

УДК 616-002.5-053.2(048.8)

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-5-9

Клинические рекомендации «Туберкулез у детей»

Н.И. Клевно

Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

Обзор клинических рекомендаций «Туберкулез у детей» по основным разделам с акцентом на методах установления диагноза и в большей степени – на пяти режимах химиотерапии, которые формируются в зависимости от лекарственной чувствительности микобактерий. Особое внимание уделено режимам лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и схемам химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов – бедаквилина и линезолида в сочетании с фторхинолоном. Представлены критерии назначения укороченных режимов химиотерапии, ранее не применявшихся при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Клинические рекомендации разработаны и внедрены в практическое здравоохранение для помощи практикующим врачам и обеспечения надлежащей противотуберкулезной медицинской помощи в конкретных клинических ситуациях.

Ключевые слова: клинические рекомендации, туберкулез, дети, диагностика, химиотерапия, новые препараты

Поступила в редакцию 30.12.2020 г. Получена после доработки 09.02.2021 г.

Для цитирования: Клевно Н.И. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-5-9

Для корреспонденции: Клевно Надежда Ивановна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (127473, Москва, ул. Достоевского, 4/2); ORCID: 0000-0003-0973-3289; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Clinical Guidelines “Tuberculosis among children”

N.I. Klevno

National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Summary: The review of the recommendations “Tuberculosis among children” according to general sections with the point on the methods of diagnosing and increasingly on five chemotherapy regimens which are formed depending on mycobacteria's drug sensitivity. Special attention is paid to treatment regimens of the drug-resistant tuberculosis and chemotherapy schemes including new anti-tuberculosis drugs – Bedaquiline and Linezolid in combination with fluoroquinolone. The criteria of the prescription of short chemotherapy regimens that weren't applied previously to cure tuberculosis with multi-drug resistance of the pathogen were presented. Clinical guidelines were developed and introduced into practice to help medical practitioners and provide an appropriate anti-tuberculosis medical treatment in particular clinical cases.

Keywords: clinical guidelines, tuberculosis, children, diagnostics, chemotherapy, new drugs

Received 30 December 2020; Revised 9 February 2021

For citation: Klevno NI. Clinical Guidelines “Tuberculosis among children”. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-5-9

Corresponding author: Nadezhda I. Klevno, MD, PhD, leading researcher of the Department of Child and Adolescent Tuberculosis, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4/2 Dostoevskogo St., Moscow, 127473, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0973-3289; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Клинические рекомендации – систематически разрабатываемые документы, издаваемые для практикующих врачей и пациентов с целью обеспечения надлежащей медицинской помощи в конкретной клинической ситуации [1]. Устойчивая тенденция к росту распространенности туберкулеза (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя в течение последних лет, как в мире, так и в нашей стране, определила актуальность пересмотра существующих клинических рекомендаций. Вышедшее в 2019 г. сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ содержит стратегические положения в отношении режимов терапии этих форм инфекции: изониазид-устойчивых, с МЛУ и устойчивостью к рифампицину [2]. В нем представлены

обновленные схемы применения препаратов, используемых для лечения ТБ с МЛУ (МЛУ-ТБ), как для детей, так и для взрослых. Высокоэффективные и настоятельно рекомендованные для включения во все режимы химиотерапии (ХТ) препараты, объединены в группу А: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквлин, линезолид. Для формирования режима ХТ, как минимум из четырех препаратов, рекомендуется включать лекарственные средства из группы В: клофазимин (не зарегистрирован в РФ) и циклосерин/теризидон. При невозможности составить схему лечения из препаратов, входящих группы А и В, режим рекомендовано дополнить препаратами группы С: этамбутол, деламаид, пипразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид,

пара-аминосалициловая кислота. Имипенем-циластатин и меропенем вводят с клавулановой кислотой, которая доступна только в рецептурных сочетаниях с амоксициллином.

ВОЗ считает приоритетными и предпочтительными для большинства пациентов с МЛУ-ТБ варианты лечения с полностью пероральным приемом лекарств, а инъекционные препараты не рассматривать в первую очередь (канамицин и капреомицин исключены из схем ХТ). В новом сводном руководстве рекомендованы короткие режимы лечения МЛУ-ТБ – это в основном стандартизованный курс продолжительностью 9–12 месяцев, состав и длительность которого зависят от определенных факторов и характеристик инфекционного процесса. Меньшая продолжительность ХТ повышает приверженность пациента к лечению и в конечном итоге увеличивает его эффективность. Существенным дополнением служит рекомендация по включению бедаквилина в режимы терапии МЛУ-ТБ у пациентов 6–17 лет. Бедаквилин – первый доступный препарат нового класса для лечения ТБ за последние 40 лет.

На основе сводного руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ разработаны национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии этого заболевания у детей. Их цель – представить в помощь клиницисту основные принципы диагностики и лечения детей с ТБ. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» [3] (кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем – A15–A19) разработаны в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации [4], одобрены его научно-практическим советом 20 декабря 2019 г., утверждены на заседании правления Общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров» 17 января 2020 г. и размещены в рубрикаторе клинических рекомендаций МЗ РФ: sr.rosminzdrav.ru.

Клинические рекомендации изложены в формате тезисов. Каждый тезис-рекомендация отвечает на следующие вопросы: «что делать?», «кому делать?», «с какой целью делать?». Тезисы сопровождаются поясняющими комментариями, ссылками на источники литературы и указанием уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций.

В разделе «Лечение» применяются международные непатентованные или химические наименования препаратов для медицинского применения, а в случае их отсутствия – торговые наименования. Название лекарственного средства выделяется двумя «звездочками» (**) в случае, если тезис-рекомендация относится к препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Если тезис-рекомендация относится к лекарственному средству для медицинского применения, используемому не в соответствии с показаниями

и противопоказаниями к применению, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции, перед названием препарата ставится знак «решетка» (#), а также указываются сведения о способе применения и дозе и длительности приема со ссылками на клинические исследования эффективности и безопасности рекомендуемого режима дозирования либо со ссылками на соответствующие источники литературы. Из перечисленных в данной статье лекарственных препаратов знаком «#» обозначены амикацин, амоксициллин, бедаквилин, имепинем+циластатин, меропенем, моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид и рифапентин.

К основным разделам клинических рекомендаций «Туберкулез у детей» можно отнести диагностику заболевания (ТБ) и специфическое противотуберкулезное лечение (ХТ), на которых и сделан акцент в настоящей публикации.

Диагностический ряд ТБ в случае необходимости верификации диагноза должен включать в себя различные методы, начиная с клинических и заканчивая инструментальными. Учитывая, что ТБ у детей часто протекает бессимптомно, большое значение на первом этапе диагностики должно быть уделено иммунодиагностическим тестам: внутрикожной пробе с антигеном туберкулезным рекомбинантным и/или альтернативным тестам *in vitro* (IGRA), которые подробно описаны в одноименном разделе. По результатам тестов для исключения или подтверждения диагноза обязательна мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. При наличии мокроты или любого биологического материала (смыв с бронхов при бронхоскопии, плевральный экссудат, спинномозговая жидкость, послеоперационный материал и др.) необходимо микробиологическое исследование с выделением микобактерий и определением их чувствительности к противотуберкулезным препаратам для назначения адекватного лечения в каждом конкретном случае. Приоритетным компонентом диагностического комплекса считается определение мутаций в ДНК микобактерий, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, с определением чувствительности к изониазиду и рифампицину (или, как минимум, к рифампицину). Основное преимущество молекулярно-генетических методов состоит в том, что они относятся к «быстрым» и высокочувствительным, позволяя получить результаты в короткие (1–2 дня) сроки, в отличие от культуральных исследований (10–90 дней).

Диагноз ТБ считается установленным, если у пациента имеются клиничко-рентгенологические признаки заболевания, но отсутствуют бактериовыделение и гистологическое подтверждение. Диагноз считается верифицированным, если наряду с клиничко-лабораторными и рентгенологическими признаками ТБ любым микробиологическим и молекулярно-генетическим методом идентифицированы МБТ и/или получено гистологическое заключение, указывающее на наличие туберкулезной гранулемы в пораженном органе.

Самый значимый и объемный раздел клинических рекомендаций посвящен лечению, в частности ХТ с описанием принципов назначения препаратов, фаз процесса и режимов терапии лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой инфекции. В рекомендациях выделено пять режимов ХТ, которые учитывают наличие или отсутствие бактериовыделения, лекарственную чувствительность и лекарственную устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам у больного или предполагаемого источника инфекции (больной из контакта).

Лечение по I режиму ХТ назначают пациентам с впервые выявленным ТБ с бактериовыделением (идентифицированным любым методом), с подтвержденной лекарственной чувствительностью к изониазиду и/или рифампицину и с внелегочной локализацией процесса без бактериовыделения при отсутствии риска МЛУ-ТБ. Лечение детей по этому режиму длится не менее шести месяцев с назначением четырех противотуберкулезных препаратов первого ряда в фазу интенсивной терапии (60–90 доз) и двух-трех – в фазу продолжения лечения (90–120 доз). К основным препаратам для лечения по I режиму относятся изониазид, рифампицин, рифапентин, пиразинамид и этамбутол. Рифампицин можно заменять на рифапентин и в фазу интенсивной терапии, и в фазу продолжения, особенно в случаях с нежелательными лекарственными реакциями. Можно применять фиксированные дозы комбинированных препаратов. По решению врачебной комиссии фазу интенсивной терапии можно продлить до 4–5 месяцев (120–150 доз), а общий курс лечения – до 9–12 месяцев. В случаях обнаружения микобактерий и установления их лекарственной устойчивости, несмотря на длительность лечения по I режиму ХТ, пациента переводят на второй, четвертый или пятый режимы в зависимости от спектра устойчивости возбудителя.

II режим ХТ назначают детям с ТБ, если возбудитель устойчив к изониазиду и чувствителен – к рифампицину, либо детям из контакта с пациентом, страдающим ТБ с устойчивостью микобактерий к изониазиду и чувствительностью – к рифампицину (установленной любыми методами). Лечение по II режиму длится не менее девяти месяцев: интенсивная фаза – не менее трех месяцев, фаза продолжения – не менее шести месяцев. В интенсивную фазу ХТ ребенок должен получить не менее 90 суточных доз (три месяца) комбинации из пяти (не менее четырех) лекарственных препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. При отсутствии бактериовыделения и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 90 суточных доз переходят к фазе продолжения ХТ, в течение которой пациент должен принять не менее 180 доз. По решению врачебной комиссии фазу интенсивной терапии можно продлить до 120–150 доз (4–5 месяцев). Длительность лечения распространенных процессов может быть увеличена до 12 месяцев. В качестве трех основных препаратов

во II режим ХТ включают рифампицин, пиразинамид и этамбутол с добавлением лекарств резервного ряда. При ограниченных процессах с устойчивостью микобактерий только к изониазиду можно применять короткий курс ХТ – назначение четырех противотуберкулезных препаратов (рифампицин, пиразинамид и этамбутол с добавлением левофлоксацина) в течение шести месяцев.

III режим ХТ предназначен для детей с туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения и риска развития МЛУ-ТБ. Лечение по этому режиму длится не менее шести месяцев: интенсивная фаза – не менее двух месяцев (60 доз), фаза продолжения – не менее четырех месяцев (120 доз). В фазу интенсивной терапии назначают схему из четырех противотуберкулезных препаратов – изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола, в фазе продолжения, как минимум, из двух – изониазида и рифампицина/рифапентина. В случаях обнаружения и установления лекарственной устойчивости микобактерий вне зависимости от длительности лечения по III режиму пациента переводят на второй, четвертый или пятый режимы ХТ в зависимости от спектра устойчивости возбудителя.

IV режим ХТ применяется для лечения детей с МЛУ-ТБ. Его продолжительность 18 месяцев или более. Режим может соблюдаться по стандартной или индивидуализированной схеме. Как правило, схемы разрабатываются так, чтобы содержать минимальное количество противотуберкулезных препаратов второго ряда, признанных эффективными по данным истории болезни пациента или в рамках моделей лекарственной устойчивости. При длительном режиме ХТ лечение занимает 18–20 месяцев, при коротком – 9–12 месяцев.

Стандартный IV режим ХТ назначают пациентам с устойчивостью возбудителя к рифампицину и изониазиду и с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам при неизвестной чувствительности к другим противотуберкулезным препаратам, а также пациентам с риском МЛУ-ТБ. Критериями высокого риска МЛУ-ТБ у детей можно считать:

- заболевание из достоверного контакта с пациентом с МЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
- хронический деструктивный легочный процесс (фиброзно-кавернозный ТБ) у предполагаемого источника инфекции или наличие в его анамнезе двух и более неэффективных курсов ХТ (без документированных данных по МЛУ-ТБ);
- рецидив ТБ и случаи повторного лечения;
- отрицательная клинико-рентгенологическая динамика на фоне лечения по I и III режимам ХТ при отсутствии бактериовыделения и невозможности определения лекарственной чувствительности микобактерий.

Индивидуализированный IV режим ХТ предназначен для детей с ТБ органов дыхания при лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду

и рифампицину и лекарственной чувствительности к фторхинолонам при известной чувствительности к препаратам второго (резервного) ряда.

При длительном IV режиме ХТ фаза интенсивного лечения длится 6–8 месяцев, фаза продолжения – не менее 12 месяцев. По решению врачебной комиссии фаза интенсивного лечения и общий курс химиотерапии могут быть сокращены до 15–17 месяцев при положительной клинико-рентгенологической динамике процесса и отрицательных анализах мокроты на микобактерии. В схему длительного режима необходимо включать три препарата из группы А и по крайней мере один препарат из группы В, чтобы лечение начиналось, как минимум, с четырех противотуберкулезных средств с вероятной высокой эффективностью и продолжалось, как минимум, тремя препаратами с сохраненной к ним лекарственной чувствительностью возбудителя. При назначении ребенку только одного-двух препаратов из группы А в режим ХТ необходимо включить препараты из групп В и С.

При выполнении стандартного IV режима ХТ в схему лечения вносят обычно пять препаратов (но не менее четырех). Преимущество здесь принадлежит наиболее эффективными из них – левофлоксацину/моксифлоксацину, бекваквину и линезолиду, к которым добавляют до завершения схемы другие лекарственные средства из резервного ряда с учетом чувствительности микобактерий: амикацин, циклосерин, теризидон (противопоказан до 14 лет) и/или протионамид/этионамид. Амикацин следует назначать, когда другие варианты ХТ невозможны.

При отсутствии возможности сформировать режим ХТ из вышеуказанных препаратов или, если отдельные препараты не могут быть использованы для адекватного (полного) режима, привлекают этамбутол, пиразинамид, пара-аминосалициловую кислоту, канамицин/капреомицин (при условии сохранения к ним чувствительности микобактерий).

Бекваквин – новый препарат, включенный в клинические рекомендации, – может быть назначен на шесть месяцев детям в возрасте от 6 лет и более. Доза зависит от возраста: старше 6 лет (при весе тела 15–30 кг) – 200 мг ежедневно в первые две недели, затем 100 мг три раза в неделю (с третьей недели – перерыв между приемом не менее 48 часов); старше 12 лет (при весе тела более 30 кг) – 400 мг ежедневно в первые две недели, затем 200 мг три раза в неделю (с третьей недели – перерыв между приемом не менее 48 часов). Бекваквин нежелательно добавлять к неэффективному режиму химиотерапии (сохранение бактериовыделения, отрицательная клинико-рентгенологическая динамика) или при сохранении чувствительности микобактерий лишь к одному-двум противотуберкулезным средствам. По решению врачебной комиссии продолжительность лечения бекваквином может быть увеличена при условии информированного согласия пациента (законного представителя). Пара-аминосалициловую кислоту можно включать в дли-

тельные режимы лечения МЛУ-ТБ только в том случае, если невозможно составить схему из более предпочтительных препаратов.

Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в сочетании с амоксициллином (амоксициллин-клавулановая кислота). При включении в курс лечения клавулановая кислота не считается дополнительным действующим противотуберкулезным средством и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема. Инъекционные лекарственные формы назначают в фазу интенсивной терапии на срок не менее трех месяцев. Их с осторожностью используют при лечении детей раннего возраста из-за частых побочных реакций. Такие парентеральные средства, как канамицин и капреомицин при ограниченных формах туберкулеза нежелательны.

В фазу продолжения лечения (обычно через шесть месяцев) бекваквин отменяют и в схеме ХТ остаются левофлоксацин/моксифлоксацин, циклосерин/теризидон и два других препарата резервного ряда с учетом лекарственной чувствительности – протионамид, пара-аминосалициловая кислота. Пиразинамид и этамбутол могут быть включены в схему этой фазы при сохраненной к ним чувствительности возбудителя.

Индивидуализированный IV режим ХТ назначают как в случаях установленной лекарственной устойчивости микобактерий, так и детям из контакта с известным спектром лекарственной чувствительности у предполагаемого источника (эмпирический режим). Комбинацию препаратов подбирают с учетом чувствительности возбудителя у пациента или источника при отсутствии теста на лекарственную чувствительность у пациента. В фазу интенсивной терапии при индивидуализированном IV режиме ХТ используют пять лекарственных средств (не менее четырех эффективных) с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя. Препаратами выбора в интенсивную фазу считаются левофлоксацин или моксифлоксацин, бекваквин, линезолид и циклосерин/теризидон. Из инъекционных форм рекомендуют амикацин (при сохраненной к нему чувствительности). Невозможность формирования схемы из перечисленных препаратов диктует необходимость включения в режим этамбутола, пиразинамида, этионамида/протионамида (в соответствии с чувствительностью возбудителя). Пара-аминосалициловую кислоту, канамицин и капреомицин назначают в случае невозможности формирования полноценного режима ХТ из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств.

В фазу продолжения терапии при индивидуализированном IV режиме ХТ назначают четыре (не менее трех эффективных) препарата с сохраненной чувствительностью к ним возбудителя. Комбинация препаратов в эту фазу ХТ включает левофлоксацин или моксифлоксацин, с учетом чувствительности микобактерий – циклосерин/теризидон, протионамид, пиразинамид и/или этамбутол (при подтвержденной

чувствительности). Пара-аминосалициловая кислота используется при невозможности составить схему лечения из четырех или трех эффективных препаратов. Нужно также отметить, что на фазу продолжения лечения переходят после эффективного завершения интенсивной фазы: положительная клиничко-рентгенологическая динамика процесса, отсутствие бактериовыделения.

Индивидуализированный IV режим ХТ назначают и больным туберкулезом с пред-широкой лекарственной устойчивостью, когда документированная лекарственная устойчивость микобактерий к изониазиду и рифампицину сочетается с резистентностью к инъекционным препаратам (одному или нескольким) и с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам.

Детям с МЛУ-ТБ можно назначать короткий режим ХТ. Это, как правило, стандартизованный курс лечения продолжительностью 9–12 месяцев. При коротком режиме фаза интенсивного лечения может длиться 4–5, а фаза продолжения – 5–7 месяцев. Короткий режим ХТ оправдан в случаях ограниченных и «малых» форм туберкулеза у детей.

V режим ХТ назначают при широкой лекарственной устойчивости микобактерий (множественная лекарственная устойчивость в сочетании с устойчивостью к препаратам группы фторхинолонов и инъекционным препаратам) и заболевшим из контакта с больным ТБ с широкой лекарственной устойчивостью. Длительность V режима ХТ составляет не менее 18–24 месяцев: интенсивная фаза – не менее 6–8, фаза продолжения – не менее 12 месяцев. Общая длительность лечения может быть изменена в соответствии с реакцией пациента. При быстрой положительной клиничко-рентгенологической динамике, прекращении (отсутствии) бактериовыделения длительность ХТ у детей с ограниченными неосложненными процессами может быть сокращена до 15–17 месяцев.

В интенсивной фазе V режима ХТ при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя назначают бедаквилин, линезолид, левофлоксацин. К этим (основным) препаратам для лечения ТБ с широкой лекарственной устойчивостью необходимо добавить два или три (с учетом чувствительности) препарата из групп В и С: микацин (при сохраненной к нему чувствительности), циклосерин/теризидон, пиразинамид, этамбутол, протионамид/этионамид. При невозможности сформировать режим из пяти-шести вышеуказанных лекарственных средств в схему включают пара-аминосалициловую кислоту, меропенем/имипенем+циластатин совместно с амоксициллином и клавулановой кислотой, капреомицин

или канамицин. По решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквилином может быть увеличена (более 6 месяцев) при условии информированного согласия пациента или его родителей (законных представителей). В фазу продолжения V режима ХТ назначают четыре препарата (не менее трех эффективных) с включением моксифлоксацина или левофлоксацина и других средств, к которым сохранена чувствительность возбудителя. По завершению курса бедаквилина левофлоксацин в этом режиме ХТ может быть заменен на моксифлоксацин.

Лечение по V режиму ХТ получают дети, страдающие ТБ с пред-широкой лекарственной устойчивостью, когда дополнительно к МЛУ микобактерий установлена устойчивость возбудителя к фторхинолонам (при отсутствии данных о лекарственной чувствительности к инъекционным препаратам или сохранении чувствительности к ним).

При назначении ХТ по любому режиму лечения ТБ органов дыхания необходимо постоянно проводить мониторинг нежелательных реакций на противотуберкулезные и антимикробные препараты со своевременной их коррекцией. Доза назначаемого лекарственного средства должна соответствовать массе тела пациента и не превышать предельно допустимой суточной дозы (в соответствии с инструкцией к препарату).

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: автор заявляет о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019. URL: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>
3. Туберкулез у детей: клинические рекомендации. ID: KP507/1. М.: МЗ РФ, 2020. [Tuberculosis in Children. Clinical guidelines. ID: KP507/1. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020 (In Russ).]
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 28, 2019 No. 103n "On the approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific substantiation of information included in clinical guidelines" (In Russ).] URL: <https://base.garant.ru/72240714> (Accessed 24 December 2020).