][Fg]
Ограниченные процессы (фаза уплотнения и/или неполной кальцинации)	
4 ПТП на протяжении всего курса ХТ Общий срок лечения 9 мес.	9 ZE Pto/EtoPAS [Cs/Trd][Fg]
Ограниченные процессы (фаза инфильтрации)	
4 ПТП / 3 ПТП Общий срок лечения 9–12 мес.	Интенсивная фаза: 3 ZEAм/K/CmPto/Eto [PAS] [Cs/Trd] [Fg] Фаза продолжения: 6-9 ZEPto/Eto [PAS] [Cs/Trd] [Fg]
Распространенные/осложненные процессы	
5 ПТП / 4 ПТП Общий срок лечения 12–14 мес.	Интенсивная фаза: 4-6 ZEAм/K/CmPto/EtoFg [PAS] [Cs/Trd] Фаза продолжения: 8-10 ZEPto/EtoPAS [Cs/Trd] [Fg]

Примечание. Здесь и в табл. 2: Z — пиазинамид; E — этамбутол; K — канамицин; Am — амикацин; Pto — протинамид; Eto — этионамид; Cm — капреомицин; Fq — фторхинолоны; Mfx — моксифлоксацин; Cs — цикloserин; Trd — теризидон; PAS — аминосалициловая кислота; Lzd — линезолид; в квадратных скобках обозначены альтернативные препараты, которые могут быть использованы вместо любого из представленных в схеме, в связи с устойчивостью к нему МБТ или развитием нежелательных побочных реакций. Максимальная продолжительность назначения канамицина, амикацина, капреомицина — 3 мес., фторхинолонов — 6 мес.; решение о продлении срока приема этих препаратов принимает ЦВКК.

Таблица 2

Тактика и схемы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с ШЛУ МБТ у источника инфекции

ТАКТИКА ХИМИОТЕРАПИИ	СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ
«Малые» формы	
4 ПТП на протяжении всего курса ХТ Общий срок лечения *6-9 мес. *6 мес. при процессах сомнительной активности	6-9 ZEPto/EtoPAS [Cs/Trd]
Ограниченные процессы	
4 ПТП / 3 ПТП Общий срок лечения 9-12 мес.	Интенсивная фаза: 3 ZEPto/EtoPAS [Cs/Trd] [Cm] [Mfx] Фаза продолжения: 6-9 ZEPto/Eto [PAS] [Cs/Trd] [Mfx]
Распространенные процессы	
5 ПТП / 4 ПТП Общий срок лечения 15 мес. В интенсивную фазу может быть включен линезолид	Интенсивная фаза: 5-6 ZEPto/EtoPASCs/Trd [Lzd] [Mfx] [Cm] Фаза продолжения: 9-10 ZEPto/EtoPAS [Cs/Trd] [Mfx]
Осложненные процессы	
6 ПТП / 4 ПТП Общий срок лечения 18 мес. В интенсивную фазу должен быть включен линезолид	Интенсивная фаза: 6 ZEPto/EtoPASCs/TrdLzd [Mfx] [Cm] Фаза продолжения: 12 ZEPto/EtoPAS [Cs/Trd] [Mfx]

Примечание: при отсутствии возможности сформировать адекватную комбинацию ПТП в схему лечения можно включать моксифлоксацин (до 6 мес.) или капреомицин (до 3 мес.), решение о продлении срока приема этих препаратов принимает ЦВКК; продолжительность приема линезолида — до 6 мес.

В подростковом отделении проводится научное исследование по совершенствованию химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков, выделяющих МБТ с МЛУ/ШЛУ к ПТП.

Концепция персонализированного подхода к длительности химиотерапии и ее схемам в этой возрастной группе построена на сроках прекращения бактериовыделения и закрытии полости распада. Установлено, что адекватная химиотерапия, с учетом результатов собственных ТЛЧ, обеспечивает быстрое (в течение первых 3 мес. лечения) абациллирование подростков (2 последовательных отрицательных результата посева на МБТ с интервалом 1 месяц) и выраженную клиническую, рентгенологическую и лабораторную динамику процесса к 6–9 мес. лечения.

Результаты

Проведено когортное проспективное исследование за период с 2015 по 2016 г. В исследование включено 17 больных в возрасте от 13 до 17 лет больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ. Из 17 больных: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада диагностирован у 13 пациентов, диссеминированный туберкулез в фазе распада — у 1, множественные туберкулемы в фазе распада — у 1, фиброзно-кавернозный туберкулез легких — у 2. МЛУ МБТ выявлена у 11 больных и ШЛУ — у 6.

Химиотерапия имела различную длительность и зависела от сроков абациллирования, закрытия полости распада, проведения операций, установки эндобронхиального клапана, а также течения туберкулезного процесса.

Длительность химиотерапии в течение 12 мес. (интенсивная фаза 6 мес. — 5 ПТП, фаза продолжения 6 мес. — 3 ПТП) определялась сочетанием следующих критериев:

1. Прекращение выделения МБТ через 1–3 мес. химиотерапии.

2. Закрытие полости распада легочной ткани к 6 мес. химиотерапии.

В случаях сохранения выделения МБТ более 3 мес., сохранения полости распада легочной ткани более 6 мес., проведения операций, установки эндобронхиального клапана, а также волнообразного течения туберкулезного процесса длительность химиотерапии определялась индивидуально для каждого больного.

У 10 из 17 пациентов длительность химиотерапии составила 12 мес. с продолжительностью интенсивной фазы 6 мес., фазы продолжения — 6 мес. Прекращение выделения МБТ через 1 мес. химиотерапии отмечено в 7 случаях, через 2 мес. — в 3 случаях. Закрытие полостей распада легочной ткани через 4 мес. — в 4 случаях, через 6 мес. — в 6 случаях.

У 7 из 17 пациентов длительность химиотерапии была более 12 месяцев и определялась индивидуально в случаях сохранения выделения МБТ более 3 мес., со-

хранения полости распада легочной ткани более 6 мес., проведения операций, установки эндобронхиального клапана, а также волнообразного течения туберкулезного процесса.

Обследование 10 пациентов с укороченными до 12 мес. курсами химиотерапии через 1 год после ее завершения не выявило рецидивов заболевания. Получена приоритетная справка (13.02.18 г.) «Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ МБТ у детей и подростков».

Таким образом, длительность химиотерапии туберкулеза у подростков, выделяющих МБТ с МЛУ и ШЛУ, может быть определена с учетом предложенных критериев клинической, рентгенологической динамики процесса и результатов микробиологического мониторинга в интенсивную фазу химиотерапии, что в целом определяет возможность сокращения основного курса химиотерапии до 12 мес. с использованием в интенсивной фазе 5 препаратов, в фазе продолжения — 3 препаратов с учетом ТЛЧ пациента. Исследование продолжается, в соответствии с критериями ВОЗ продолжается изучение отдаленные результаты укороченных курсов химиотерапии в новых когортах пациентов.

Актуальной становится проблема хирургического лечения детей и подростков. По данным официальной статистики деструктивные изменения в легких диагностируются у 11% впервые выявленных больных туберкулезом детей и у 34% подростков. К окончанию основного курса химиотерапии, полости распада легочной ткани сохраняются у 22% впервые выявленных и у 60,6% больных, поступивших на повторное лечение, что служит показанием к проведению операций. Помимо деструктивного туберкулеза легких показанием к операции служат: эмпиема плевры, «туморозная форма» ТВГЛУ, туберкулемы. После хирургического лечения необходимо продолжение химиотерапии. В соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей, 2014 г.»: при активном туберкулезе органов дыхания химиотерапия перед проведением плановой операции должна продолжаться не менее 4–6 мес.; в послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется ВК, но не менее 2 мес. при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и не менее 6 месяцев при МЛУ и ШЛУ МБТ; длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 6 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и не менее 12 месяцев при МЛУ/ШЛУ МБТ. Однако, в нормативных документах нет критериев, определяющих дифференцированный подход к химиотерапии после хирургического вмешательства.

Решение этой проблемы является актуальным, так как дифференцированный подход к определению сроков лечения после операции, с одной стороны позволит уменьшить риск рецидива заболевания, с другой — избежать необоснованно длительной химиотерапии.

Впервые на основе сопоставления данных клинического и рентгенологического обследования пациентов с результатами микробиологического и морфологического исследования операционного материала обоснованы режимы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков после хирургического лечения (3 мес., 6 мес. и более).

Нами разработаны критерии, определяющие длительность химиотерапии после хирургического лечения (патент № 2626509 от 28.07.17 «Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»).

Химиотерапию после хирургического лечения в течение 3 месяцев назначали при сочетании следующих критериев:

1. Объем хирургического вмешательства не более 2 сегментов.

2. Отсутствие признаков активности, легкая или умеренная активность воспалительного процесса по данным патогистологического исследования операционного материала.

3. Отсутствие роста МБТ из операционного материала.

4. Отсутствие осложнений в послеоперационном периоде.

5. Отсутствие неустраняемых побочных реакций на химиотерапию.

6. Отсутствие или незначительные остаточные изменения в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах.

Химиотерапию после хирургического лечения в течение 6 месяцев назначали при наличии первого критерия в сочетании, как минимум, еще с двумя из представленных критериев:

1. Объем хирургического вмешательства: более 2 сегментов; комбинированные резекции; удаление внутригрудных лимфатических узлов; плеврэктомия.

2. Умеренная или выраженная активность воспалительного процесса по данным патогистологического исследования операционного материала.

3. Выявление роста МБТ из операционного материала.

4. Развитие осложнений в послеоперационном периоде.

5. Развитие побочных реакций на химиотерапию.

6. Незначительные или умеренно выраженные остаточные изменения в легких или внутригрудных лимфатических узлах.

В случаях проведения экстренных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразного течения туберкулезного процесса — длительность химиотерапии после хирургического лечения определяли индивидуально для каждого больного.

Проведено когортное проспективное исследование за период с 2013 по 2015 г. В исследование включено 30 больных в возрасте от 13 до 17 лет после хирургического лечения, проведенного на разных этапах химиотерапии.

В целом, с учетом предложенных критериев, сроки химиотерапии после хирургического лечения подростков у большей части пациентов у 21 из 30 (69%) составили 3–6 мес. У 9 (31%) больных химиотерапия имела большую длительность — от 9 до 18 месяцев в связи с проведением экстренных или этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразным течением туберкулезного процесса.

Наблюдение за отдаленными результатами лечения больных после хирургического лечения (через 3 года после операции) не выявило рецидивов туберкулеза, что подтверждает эффективность применения предложенных критериев определения длительности химиотерапии.

Обсуждение

Персонализированный подход к химиотерапии туберкулеза у детей и подростков, в том числе из очагов туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ у источника инфекции, а также при выделении самим пациентов МБТ с ЛУ к ПТП позволяет сократить основной курс химиотерапии и уменьшить количество используемых ПТП, что не влияет на эффективность химиотерапии в целом. Основными критериями такого подхода должны быть: эпидемиологическая характеристика источника инфекции (спектр ЛУ МБТ), характеристика туберкулезного процесса, оценка клинической, рентгенологической динамики процесса, микробиологический мониторинг пациентов с выделением МБТ, прежде всего в интенсивную фазу химиотерапии. Следует учесть, что интенсивная фаза химиотерапии, должна проводиться в полном объеме, сокращение длительности химиотерапии возможно за счет сокращения фазы продолжения. Длительность химиотерапии у детей и подростков после хирургического лечения должна определяться на основе объективных критериев, путем сопоставления данных клинического и рентгенологического обследования пациентов с результатами микробиологического и морфологического исследования операционного материала

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis report / World Health Organization. - Geneva, 2015 (document WHO/HTM/TB/2015.22.)
2. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.: 2015.
3. Шилова М.В. *Туберкулез в России в 2014 году: монография*. М.: Перо; 2015.
4. Доклад ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом 2016 год. http://who.int/tb/publications/global_report/ru/
5. Использование краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
6. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». М.: 2014.
7. *Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации*. М.: Реал Тайм; 2017.
8. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя*. Тверь: Триада; 2014.
9. Кавтарашвили С.М., Клевно Н.И., Мадасова В.Г., Аксенова В.А. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемиологической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 6: 38-9.
10. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. Персонализированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(9): 24-30.

11. Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Использование индивидуальных режимов химиотерапии при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 3: 34-8.
12. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Лечение и исходы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2007; (5): 20-1.
13. *Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств*. М.: Ремедиум. 2011; 2.
14. Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. Возможности использования стандартных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с наличием лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения: тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (1-2 июня 2016 года)*. М.: 2016; 41-2.

REFERENCES

1. Global tuberculosis report / World Health Organization. - Geneva, 2015 (document WHO/HTM/TB/2015.22.)
2. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014: analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. - M., 2015. (in Russian)
3. Shilova M.V. *Tuberculosis in Russia in 2014: monograph*. M.: Pero (Pen), 2015. (in Russian)
4. Global tuberculosis report/ World Health Organization. 2016. http://who.int/tb/publications/global_report/ru/
5. Use of short standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
6. The Order of MH of RF, December 29, 2014. № 951 "On approval of guidelines for improving diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis." M.: 2014. (in Russian)
7. Respiratory tuberculosis in children. Clinical guidelines. M.: Real Time, 2017. (in Russian)
8. *The federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with MDR/XDR*. Tver':Triada; 2014.(in Russian)
9. Kavtarashvili S.M., Klevno N.I., Madasova V.G., Akseanova V.A. Foci of death from tuberculosis, degree of their epidemic danger in the development of tuberculosis with drug-resistant pathogen in children. *Tuberculez i bolezni legkich*. 2013; 6: 38-9.(in Russian)
10. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. Patient-specific approaches to chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children from foci with multiple drug-resistant pathogen in the source of infection. *Tuberculez i bolezni legkich*. 2016; 94(9): 24-30. (in Russian)
11. Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F. Applying individual chemotherapy regimens in case of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes in children. *Tuberculez i bolezni legkich*. 2011; 3: 34-8. (in Russian)
12. Panova L.V., Ovsyankina E.S. Treatment and outcomes of tuberculosis with multidrug-resistant MTB in children and adolescents. *Tuberculez i bolezni legkich*. 2007; 5: 20-1. (in Russian)
13. *The Great Russian Encyclopedia of medicinal products*. M.: Remedium; 2011; 2. (in Russian)
14. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. The possibilities of using standard chemotherapy regimens in children with respiratory tuberculosis from foci with drug resistant pathogen. *Tuberculosis in the 21st century: new challenges and current solutions: abstracts of the All-Russian scientific and practical conference with international participation (1-2 June 2016)*. M., 2016; 41-2. (in Russian)