На правах рукописи

Хохлова Юлия Юрьевна

ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

14.01.16 – ФТИЗИАТРИЯ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук **Губкина Марина Федоровна**

Официальные оппоненты:

Бородулина Елена Александровна, доктор мед. наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г.Самара, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.

Старшинова Анна Андреевна, доктор мед. наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. г.Санкт-Петербург, начальник управления научными исследованиями.

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации

Защита состоится «26» мая 2020 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564 Москва, ул. Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д.2; www. critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Контакт с больным туберкулезом – является определяющим фактором, приводящим к заболеванию туберкулезом детей. Заболеваемость детей в очагах туберкулезной инфекции превышает общую заболеваемость в популяции в десятки раз (Аксенова В.И., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., 2014г.). Вероятность заболевания возрастает в случаях тесного семейного контакта, наличия тяжелых клинических форм, характера и длительности бактериовыделения у источника инфекции, социальной отягощенности очага инфекции (Рыбка Л.Н., Горбунов А.В., 2011г.; Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г., Губкина М.Ф. с соавт., 2009г.). Особого внимания требуют очаги, в которых проживают пациенты с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M.Tuberculosis* (МЛУ/ШЛУ МБТ), т.к. именно в подобных очагах сочетаются самые неблагоприятные клинические, микробиологические и социальные аспекты (Лозовская М.Э., Курова А.С., Васильева Е.Б. с соавт., 2019г.). По данным официальной статистики в России, как и во всем мире, накапливается резервуар туберкулезной инфекции с МЛУ/ШЛУ МБТ (Нечаева О.Б., 2018г.; Global TB Report 2019/WHO/HTM/TB/2019). В связи с этим особое внимание в научных исследованиях придается вопросам повышения эффективности химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ (Васильева И.А., Самойлова А.Г., Ловачева О.В. с соавт., 2017г.; Буракова М.В., Васильева И.А., Ваниев Э.В. с соавт., 2017г.). Предлагаются различные по продолжительности режимы химиотерапии, апробируются новые противотуберкулезные препараты (Токтогонова А.А., Кызалакова Ж. Дж., Петренко Т.И., Колпакова Т.А., 2018г.; Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А. с соавт., 2019г.; Марьяндышев А.О., Кулижская А.И., Химова Е.С. с соавт., 2019г.). Режимы химиотерапии, рекомендованные для лечения больных с МЛУ/ШЛУ МБТ, а также пациентов из достоверных контактов с больными с МЛУ/ШЛУ, не учитывают возрастные особенности течения туберкулеза у детей (Приказ МЗ РФ №951 от 29.12.2014г.; ФКР по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, 2014г.; ФКР по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей, 2017г.). При этом туберкулезное воспаление у детей чаще развивается во внутригрудных лимфатических узлах, редко обнаруживается бактериовыделение (Шилова М.В., 2014г.; Нечаева О.Б., 2018г.). Большая часть противотуберкулезных препаратов, используемых при лечении больных с МЛУ/ШЛУ МБТ, имеет возрастные ограничения (БРЭ лекарственных средств, 2011г.). Таким образом, данное исследование, направленное на изучение особенностей течения и лечения туберкулеза у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции, является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Существующие принципы химиотерапии туберкулеза предусматривают назначение стандартных режимов, единых для всех возрастных групп. Использование комбинаций из 5-6 препаратов, рекомендованных для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя у источника инфекции, у детей затруднено в связи с включением в схемы лечения препаратов, имеющих возрастные ограничения (капреомицин, фторхинолоны) или не разрешенных к применению (бедаквилин, перхлозон), а также не всегда обосновано, учитывая современные возможности диагностики у детей туберкулезных процессов с малой клинической симптоматикой, отсутствием бактериовыделения и минимальными рентгенологическими изменениями, не имеющими аналогов среди взрослых контингентов.

Таким образом, разработка критериев для дифференцированных подходов к проведению химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ у источника инфекции позволит предложить способ формирования режима химиотерапии, ориентированного на пациента, и тем самым оптимизировать результаты химиотерапии.

Цель исследования

Оптимизация химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции путем разработки дифференцированных подходов к формированию режимов химиотерапии с учетом степени распространенности туберкулезного процесса.

Задачи исследования

1. Изучить особенности очагов туберкулезной инфекции с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя на основании эпидемиологической характеристики туберкулезного процесса у источника инфекции и социального статуса семьи в сравнении с очагами другого типа (без бактериовыделения у источника инфекции, с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, а также с наличием лекарственной устойчивости МБТ, кроме множественной и широкой).
2. Провести сравнительную оценку туберкулезных процессов у детей из очагов туберкулезной инфекции с различными результатами микробиологического исследования у предполагаемых источников инфекции.
3. Разработать критерии оценки степени распространенности туберкулезных процессов у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

4. Разработать дифференцированные режимы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции с «малыми формами», ограниченными и распространенными процессами.
5. Оценить эффективность применяемых режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции на основании изучения ближайших (к окончанию основного курса химиотерапии) и отдаленных (через 1-3 года после завершения курса химиотерапии) результатов наблюдений.

Научная новизна исследования

Установлено, что очаги инфекции с МЛУ/ШЛУ МБТ, в которых проживали дети, заболевшие туберкулезом, по сравнению с очагами другого типа (без бактериовыделения у источника инфекции, с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, а также наличием лекарственной устойчивости, кроме МЛУ/ШЛУ) являются эпидемически наиболее опасными и социально более отягощенными.

Доказано отсутствие влияния типа очага инфекции (без бактериовыделения, с бактериовыделением и различными данными теста на лекарственную чувствительность МБТ у источника инфекции, в том числе МЛУ/ШЛУ) на структуру клинических форм и характер течения туберкулеза у детей.

Впервые разработаны критерии оценки степени распространенности туберкулезных процессов у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Впервые разработаны дифференцированные подходы к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей на основании степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, позволяющие формировать режимы химиотерапии, ориентированные на конкретного пациента.

Предложены дифференцированные подходы к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции с учетом распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели проведено когортное проспективное исследование за период с 2012 по 2018гг., в которое было включено 190 детей в возрасте от 2 до 12 лет с различными формами туберкулеза органов дыхания из очагов туберкулезной инфекции с различными эпидемическими характеристиками, в т.ч. с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции. Изучены характеристики туберкулезных процессов у источников инфекции (233 пациента), социальный статус семей, характеристики туберкулезных процессов у детей. Разработаны критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса внутригрудного туберкулеза у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выделены 3 категории распространенности туберкулезного процесса: малые, умеренные, значительные. Данные критерии легли в основу разработки дифференцированного подхода к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции, направленного на использование различного количества противотуберкулезных препаратов (ПТП) в стартовой комбинации в зависимости от распространенности туберкулезного процесса (3 ПТП при «малых формах», 4 ПТП – при ограниченных процессах, сохранение 5 ПТП при распространенных процессах) и укорочение курсов химиотерапии по сравнению с существующими стандартами. Эффективность предложенных режимов химиотерапии доказана оценкой ближайших (в процессе проведения химиотерапии) и отдаленных (через 1-3 года после завершения лечения) результатов наблюдений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, а также с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2), t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $P<0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эпидемические очаги туберкулеза с различными результатами микробиологического исследования у источников инфекции имеют различия в структуре клинических форм туберкулеза как среди первоисточников, так и среди новых случаев заболевания контактных взрослых лиц, а также по ряду социальных факторов риска. Очаги с МЛУ/ШЛУ МБТ эпидемически более опасные и социально неблагополучные.
2. Наличие и вид лекарственной устойчивости МБТ у источника инфекции не влияли на характер туберкулезного процесса (структура клинических форм, фаза и степень распространенности туберкулезного процесса) у ребенка. Основными клиническими

формами являлись туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и очаговый туберкулез легких, превалировали «малые формы» и ограниченные процессы в фазе уплотнения и кальцинации.

3. На основании разработанных критериев оценки степени распространенности туберкулезных процессов у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки сформированы современные представления о «малых формах» туберкулеза, ограниченных и распространенных процессах.
4. Основными критериями, определяющими количество противотуберкулезных препаратов в стартовой комбинации и продолжительность химиотерапии у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ, являются степень распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данные о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции.
5. Результаты ближайших (в процессе проведения курса химиотерапии) и отдаленных наблюдений (через 1-3 года после завершения лечения) подтвердили эффективность укороченных курсов с использованием в стартовой комбинации 3 противотуберкулезных препаратов у пациентов с «малыми формами», 4 препаратов при ограниченных и 5 препаратов при распространенных процессах.
6. Отмечена лучшая переносимость химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ при использовании в схеме трех- и четырехкомпонентной комбинации по сравнению с пятикомпонентной.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов данного исследования подтверждена результатами статистической обработки материала и результатами отдаленных наблюдений после завершения основного курса лечения.

Основные положения диссертации доложены на 8 научно-практических конференциях, конгрессах, в том числе: IV Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров, г.С.-Петербург, ноябрь 2015г.; Окружной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии развития противотуберкулезной помощи населению Урала», г.Екатеринбург, апрель 2015г.; Юбилейной конференции «Фундаментальные исследования – основа новых медицинских технологий и ключ к победе над туберкулезом в XXI веке», посвященной 95-летию Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, г.Москва, октябрь 2016г.; V Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров, г.С.-Петербург, ноябрь 2016г.; VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения

туберкулеза у детей и подростков», г.Сочи, март 2018г.; 28 Национальном Конгрессе Европейского респираторного общества, Париж, сентябрь 2018г.; VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», г.Калининград, март 2019г.; Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования детской клиники туберкулеза ФГБНУ «ЦНИИТ», г.Москва, октябрь 2019г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия − области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п.2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования.

п.3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» и лекционный материал Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертаций на соискание ученых степеней. Получены 2 патента на изобретение: «Способ дифференцированной оценки степени распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза» № 2694201 от 09.07.2019г., «Способ формирования режима химиотерапии первичного внутригрудного туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции» № 2704816 от 31.10.2019г.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Диссертационная работа соответствует плану научно- исследовательских работ (НИР) Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Работа выполнена в детско-подростковом отделе в

соответствии с темой: «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков», УН 0515-2019-0016.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, создана электронная база данных, содержащая полные сведения о пациентах, включенных в диссертационное исследование. Автор осуществляла оценку степени распространенности туберкулезного процесса у детей с последующим выбором режима химиотерапии по разработанным критериям, проводила анализ эффективности лечения и переносимости противотуберкулезных препаратов. Автор проводила вызов на обследование пациентов после завершения курса химиотерапии, принимала личное участие в проведении и анализе результатов катамнестических обследований пациентов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами, 47 рисунками, 16 клиническими наблюдениями. Работа состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 159 источников, в том числе 131 отечественных и 28 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования проведено когортное проспективное исследование в период с 2012 по 2018 гг. Основным объектом исследования явились 190 детей с активным туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулезной инфекции. Возраст детей от 2 до 12 лет (медиана возраста 7 лет). Мальчиков – 85, девочек – 105 человек. При поступлении в стационар изучали эпидемиологический анамнез, анамнез развития заболевания, фтизиатрический анамнез (сведения о противотуберкулезной вакцинации, результатах пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – АТР), уточнялось наличие сопутствующей патологии. Во время осмотра акцентировали внимание на наличие и выраженность клинических признаков заболевания (интоксикационного синдрома, легочной симптоматики). Обследование проводилось по обязательному диагностическому минимуму: клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование функции печени и почек, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и почек. Компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) проводили без контрастного усиления на мультиспиральном томографе Siemens Somatom Emotion-16, толщиной томографического среза 0,8 мм. В процессе лечения контрольная КТ ОГК

проводилась с интервалом 3 месяца (при необходимости чаще) для оценки динамики туберкулезного процесса. В комплекс микробиологического исследования диагностического материала входили люминесцентная микроскопия, посев в системе BACTEC MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена, ПЦР-диагностика, проведение теста на лекарственную чувствительность. Основным диагностическим материалом являлись смывы с верхних дыхательных путей. Бронхоскопию проводили по показаниям с исследованием бронхоальвеолярной лаважной (БАЛ) жидкости на МБТ всеми перечисленными методами. Микробиологическая верификация диагноза получена у 3 детей (1,6%): в СВДП – 2 чел., в БАЛ – 1 чел.

Были изучены эпидемиологические и социальные характеристики очагов инфекции, в которых проживали заболевшие дети (174 очага). Выделено 4 группы очагов инфекции с различными микробиологическими характеристиками: 1 группа – 23 очага без бактериовыделения у источника инфекции (29 источников инфекции); 2 группа – 35 очагов с наличием бактериовыделения и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ у источника инфекции (45 источников инфекции); 3 группа – 25 очагов с наличием бактериовыделения и лекарственной устойчивостью МБТ, но не МЛУ/ШЛУ (34 источника инфекции); 4 группа – 91 очаг с наличием бактериовыделения и МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции (125 источников инфекции). Оценивали следующие характеристики: тип контакта (семейный, родственный, случайный); число источников инфекции, проживающих в очаге; структуру клинических форм туберкулеза у источников инфекции (233 источника), в т.ч. у лиц, явившихся первоисточниками (174 чел.). Также оценивали социальные характеристики семей: уровень материального достатка, уровень образования родителей, состав семьи (полная/неполная), уровень медико-санитарной грамотности, наличие наркозависимых заболеваний и асоциального характера поведения родителей.

Проведено изучение характера течения туберкулеза у 190 детей в тех же группах очагов, т.е. в группах с различными микробиологическим характеристиками: 1 группа – 23 пациента, 2 группа – 38 пациентов, 3 группа – 26 пациентов, 4 группа – 103 пациента. Оценивали структуру клинических форм туберкулеза у детей, фазу процесса, наличие осложнений туберкулезного процесса, тип начала заболевания, клинические проявления, изменения в гемограмме.

Рентгенологические характеристики изучали на основании разработанных критериев оценки степени распространенности специфического процесса по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (патент на изобретение № 2694201 от 09.07.2019г. «Способ дифференцированной оценки степени распространенности патологического

процесса у детей с первичными формами туберкулеза»). Отдельно оценивали степень распространенности при поражении внутригрудных лимфатических узлов, отдельно для изменений в легочной ткани (очаги, затемнения). Выделено три степени распространенности патологических изменений (минимальная, умеренная, значительная), которые в клинической практике соответствуют «малым формам», ограниченным процессам, распространенным процессам.

С учетом поставленной цели исследования у 89 детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ использовали дифференцированные режимы химиотерапии, отличающиеся от стандартных. Нами разработан и запатентован «Способ формирования режима химиотерапии первичного внутригрудного туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции» (патент № 2704816 от 31.10.2019г.). Для выбора необходимого режима химиотерапии используется два основных критерия:

1. Степень распространенности туберкулезного процесса у ребенка: «малые формы», ограниченные процессы, распространенные процессы.
2. Использование в схеме лечения противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена лекарственная чувствительность МБТ у источника инфекции.

Дополнительными критериями при формировании комбинации противотуберкулезных препаратов являются:

1. Наличие у ребенка сопутствующих заболеваний, препятствующих назначению конкретных препаратов.
2. Наличие возрастных ограничений к использованию отдельных противотуберкулезных препаратов.

Общий принцип химиотерапии заключается в меньшей продолжительности лечения и меньшем количестве назначаемых ПТП при «малых формах» туберкулеза и увеличении как количества препаратов, так и продолжительности лечения при процессах с большей распространенностью.

В случае необходимости назначения препаратов, имеющих возрастные ограничения, получали информированное согласие родителей или законных представителей. Также получали информированное согласие на участие в научном исследовании.

В период основного курса химиотерапии проведена оценка переносимости противотуберкулезных препаратов в группах с различным количеством препаратов в стартовой комбинации: 1 группа – 17 чел. с использованием 3 ПТП; 2 группа – 35 чел. с использованием 4 ПТП; 3 группа – 37 чел. с использованием 5ПТП.

Критериями эффективности в процессе проведения основного курса химиотерапии являлись сроки исчезновения симптомов интоксикации, нормализации анализа крови, результаты КТ-контроля в динамике.

Подтверждали эффективность выбранной лечебной тактики данными отдаленных наблюдений (через 1-3 года после завершения лечения) – отсутствием рецидива заболевания. Данный показатель традиционно используется в отечественной фтизиатрии в качестве критерия эффективности проведенного лечения. Помимо этого, в 2004г. международной группой ученых разработана и внедрена в практику система GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluations) – система оценки рисков, эффективности и безопасности новых подходов к лечению, согласно которой оценка новых подходов к лечению осуществляется на основании наблюдения за пациентами в течение года после завершения лечения. Данная система может использоваться для изучения малых групп с редкими заболеваниями или в случае применения нового метода лечения. При этом уровень достоверности исследований повышается, если в исследовании получены клинически значимые результаты с учетом приоритетов интересов пациента (снижение продолжительности или стоимости лечения).

В отдаленные сроки после завершения химиотерапии обследовано 65 из 89 пациентов с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции: через 1 год – 65 чел., через 2 года – 45 чел., через 3 года – 21 чел. Оценивали общее состояние пациентов, наличие или отсутствие жалоб, перенесенные заболевания, результаты компьютерной томографии органов грудной клетки. Также оценивали результаты кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР) в динамике: до начала химиотерапии, к окончанию лечения, через 1, 2 и 3 года после завершения лечения отдельно у пациентов с «малыми формами» (33 пациента), ограниченными процессами (39 пациентов), распространенными процессами (17 пациентов).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, а также с помощью критерия χ^2 Пирсона для многопольных таблиц, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Различия считались достоверными при $P<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологическая оценка очагов инфекции показала, что преимущественно наблюдался бытовой тип очагов туберкулезной инфекции (165 из 174 очагов – 94,8%), среди которых большую часть составили семейные очаги (134 очага – 77,0%), на долю родственных контактов приходилось 17,8% (31 очаг), в единичных случаях отмечались случайные

контакты (5,2% – 9 очагов). По целому ряду показателей, свидетельствующих об эпидемическом неблагополучии очага инфекции, в изучаемых типах очагов различий не выявлено. Доля новых случаев заболевания туберкулезом в бытовых очагах в 1 группе составила 28,6%, во 2 группе – 29,4%, в 3 группе – 40,9%, в 4 группе – 38,6%, различия не достоверны, P>0,05. По частоте летальных исходов среди взрослых контингентов группы не различались (P>0,05). В 1 группе летальный исход отмечался в 18,5%, во 2 группе – 18,2%, в 3 группе – 16,1%, в 4 группе – 23,0% случаев, в целом – 20,5%. Наиболее часто встречающейся клинической формой среди взрослых контингентов из эпидемических очагов являлся инфильтративный туберкулез легких: 1 группа – 44,8%, 2 группа – 60,0%, 3 группа – 50,0%, 4 группа – 40,0% (P>0,05). В тоже время очаги с МЛУ/ШЛУ МБТ (4 группа) можно считать наиболее эпидемически опасными, т.к. именно в этих очагах среди первоисточников заболевания встречалась самая высокая доля фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (47,1±4,3%): в очагах без бактериовыделения (1 группа) – 13,1±7,2%, с сохраненной лекарственной чувствительностью (2 группа) – 22,9±7,1%, с наличием лекарственной устойчивости, кроме МЛУ/ШЛУ (3 группа) – 20,0±8,0% (P<0,05).

Изучена социальная составляющая очагов туберкулезной инфекции. Из всех изученных социальных факторов, отражающих социальную дезадаптацию семьи, наиболее часто встречались следующие: низкий уровень материального благополучия (доход на 1 члена семьи ниже прожиточного минимума) – 54,0%, низкий уровень образования родителей (образование общее среднее) – 49,4%, низкий уровень медико-санитарной грамотности – 36,8%, неполный состав семьи – 35,6%. Отмечен достаточно высокий процент социопатических семей (семьи алкоголиков, наркоманов, правонарушителей) – 19,5%. Различия между группами заключались в том, что неполные семьи и низкий уровень медико-санитарной грамотности в очагах с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции встречались достоверно чаще (46,2±5,2% и 48,4±5,2%), чем в других группах: в очагах без бактериовыделения – по 21,7±8,8%, с сохраненной лекарственной чувствительностью – по 25,7±7,4%, с наличием лекарственной устойчивости, кроме МЛУ/ШЛУ – по 24,0±8,7% соответственно, P<0,05.

Проведена сравнительная оценка структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания, фаз туберкулезного процесса и клинико-лабораторных проявлений заболевания у 190 детей из очагов с различными результатами микробиологического исследования мокроты у источника туберкулезной инфекции, различий не выявлено. Изучаемые группы были идентичны по всем анализируемым показателям.

Основной клинической формой туберкулеза органов дыхания у детей являлся туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 53,2%, значительная доля приходилась на очаговый туберкулез легких (ОТ) – 32,6%, в редких случаях были диагностированы другие клинические формы туберкулеза органов дыхания, которые в целом составили 14,2%. Большая часть процессов была выявлена на этапе обратного развития специфического воспаления – с признаками начинающейся кальцинации (60,0%) или уплотнения (26,3%), реже в фазе инфильтрации – 13,7%. При этом осложненное течение отмечено в 38,4% случаев. Осложнения в основном были представлены очагами диссеминации (83,6%), реже отмечались другие виды осложнений: бронхолегочное поражение – 13,7%, распад легочной ткани – 2,7%.

На момент выявления заболевания активно предъявляли жалобы, преимущественно астено-невротического характера, только 19,5% пациентов, а при клиническом осмотре симптомы интоксикации определялись у большинства детей (80,0%), в основном незначительной и умеренной степени (43,4% и 54,0% соответственно), в единичных случаях (2,6%) расценивались как выраженные.

Изменения в клиническом анализе крови отмечены у 76,3% пациентов, были незначительными и отмечались чаще по 1 показателю (53,1%), реже по 2 и 3 показателям одновременно (33,8% и 13,1% соответственно). Лейкоцитоз наблюдался в 33,1% случаев. Изменения лейкоцитарной формулы сопровождались в основном моноцитозом (26,2%), лимфоцитозом (27,6%) или лимфопенией (33,1%), эозинофилией (19,3%).

Учитывая столь скудную клинико-лабораторную симптоматику в большинстве случаев туберкулез у детей протекал бессимптомно (80,5%), подострое и острое начало заболевания были установлены у 17,4% и 2,1% детей соответственно.

Одной из задач исследования являлась разработка критериев оценки степени распространенности туберкулезных процессов у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Учитывая многообразие рентгенологических проявлений, характерных для первичного туберкулеза, оценку изменений во внутригрудных лимфатических узлах и легких проводили отдельно. Были выделены ведущие рентгенологические синдромы, и для каждого синдрома определена степень распространенности патологического процесса по ряду рентгенологических характеристик. При поражении ВГЛУ выделяли два рентгенологических синдрома: гиперплазия ВГЛУ независимо от структуры, кальцинаты во ВГЛУ без гиперплазии. В обоих случаях оценивали размеры ВГЛУ (кальцинатов), количество, локализацию (одно-двусторонняя). При наличии очаговых изменений в легких степень

распространенности процесса оценивали в 3 категориях: очаги мелкие (1-2 мм), очаги средние (3-5 мм), очаги крупные (6-10 мм) на основании количества очагов (единичные, множественные), протяженности поражения по количеству вовлеченных в процесс сегментов или долей, локализации (одно-двусторонняя). При наличии легочных инфильтратов выделяли два варианта: лобулярный или субсегментарный инфильтрат; сегментарный или долевой инфильтрат. В первом случае оценивали размер и количество инфильтратов, их локализацию, во втором случае протяженность поражения и локализацию.

На основании разработанных критериев проведен анализ КТ ОГК детей, включенных в исследование, и определены процессы с различной степенью распространенности: «малые формы» составили 56,8% (108 чел.), ограниченные процессы – 21,6% (41 чел.), распространенные – 21,6% (41 чел.).

Степень распространенности туберкулезного воспаления – наиболее важный критерий, заложенный нами в концепцию формирования режима химиотерапии у детей, не являющихся бактериовыделителями. Эффективность разработанных подходов к формированию режима химиотерапии изучена у 89 пациентов, среди которых чаще был диагностирован ТВГЛУ – 51,7% (46 чел.), в значительной доле ОТ – 34,8% (31 чел.), и реже первичный туберкулезный комплекс – 9,0% (8 чел.) и инфильтративный туберкулез легких – 4,5% (4 чел.).

Было выделено 3 группы: 1 группа – 33 пациента с «малыми формами» туберкулеза органов дыхания, 2 группа – 39 пациентов – с ограниченными процессами, 3 группа – 17 пациентов с распространенными процессами. В 1 и 2 группах применяли по два альтернативных режима химиотерапии. В 1 группе с использованием комбинации из 3 ПТП (1-а подгруппа – 17 чел.) и комбинации из 4 ПТП (1-б подгруппа – 16 чел.). Во 2 группе с использованием комбинации из 4 ПТП (2-а подгруппа – 19 чел.) и комбинации из 5 ПТП (2-б подгруппа – 20 чел.). Распределение пациентов по подгруппам в каждой группе проходило методом рандомизации (методом последовательных номеров). В 3 группе использовали пятикомпонентную комбинацию препаратов (5 ПТП). Комбинацию противотуберкулезных препаратов формировали с учетом теста на лекарственную чувствительность МБТ у источника инфекции.

Препараты, используемые в формировании стартовой комбинации, и частота их применения в группах по мере убывания:

1-а подгруппа (3ПТП) – Pto (94,1%), Z (76,5%), PAS (76,5%), Am (35,3%), E (17,6%), Cs (5,9%);

1-б подгруппа (4 ПТП) – Z (93,8%), PAS (93,8%), Pto (87,5%); Fq (43,7%), Am (37,5%), Cs (25,0%), E (18,8%);

2-а подгруппа (4 ПТП) – PAS (94,7%), Z (68,4%), Am (57,9%), Pto (52,6%), Fq (47,4%), Cs (47,4%), E (31,6%);

2-б подгруппа (5 ПТП) – Z (95,0%), PAS (90,0%), Fq (75,0%), Pto (70,0%), Am (65,0%), Cs (60,0%), E (45,0%);

3 группа (5 ПТП) – Z (100%), Pto (94,1%), PAS (88,2%), Am (76,5%), Fq (70,6%), Cs (35,3%), E (29,4%), Lzd (5,9%).

По клинико-рентгенологическим характеристикам туберкулезные процессы в 1-а и 1-б подгруппах были идентичны. При оценке эффективности химиотерапии «малых форм» туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ не выявлено достоверных различий при использовании комбинации из 3 ПТП и 4 ПТП. У большинства пациентов купирование симптомов интоксикации отмечено к 3 мес.: при назначении 3 ПТП – 80,0±13,3%, 4 ПТП – 78,6±11,4% (P>0,05); нормализация гемограммы к 2 месяцам отмечена в 100% случаев, соответственно. Стабильная рентгенологическая картина на протяжении всего курса химиотерапии при использовании 3 ПТП составила 76,5±10,6%, 4 ПТП – 75,0±11,2% (P>0,05), в остальных случаях была положительной: 23,5±10,6% и 25,0±11,2%, соответственно (P>0,05).

По клинико-рентгенологическим характеристикам туберкулезные процессы во 2-а и 2-б подгруппах были идентичны. При оценке эффективности химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ не выявлено достоверных различий при использовании комбинации из 4 ПТП и 5 ПТП. У большинства пациентов купирование симптомов интоксикации отмечено к 4 мес.: при назначении 4 ПТП – 85,7±9,7%, 5 ПТП – 78,6±11,4% (P>0,05); нормализация гемограммы к 2 мес.: 75,0±13,1% и 62,5±18,3%, соответственно (P>0,05). Стабильная рентгенологическая картина на протяжении всего курса химиотерапии при использовании 4 ПТП составила 57,9±11,6%, 5 ПТП – 65,0±10,9% (P>0,05), в остальных случаях была положительной: 42,1±11,6% и 35,0±10,9%, соответственно (P>0,05).

При использовании у пациентов с распространенными процессами 5 ПТП купирование симптомов интоксикации к 5 мес. отмечено в 78,6%, нормализация гемограммы к 3 мес. – в 76,9% случаев. Положительная рентгенологическая динамика отмечена у большинства пациентов (82,4%), стабильная рентгенологическая картина сохранялась у 17,6% пациентов. В 35,3% (6 чел.) случаев у детей с распространенными процессами в плановом порядке использовали хирургическое лечение, проводимое на разных сроках от начала химиотерапии.

Сроки клинико-рентгенологической динамики являлись определяющими в отношении продолжительности как интенсивной фазы, так и общего курса химиотерапии. У пациентов с «малыми формами» интенсивная фаза составила 3,4±0,6 мес., с ограниченными процессами – 3,4±0,3 мес., с распространенными процессами – 4,2±0,4 мес., P>0,05. Общий срок лечения

был максимальным у пациентов с распространенными процессами (16,0±0,7 мес.) и минимальным при «малых формах» – 8,5±0,4 мес., при ограниченных процессах составил в среднем 10,0±0,3 мес., различия достоверны, P<0,05.

Оценка динамики туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л и чувствительности по пробе с АТР (до начала химиотерапии, к окончанию основного курса и через 1, 2 и 3 года после завершения лечения) показала достоверное уменьшение среднего размера инфильтрата на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л при «малых формах» и ограниченных процессах к окончанию срока лечения, при распространенных – через 2 года после завершения лечения; средний размер инфильтрата на пробу с АТР достоверно уменьшился при «малых формах» и ограниченных процессах через 1 год после завершения лечения, при распространенных – через 2 года. В единичных случаях проба с АТР в отдаленные сроки наблюдения становилась отрицательной (у пациентов с «малыми формами»: через 2 года – 2 чел., через 3 года – 1 чел.) или сомнительной (у 1 пациента с ограниченным процессом через 2 года). Медленное снижение чувствительности к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному у детей с локальными формами туберкулеза после завершения химиотерапии свидетельствует о том, что клиническое излечение значительно опережает морфологическое за счет чего и поддерживается высокая сенсибилизация организма, отражением которой являются кожные иммунологические реакции. Данные пробы, бесспорно, должны использоваться при контрольных обследованиях больных туберкулезом, но не имеют приоритетного значения в оценке эффективности проводимого лечения.

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 (17 чел.); 2 группа – химиотерапия проводилась с использованием в стартовой комбинации 4 ПТП (35 чел.); 3 группа – химиотерапия проводилась с использованием в стартовой комбинации 5 ПТП (37 чел.). В целом химиотерапию переносили удовлетворительно 50,6% детей (45 чел.), неудовлетворительно – 49,4% (44 чел.), (P>0,05). Неустранимые побочные реакции, потребовавшие отмены препарата-виновника, наблюдались в целом в 30,3% случаев (27 чел.). Нежелательные реакции достоверно чаще возникали при использовании пятикомпонентной комбинации препаратов (67,6±7,7%) по сравнению с трех- и четырехкомпонентной (29,4±11,4% и 40,0±8,3% соответственно), P<0,05. Среди нежелательных реакций чаще наблюдались токсические (63,6±7,3%), реже аллергические (36,4±7,3%), P<0,05. В первом случае препаратом-виновником являлся протионамид, во втором случае – амикацин. Нежелательные реакции достоверно чаще возникали в

интенсивную фазу химиотерапии (в первые 2-3 месяца лечения) – 68,2±7,0% (у 30 из 44 чел.), по сравнению с фазой продолжения – 31,8±7,0% (у 14 из 44 чел.), P<0,05.

В сроки от 1 до 3 лет после окончания основного курса химиотерапии было обследовано 26 чел. (78,8%) с «малыми формами» туберкулеза органов дыхания: 1-а подгруппа – 11 чел., 1-б подгруппа – 15 чел. В сроки от 1 до 3 лет после окончания основного курса химиотерапии было обследовано 27 чел. (69,2%) с ограниченными процессами: 2-а подгруппа – 11 чел., 2-б подгруппа – 16 чел. В сроки от 1 до 3 лет после окончания основного курса химиотерапии было обследовано 27 чел. (69,2%) с ограниченными процессами: 2-а подгруппа – 11 чел., 2-б подгруппа – 16 чел. Рецидивов заболевания не выявлено ни в одном случае.

Таким образом, нами разработан и клинически апробирован способ формирования режима химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции, заключающийся в дифференцированном выборе количества ПТП в стартовой комбинации и продолжительности лечения в зависимости от степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка. Результатами ближайших (в процессе проведения химиотерапии) и отдаленных наблюдений (через 1-3 года после окончания химиотерапии) доказана эффективность использования 3 ПТП на протяжении всего курса химиотерапии при «малых формах», не уступающая результатам лечения с использованием 4 ПТП в стартовой комбинации, а также одинаковая эффективность применения схемы 4 ПТП/3 ПТП и схемы 5 ПТП/4 ПТП при ограниченных процессах. Показана лучшая переносимость химиотерапии при использовании в комбинации схемы из 3 ПТП и 4 ПТП по сравнению с 5 ПТП.

Правомочность использования дифференцированных подходов к проведению химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции, основанных на характеристиках туберкулезного процесса у детей, доказана отсутствием рецидива заболевания через 1-3 года после завершения курса лечения.

ВЫВОДЫ

1. Очаги туберкулезной инфекции с МЛУ/ШЛУ МБТ отличаются от очагов другого типа наиболее высокой долей фиброзно-кавернозного туберкулеза у первоисточника заболевания – 47,1±4,3%: в очагах без бактериовыделения – 13,1±7,2%, с сохраненной лекарственной чувствительностью – 22,9±7,1%, с наличием лекарственной устойчивости, кроме МЛУ/ШЛУ – 20,0±8,0% (P<0,05), чаще представлены неполными

семьями (46,2±5,2%) с низким уровнем медико-санитарной грамотности (48,4±5,2%): в очагах без бактериовыделения – по 21,7±8,8%, с сохраненной лекарственной чувствительностью – по 25,7±7,4%, с наличием лекарственной устойчивости, кроме МЛУ/ШЛУ – по 24,0±8,7% соответственно, P<0,05.

2. Туберкулез органов дыхания у детей из очагов туберкулезной инфекции, независимо от типа очага, имеет сходные клинико-рентгенологические проявления и характеризуется в целом превалированием: туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов – 53,2% и очагового туберкулеза легких – 32,6%, процессов в фазе кальцинации – 60,0%, «малых форм» – 56,8%, бессимптомного течения заболевания – 80,5%.
3. Критериями степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии являлись: при поражении внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – размеры ВГЛУ/кальцинатов в них, количество пораженных групп, локализация (одно-двусторонняя); при наличии очагов в легких – размеры очагов, их количество, протяженность (в пределах сегментов, долей), локализация (одно-двусторонняя); при наличии инфильтратов в легких – размер, количество, протяженность (в пределах сегментов, долей), локализация (одно-двусторонняя), что позволило выделить процессы малой, умеренной и значительной степени распространенности, соответствующие клиническим понятиям «малые формы», ограниченные и распространенные процессы.
4. При оценке эффективности химиотерапии «малых форм» туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ не выявлено достоверных различий при использовании комбинации из 3 ПТП и 4 ПТП. У большинства пациентов купирование симптомов интоксикации отмечено к 3 мес.: при назначении 3 ПТП – 80,0±13,3%, 4 ПТП – 78,6±11,4% (P>0,05); нормализация гемограммы к 2 месяцам отмечена в 100% случаев, соответственно. Стабильная рентгенологическая картина на протяжении всего курса химиотерапии при использовании 3 ПТП составила 76,5±10,6%, 4 ПТП – 75,0±11,2% (P>0,05), в остальных случаях была положительной: 23,5±10,6% и 25,0±11,2%, соответственно (P>0,05). Интенсивная фаза химиотерапии при «малых формах» составила в среднем 3,4±0,6 мес., общий срок лечения 8,5±0,4 мес.
5. При оценке эффективности химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ не выявлено достоверных различий при использовании комбинации из 4 ПТП и 5 ПТП. У большинства пациентов купирование симптомов интоксикации отмечено к 4 мес.: при назначении 4 ПТП – 85,7±9,7%, 5 ПТП

– 78,6±11,4% (P>0,05); нормализация гемограммы к 2 мес.: 75,0±13,1% и 62,5±18,3%, соответственно (P>0,05). Стабильная рентгенологическая картина на протяжении всего курса химиотерапии при использовании 4 ПТП составила 57,9±11,6%, 5 ПТП – 65,0±10,9% (P>0,05), в остальных случаях была положительной: 42,1±11,6% и 35,0±10,9%, соответственно (P>0,05). Интенсивная фаза химиотерапии при ограниченных процессах составила в среднем 3,4±0,3 мес., общий срок лечения 10,0±0,3 мес.

6. При использовании у пациентов с распространенными процессами 5 ПТП купирование симптомов интоксикации к 5 мес. отмечено в 78,6%, нормализация гемограммы к 3 мес. – в 76,9% случаев. Положительная рентгенологическая динамика отмечена у большинства пациентов (82,4%), стабильная рентгенологическая картина сохранялась у 17,6% пациентов. Интенсивная фаза химиотерапии при распространенных процессах составила в среднем 4,2±0,4 мес., общий срок лечения 16,0±0,7 мес.
7. Среди нежелательных реакций достоверно чаще наблюдались токсические (63,6±7,3%), реже аллергические (36,4±7,3%), P<0,05. В первом случае основным препаратом-виновником являлся протионамид, во втором случае – амикацин. Нежелательные реакции достоверно чаще возникали при использовании пятикомпонентной комбинации препаратов (67,6±7,7%) по сравнению с трех- и четырехкомпонентной (29,4±11,4% и 40,0±8,3% соответственно), P<0,05.
8. Эффективность использования дифференцированных подходов к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей с различной распространенностью туберкулезного процесса из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции доказана отсутствием рецидивов заболевания через 1-3 года после завершения основного курса лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании режима химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ рекомендовано учитывать степень распространенности туберкулезного процесса у ребенка и результаты теста на лекарственную чувствительность у источника инфекции.
2. При формировании режима химиотерапии у детей с «малыми формами» туберкулеза органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ рекомендовано использовать комбинацию из 3-4 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, на протяжении 6-9 месяцев.

3. При формировании режима химиотерапии у детей с ограниченными туберкулезными процессами из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ рекомендовано в стартовой комбинации использовать 4-5 противотуберкулезных препарата, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, в течение 3-6 месяцев с последующим переходом на 3-4 препарата с общей продолжительностью лечения не менее 8-9 месяцев.
4. При формировании режима химиотерапии у детей с распространенными туберкулезными процессами из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ рекомендовано в стартовой комбинации использовать не менее 5 противотуберкулезных препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ у источника инфекции, в течение 3-6 месяцев с последующим переходом на 4 препарата и общей продолжительностью лечения не менее 12-18 месяцев.
5. Диспансерное наблюдение за детьми из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ после завершения основного курса химиотерапии должно включать проведение кожных иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и проба с АТР) и КТ ОГК не реже 1 раза в год. Продолжительность наблюдения при «малых формах» и ограниченных процессах – 3 года, при распространенных в зависимости от выраженности остаточных изменений – 3 и более лет.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Клинико-рентгенологическая характеристика малых очаговых изменений в легких, выявленных методом компьютерной томографии у детей из диспансерных групп риска по заболеванию туберкулезом / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №9. – С.31-32.
2. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом / Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Бородина Н.Н. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №10. – С.20-23.
3. Клинические случаи очагового туберкулеза легких у детей при минимальном объеме поражения и множественной лекарственной устойчивости возбудителя / Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Михайлов С.Г. // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №3. – С.52-56.
4. Хохлова Ю.Ю. К вопросу об эпидемической опасности очагов туберкулезной инфекции / Хохлова Ю.Ю., Губкина М.Ф. // Тезисы на VIII Съезд фтизиатров Узбекистана. – Ташкент, 4-6 мая, 2015г. – № 28. – С.82.

5. Результаты микробиологической диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков из очагов с множественной лекарственной устойчивостью МБТ / Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю. // Материалы седьмой научно-практической конференции Республики Дагестан, посвященной 90-летию противотуберкулезной службы РД и 40-летию кафедры фтизиатрии ДГМА, 9-10 октября 2015г. – С. 42-45.
6. Губкина М.Ф. Выявление туберкулеза у детей из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – Т.94, № 3. – С.78-79.
7. Возможности использования стандартных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с наличием лекарственной устойчивости возбудителя / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. // Тезисы на Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Проблема туберкулеза в XXI веке: новые задачи и современные решения». – Москва, 1-2 июня 2016г. – С.41- 42.
8. Персонифицированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т.94, №9 – С.24-30.
9. Частота и характер нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. // Тезисы в Материалы V Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров, С.-Петербург, 17-19 ноября 2016г. – С.55-56.
10. Характеристика туберкулезных процессов у источников инфекции и у заболевших детей при различной продолжительности контакта / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Стерликова С.С., Евсеева Н.И. // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т.96, № 9. – С.17-22.
11. Случай волнообразного течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у ребенка раннего возраста с отягощенным анамнезом / Хохлова Ю.Ю., Губкина М.Ф., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – № 1(2). – С.84-90.
12. Случай поздней диагностики туберкулеза множественных локализаций у ребенка / Губкина М.Ф., Стерликова С.С., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – №2. – С.52-58.

13. Социальная характеристика очагов туберкулезной инфекции / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Овсянкина Е.С., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В., Золотова Н.В., Ахтямова А.А. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С.59-60.
14. Характеристика туберкулезных процессов у детей и источников инфекции при различной продолжительности контакта / Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С., Стерликова С.С., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В., Евсеева Н.И. // VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (29-31 марта 2018г., г. Сочи): [Электронный ресурс]: тезисы докладов под редакцией д-ра мед. наук, проф. В.А. Аксеновой. – Сочи., 2018. – Режим доступа: http://www.humanhealth.ru/main/708
15. The characteristics of TB processes in children exposed to household TB / Khokhlova Yu.Yu., Gubkina M.F., Petracova I.Yu., Yukhimenko N.V. // European Respiratory Journal. – 2018 52: Suppl. 62, PA2736. DOI: 10.1183/13993003.
16. Позднее выявление туберкулеза у ребенка раннего возраста, не вакцинированного БЦЖ, из семейного очага туберкулезной инфекции / Юхименко Н.В., Евсеева Н.И., Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Михайлов С.Г., Багиров М.А, Садовникова С.С. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.7. – №4. – С.120-126.
17. Ближайшие и отдаленные результаты дифференцированных подходов к проведению химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции / Хохлова Ю.Ю., Губкина М.Ф., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю. // VII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (15–17 ноября 2018 г., Санкт-Петербург) / под ред. д-ра мед. наук, проф. П.К. Яблонского. — СПб., 2018. — С.194-195.
18. Золотова Н.В. Социальный портрет семьи с ребенком, больным туберкулезом органов дыхания / Золотова Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – №3. – С.65-70.
19. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы / Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Эргешов А.Э., Юхименко Н.В., Хохлова Ю.Ю. // Российский медицинский журнал. – 2018. – №5(24). – С.249-253.

20. Эффективность ориентированной на пациента химиотерапии ограниченных туберкулезных процессов у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, № 2. – С.20-25.
21. Оценка терапевтического сотрудничества родителей пациентов детского возраста в процессе противотуберкулезной химиотерапии в условиях стационара / Золотова Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С. // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – №3. – С.31-45.
22. Патент на изобретение РФ № 2694201 от 09.07.2019г.: Способ дифференцированной оценки степени распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза / Амансахедов Р.Б., Губкина М.Ф., Овсянкина Е.С. Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю., Стерликова С.С., Юхименко Н.В., Евсеева Н.И.
23. Патент на изобретение РФ № 2704816 от 31 октября 2019г.: Способ формирования режима химиотерапии первичного внутригрудного туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции / Губкина М.Ф., Хохлова Ю.Ю., Петракова И.Ю., Юхименко Н.В., Стерликова С.С.

Список сокращений

2 ТЕ – 2 туберкулиновые единицы
АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный
БАЛ – брнхоальвеолярный лаваж
БРЭ – большая российская энциклопедия
ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
МБТ – микобактерии туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ОТ – очаговый туберкулез легких
ППД-Л – очищенный туберкулин Линниковой
ПТП – противотуберкулезные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
ФКР – федеральные клинические рекомендации
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
Am – амикацин
Cs – циклосерин
E – этамбутол
Fq – фторхинолоны
Lzd – линезолид
PAS – ПАСК (парааминосалициловая кислота)
Pto – протионамид
Z – пиразинамид