



Опыт использования комбинированных противотуберкулезных препаратов для превентивного лечения детей

О. Д. БАРОНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА^{2,3}, Н. И. КЛЕВНО^{2,3}, С. В. СМЕРДИН^{1,4}

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Московская область, РФ

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Москва, РФ

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, г. Москва, РФ

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить у детей из групп риска развития туберкулеза эффективность и безопасность превентивного лечения с использованием комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированной дозировкой (КПФД).

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности превентивного лечения 318 детей из групп повышенного риска развития туберкулеза, изучена возможность успешного завершения полного курса лечения при использовании КПФД и схем превентивного лечения с включением не менее двух монопрепаратов. Критерии включения в исследование: нахождение ребенка в группе повышенного риска развития туберкулеза; отсутствие клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза; отсутствие сведений об устойчивости возбудителя туберкулеза к препаратам 1 ряда у предполагаемого источника инфекции; отсутствие ВИЧ-инфекции. Группе детей (172 человека) было проведено превентивное лечение с использованием КПФД, при этом у 126 пациентов КПФД включал изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг, а у 46 пациентов – изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг. В группу сравнения (ГС) включены 146 детей, получавших превентивное лечение монопрепаратами: 111 детей получали изониазид и пиразинамид, а 35 детей – изониазид и этамбутол.

Результаты. При оценке безопасности и эффективности статистически значимых различий при использовании КПФД и схем из монопрепаратов не получено. Успешно завершили полный курс лечения 91,9% детей, получавших КПФД и 86,3% детей, принимавших схемы из монопрепаратов. При приеме КПФД отмечена тенденция к уменьшению нежелательных явлений. При КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг) доля нежелательных явлений не превышала 4,0%. При КПФД (изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг) нежелательных явлений не было.

Заключение. Использование КПФД для превентивного лечения детей с туберкулезной инфекцией является современной и эффективной технологией.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, комбинированные противотуберкулезные препараты, превентивное лечение, группы риска.

Для цитирования: Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И., Смердин С. В. Опыт использования комбинированных противотуберкулезных препаратов для превентивного лечения детей // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 66–72. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72>

Experience of Fixed-Dose Combinations of Anti-Tuberculosis Drugs for Preventive Treatment in Children

O.D. BARONOVA¹, V.A. AKSENOVA^{2,3}, N.I. KLEVNO^{2,3}, S.V. SMERDIN^{1,4}

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow Region, Russia

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁴ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness and safety of preventive treatment with fixed-dose combination of anti-tuberculosis drugs (FDCs) in children from groups at high risk of developing tuberculosis.

Subjects and Methods. Effectiveness of preventive treatment was analyzed in 318 children from groups at high risk of developing tuberculosis. Also, we studied the possibility of successful completion of the full course of treatment using FDCs and preventive treatment regimens containing at least two single drugs. Inclusion criteria were as follows: the child at high risk of developing tuberculosis; no clinical and radiological signs of active tuberculosis; lack of information about the resistance to first-line drugs

at the suspected source of infection; and negative HIV status. A group of children (172 people) underwent preventive treatment using FDCs, of them 126 patients received FDCs containing isoniazid 150 mg + pyrazinamide 500 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg, and 46 patients received FDCs containing isoniazid 150 mg + ethambutol 400 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg. The comparison group (CG) included 146 children who received preventive treatment with single drugs: 111 children received isoniazid and pyrazinamide, and 35 children received isoniazid and ethambutol.

Results. When assessing the safety and effectiveness, no statistically significant differences were found when using FDCs and single-drug regimens. 91.9% of children receiving FDCs and 86.3% of children receiving single-drug regimens successfully completed the full course of treatment. When taking FDCs, there was a tendency to lower incidence of adverse events. With the FDC (isoniazid 150 mg + pyrazinamide 500 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg), the proportion of adverse events did not exceed 4.0%. There were no adverse events with the FDC (isoniazid 150 mg + ethambutol 400 mg + pyridoxine hydrochloride 15 mg).

Conclusion. Preventive treatment of children with tuberculosis infection with FDC is a modern and effective technology.

Key words: children, tuberculosis infection, fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs, preventive treatment, risk groups.

For citation: Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I., Smerdin S.V. Experience of fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs for preventive treatment in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 66–72. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-66-72>

Для корреспонденции:
Баронова Ольга Дмитриевна
E-mail: baronova_stav@mail.ru

Correspondence:
Olga D. Baronova
Email: baronova_stav@mail.ru

Введение

Туберкулезная инфекция является, пожалуй, самой распространенной бактериальной инфекцией в мире, у инфицированных *M. tuberculosis* лиц существует риск развития активной формы туберкулеза. Современная стратегия контроля за распространением туберкулеза предусматривает как использование мер индивидуального влияния (диагностика и лечение больных туберкулезом), так и проведение популяционных профилактических мероприятий в виде выявления латентной туберкулезной инфекции и превентивного противотуберкулезного лечения в группах риска [9,13,14,15,17].

Понятие о профилактическом лечении (химио-профилактика) лиц из групп повышенного риска развития туберкулеза в нашей стране было сформулировано еще в 60-е годы XX века. В настоящее время основные положения по организации профилактического лечения детей отражены в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции, которыми руководствуются врачи-фтизиатры [12]. Детям с высокой вероятностью развития заболевания рекомендуется назначение в схемах профилактического лечения двух противотуберкулезных препаратов сроком от 3 до 6 месяцев на фоне приема протективных средств (витаминов группы В и гепатопротекторов), что значительно увеличивает количество принимаемых лекарственных средств [1, 10, 16]. Залогом эффективности медикаментозной профилактики туберкулеза многие исследователи считают соблюдение рекомендованной длительности курса лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и прием всех доз препаратов под контролем медицинского работника. Авторами лучших мировых практик приведены данные о том, что эф-

фективность превентивного лечения детей из групп риска в регионах с высоким и средним уровнем распространенности туберкулеза напрямую зависит от доли пациентов, завершивших лечение – не менее 85% при низкой частоте нежелательных реакций (2-8%). В случае пропуска более семи доз препаратов подряд при ежедневном приеме курс превентивного лечения возобновляется [9, 17].

Эксперты ВОЗ полагают, что эффективность лечения повышается при использовании комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [9]. Возможность применения КПФД является перспективной альтернативой лечению схемой монопрепаратов, повышая приверженность пациентов к лечению за счет уменьшения количества таблеток, снижая частоту отрывов от лечения [3, 11].

В Российской Федерации основные проведенные исследования по эффективности и безопасности использования КПФД были посвящены лечению взрослых пациентов с активным туберкулезом [2, 5, 6]. В публикациях, отражающих использование КПФД в детской практике, рассматривалось их применение при локальных формах туберкулеза [7, 8].

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность превентивного лечения детей из групп риска по туберкулезу с использованием КПФД в сравнении с аналогичными схемами из монопрепаратов.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Исследование проспективное сравнительное для оценки переносимости

и эффективности КПФД при лечении детей с латентной туберкулезной инфекцией. Мониторинг нежелательных явлений проводился согласно Клиническим рекомендациям [12].

Критерии соответствия. Критерии включения в исследование: дети с ЛТИ, получавшие превентивное лечение; отсутствие клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК); отсутствие сведений в медицинской документации об устойчивости возбудителя туберкулеза к препаратам 1 ряда у предполагаемого источника инфекции. Критерии невключения: наличие ВИЧ-инфекции.

Условия проведения. Сравнительное проспективное исследование было проведено на базе ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» (Ставропольский край) в период с января 2017 г. по декабрь 2020 г. Методом сплошной выборки проанализирована медицинская документация: изучены 172 амбулаторные карты и 146 стационарных историй болезни детей от 2 до 17 лет включительно. Средний возраст детей составил $10,4 \pm 3,9$ лет. Соотношение по полу было следующим: 54,1% мальчиков и 45,8% девочек. Во всех случаях родители или законные представители подписали информированное добровольное согласие на проведение превентивного лечения детей с указанием схемы химиотерапии.

Все пациенты были разделены на две группы. В основной группе (ОГ) было 172 ребенка, получавших в амбулаторных условиях превентивное лечение с использованием КПФД. При этом у 126 детей КПФД содержал изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг, а у 46 детей старше 12 лет в КПФД был изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг. Расчет дозировки проводили по изониазиду из расчета 5–10 мг/кг массы тела (не более 0,6 г в сутки). КПФД принимались ежедневно после еды, 1 раз в сутки. Длительность курса лечения составила 3 месяца. По показаниям назначались гепатопротекторы.

В группе сравнения (ГС) было 146 детей, которые в условиях стационара получали схемы лечения из монопрепаратов. Схему изониазид + пиразинамид (НЗ) использовали у 111 детей, схему изониазид + этамбутол (НЕ) – у 35 пациентов старше 12 лет. Дозы изониазида назначались из расчета 10–15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г в сутки), пиразинамида – 20–25 мг/кг массы тела, этамбутола – 15–20 мг/кг. Препараты принимались ежедневно после еды, 1 раз в сутки в течение 3–6 месяцев на фоне гепатопротекторов и пиридоксина гидрохлорида.

Эффективность превентивного лечения оценивали по отсутствию заболевания туберкулезом в течение двух лет после окончания полного курса. Безопасность (переносимость) применения КПФД и схем монопрепаратов оценивали по частоте разви-

тия нежелательных явлений (НЯ). Учитывали клинические симптомы и отклонения лабораторных показателей, возникновение которых по времени совпадало с приемом исследуемых лекарственных препаратов в соответствии с нормативными документами [12]. Также проведен анализ прохождения полного курса лечения (приверженность лечению). Досрочное прекращение курса превентивного лечения было отдельно оценено: по наличию лекарственных осложнений (риск использования препаратов превышал пользу профилактического лечения) и случаям досрочного прерывания лечения при хорошей переносимости из-за отказа родителей.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013. Использовали критерии описательной статистики: расчет средних величин (M) и средних ошибок (m): $M \pm m$. Оценку связи между количественными данными проводили с использованием метода четырехпольных таблиц с вычислением критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Дети, включенные в ОГ – 133/172 (77,3%), находились под наблюдением врачей-фтизиатров преимущественно в 6 группе диспансерного наблюдения (ГДН). Дети из контакта с больными туберкулезом составили 22,7% (39/172 человек). Амбулаторно превентивная терапия проводилась детям из 4 ГДН при категорическом отказе родителей от лечения в стационарных условиях или в условиях детского туберкулезного санатория. В ГС доля детей из контакта с больными туберкулезом была выше – 37,0% (54/146), так как в стационарное отделение направлялись дети из очагов туберкулезной инфекции для дообследования и исключения активного туберкулеза, для изоляции от источника инфекции, а также для контролируемого превентивного лечения. Остальные дети наблюдались в 6 ГДУ – 63,0% детей (92/146 человек).

В ОГ и ГС доля детей с отрицательной реакцией на кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)) была незначительной: 2/172 (1,2%) и 7/146 (4,8%) детей соответственно. Эти 9 детей имели высокий риск развития туберкулеза в связи с семейным контактом, поэтому решением врачебной комиссии им было рекомендовано превентивное лечение. В ОГ сопутствующие заболевания или состояния отмечены у 74/172 (43%) детей, в ГС – у 125/146 (85,6%) детей, что мы связали с большим числом в этой группе детей из очагов инфекции и социально неблагополучных семей. В структуре сопутствующей патологии преобладали хронические заболевания верхних дыхательных путей: аденоидиты и фарингиты в ОГ (41/172, 23,8%), в ГС (96/146,

65,8%), $\chi^2=54,89$, $p<0,001$. Хронический гастродуоденит, при котором профилактическое лечение проводится по индивидуальному режиму, был у 4/172 детей в ОГ и у 3/146 детей из ГС, $p>0,05$. Хронический вирусный гепатит С вне активности был выявлен только у 2/146 (1,4%) детей из ГС. В целом, общеклинические показатели крови, мочи у всех детей, включенных в исследование, до начала профилактического лечения были в пределах норм. Сравнительный анализ безопасности (переносимости) профилактического лечения препаратами (НЗ) в обеих группах представлен в табл. 1.

Таблица 1. Нежелательные явления при лечении НЗ в группах

Table 1. Adverse events that developed in the groups during treatment with HZ

Группы	Нежелательные явления на НЗ			Сроки развития нежелательных явлений					
	абс.	%	χ^2	1 мес.		2 мес.		> 2-х мес.	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОГ (n=126)	8	6,3	0,44 $p>0,05$	5	4,0	2	1,6	0	0
ГС (n=111)	11	9,9		2	1,8	3	2,7	2	0,8
Всего (n=237)	19	8,0		7	3,0	5	2,1	2	0,8

Учитывали все случаи нежелательных явлений (НЯ), сроки их развития, необходимость отмены лечения вследствие НЯ. В целом переносимость схемы профилактического лечения, включающей изониазид и пиразинамид, была удовлетворительной в обеих группах. Как следует из табл. 1, в ОГ нежелательные явления зафиксированы у 6,3% (8/126 пациентов). Токсическое действие КПФД проявлялось в виде слабости, тошноты, болей в животе, повышения уровня АЛТ, АСТ в 2 и более раза от исходных показателей у 6 детей из 8. Аллергическая кожная реакция отмечена у 1 ребенка, еще у 1 ребенка в гемограмме отмечена эозинофилия. Среди детей ГС отмечены НЯ в 9,9% (11/111 пациентов). Прием схемы монопрепаратов (НЗ) у них сопровождался преимущественным развитием гепатотоксической реакции – у 7/11 детей. У 2 детей при отсутствии клинических проявлений отмечалась эозинофилия и лейкопения в периферической крови, повышение уровня ферментов печени. У 2/11 детей в первые 10 дней приема схемы из монопрепаратов (НЗ) отмечены аллергические кожные реакции. Статистически значимых различий в частоте

возникновения НЯ в ОГ и ГС не получено ($p>0,05$). Таким образом, у детей обеих групп, получавших (НЗ), среди нежелательных явлений преобладали гепатотоксические реакции – у 13/ 19 (68,4%) пациентов. Аллергическая реакция в виде крапивницы зарегистрирована у 3/19 (15,8%) детей. Как правило, НЯ возникали на первом месяце лечения (более, чем в половине случаев в каждой группе). У 3 детей (1 – в ОГ и 2 – в ГС) отмечены гематологические изменения после двух месяцев лечения. Отмена профилактического лечения по медицинским показаниям (НЯ) потребовалась у 5 (4,0%) детей в ОГ и у 6 (5,4%) детей в ГС, $p>0,05$. Основной причиной отмены профилактического лечения были токсические проявления, сохранявшиеся более 14 дней после назначения коррекционной терапии. Были отказы родителей от продолжения профилактического лечения, как правило, после двух месяцев пребывания в санатории/стационаре при удовлетворительной переносимости препаратов: в 5,5% (7/126 человек) в ОГ и в 8,1% (9/11 человек) в ГС, $p>0,05$. Завершили полный курс лечения 90,5% детей в ОГ и 86,5% детей в ГС. В целом успешное завершение полного курса лечения по схеме НЗ отмечено у 88,6% (210/237 человек), $p>0,05$.

Мы провели также анализ результатов профилактического лечения комбинированным ПТП изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг, который получали 46 (27%) из 172 детей ОГ. Схема (НЗ) из монопрепаратов была назначена 35 (24%) из 146 детей ГС (табл.2).

При использовании КПФД (НЗ) в ОГ нежелательных явлений не было. Доля НЯ у детей из ГС (НЗ) составила 5,7%, (2/35). У 1 ребенка отмечена аллергическая реакция, также у 1 ребенка зафиксировано развитие лейкопении после двух месяцев лечения. Завершили курс профилактического лечения (НЗ) 95,7% детей в ОГ и 85,7% детей в ГС. Результаты проведенного исследования показали, что доля НЯ, потребовавших отмены лечения при применении КПФД, не превышала 2,9% (5 из 172 пациентов), в то время как прием схемы монопрепаратов тех же наименований показал НЯ в 5,5% (8 из 146 пациентов), $p>0,05$. Оценка переносимости профилактического лечения при использовании монопрепаратов была ранее проведена другими исследователями и зарегистрирована в 6,6-8,0% случаев [1, 15]. Сведений по безопасности профилактического лечения детей с использованием КПФД в доступных

Таблица 2. Результаты профилактического лечения по схеме НЗ в группах

Table 2. Results of preventive treatment with HZ in the groups

Группы	Отмена лечения из-за НЯ			Отмена лечения из-за отказа родителей			Завершили полный курс лечения		
	абс.	%	χ^2	абс.	%	χ^2	абс.	%	χ^2
ОГ (n=46)	0	0	1,00 $p<0,001$	2	4,4	0,43 $p>0,05$	44	95,7	0,12 $p>0,05$
Прием монопрепаратов (n=35)	2	5,7		3	8,6		30	85,7	
Всего (n=81)	2	2,5	-	5	6,2	-	74	95,6	-

литературных источниках не найдено. Согласно рекомендациям ВОЗ, схема превентивного лечения считается безопасной, если НЯ не превышают 10% случаев [9]. В нашем исследовании доля НЯ при использовании КПДФ была почти в 2 раза ниже рекомендованной. Сравнительные данные по эффективности превентивного лечения с использованием КПДФ – ОГ и схем монопрепаратов – ГС приведены в табл. 3.

Таблица 3. Эффективность превентивного лечения в группах

Table 3. Effectiveness of preventive treatment in the groups

Группы	Заболели туберкулезом через два года*		Завершили полный курс лечения		
	абс.	%	абс.	%	ТКФ**
ОГ (n=172)	0	0	158	91,9	0,11 p>0,05
ГС (n=146)	1	0,7	126	86,3	

* после завершения полного курса лечения;

** ТКФ – точный критерий Фишера

* Upon completion of the full course of treatment

** TKF – Fisher exact test

При оценке эффективности лечения через 2 года после завершения превентивного курса лечения установлено, что среди детей ОГ случаев выявления активного туберкулеза не было. В ГС у ребенка 11 лет, получавшего курс лечения по схеме изониазид + пиразинамид под контролем медицинских работников в туберкулезном санатории, через год после завершения курса выявлен очаговый туберкулез С6 левого легкого, МБТ (–). Развитие активного туберкулеза произошло на фоне возобновления тяжелого семейного контакта с отчимом, больным фиброзно-кавернозной формой туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Завершение полного курса превентивного лечения в нашем исследовании предусматривало, что дети получили не менее 90 суточных доз препаратов, рекомендованных в нормативных документах [12]. Доля детей, успешно завершивших лечение, при приеме КПДФ была выше, чем при использовании схемы монопрепаратов (91,9% против 86,3%), что соответствовало рекомендациям ВОЗ по превентивному лечению, опубликованным в 2022 году [9].

Использование КПДФ для организации превентивного лечения детей и подростков из групп риска с установленной латентной туберкулезной инфекцией как при наличии контакта с больным туберкулезом, так и при отсутствии сведений о его наличии, является современной и эффективной технологией, позволяющей предупреждать развитие активного туберкулеза. Это соответствует данным, ранее подтвердивших значимое снижение риска развития активного туберкулеза среди детей, получивших превентивное лечение [1].

Заключение

Проведенное сравнительное исследование с использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами свидетельствует об их высокой эффективности и безопасности, сравнимыми с результатами химиотерапии с использованием схемы монопрепаратов. Удобная для детей и их родителей лекарственная форма КПДФ способствовала успешному завершению полного курса лечения в 91,9% случаев по сравнению с 86,3% детей, принимавших схемы монопрепаратов. При использовании КПДФ отмечена тенденция к уменьшению нежелательных явлений, особенно требующих отмены лечения.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Гордина А.В., Фатыхова Р.Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 36–43.

2. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Ю., Стерликов В.А., Русских О.Е. Фтизоэтам В6 и фтизопирам В6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44–52.

3. Клевно Н.И., Аксенова В.А., Пахлавонova А.Д., Казаков А.В. Комбинированные противотуберкулезные препараты как мировая тенденция химиотерапии больных туберкулезом детей // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 4. – С. 74–79.

4. Куликов А.Ю., Сороковиков И.В., Мохирева Л.В., Мохирев А.В. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированного противотуберкулезного препарата с фиксированными дозами Фтизоэтам В6 при комплексном лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 41–46.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Gordina A.V., Fatykhova R.Kh. Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 36–43. (In Russ.)

2. Zuev A.P., Mokhireva L.V., Yurchenko N.I., Mishin V.Yu., Sterlikov V.A., Russkikh O.E. Phtizoethamum B6 and Phtizopyramum B6 for the treatment of new pulmonary tuberculosis patients with bacillary excretion tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 5, pp. 44–52. (In Russ.)

3. Klevno N.I., Aksenova V.A., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V. Combined anti-tuberculosis drugs as a world trend treatment for children with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2017, no. 4, pp. 74–79. (In Russ.)

4. Kulikov A.Yu., Sorokovikov I.V., Mokhireva L.V., Mokhirev A.B. Pharmacoeconomic study of using the fixed-dose combination of anti-tuberculosis drug Fthisoetam B6 in the comprehensive treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, no. 10, pp. 41–46. (In Russ.)

5. Многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование применения комбинированных противотуберкулезных препаратов при лечении больных туберкулезом легких / Т. Е. Тюлькова, Л. В. Мохирева, А. А. Старшинова, О. Д. Баронова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 46–57.
6. Мохирева Л.В., Хоеева Е.Н., Каркач О.О., Мохирев А.В., Джуря П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизводимых комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 141–148.
7. Овчинникова Ю.Э., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т.95, № 7. – С. 48–53.
8. Пахлавонova А.Д., Казаков А.В., Аксенова В.А. Особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида, входящих в состав комбинированного препарата для лечения детей с туберкулезом органов дыхания // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 119.
9. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 1. Профилактика: профилактическое лечение туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240032743-rus.pdf?sequence=23&isAllowed=y> (Дата обращения: 12.09.2020)
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»: [сайт Консультант-Плюс]. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW (дата обращения: 13.05.2017). – Текст: электронный.
11. Старшинова А.А. Комбинированные противотуберкулезные препараты: отечественный и международный опыт применения // Эпидемиология и инфекционные заболевания. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 69–77.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – Москва: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
13. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis / S. Arshad, L. Bavan, K. Gajari [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 35. – P. 1336–1345.
14. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey / K. Okada, I. Onozaki, N. Yamada [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 1619–1624.
15. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment / A. Trajman, R. Long, D. Zylberberg [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 551–559.
16. Monedero I., Caminero I.A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 9–433.
17. Schwoebel V, Koura KG, Adjobimey M, et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2020. – Vol. 24, № 4. – P. 452–460.
5. Tyulkova T.E., Mokhireva L.V., Starshinova A.A., Baronova O.D. et al. The multicenter observational non-interventional study of combination anti-tuberculosis drugs used in treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 46–57. (In Russ.)
6. Mokhireva L.V., Khoeeva E.N., Karkach O.O., Mokhiev A.B., Dzhura P.I., Morozova T.E. Pharmacoepidemiological research of the produced combined anti-tuberculosis drugs and adherence of TB doctors to them in the wide clinical practice. *Biomeditsina*, 2011, no. 3, pp. 141–148. (In Russ.)
7. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. The efficiency of using the medication combining 150 mg of isoniazid, 375 mg of pyrazinamide, 150 mg of rifampicin in the treatment of respiratory tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 7, pp. 48–53. (In Russ.)
8. Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Aksenova V.A. Pharmacokinetics of FDC: rifampicin and isoniazid in children with pulmonary tuberculosis. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2020, no. 6, pp. 119. (In Russ.)
9. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1. Tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organisation. 2021. (In Russ.) Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/> Accessed September 12, 2020
10. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.) Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW Accessed May 13, 2017
11. Starshinova A.A. Fixed-dose combinations of anti-tuberculosis drugs: Russian and international experience. *Epidemiologiya i Infektsionnye Zabolevaniya. Aktualnye Voprosy*, 2017, no. 6, pp. 69–77. (In Russ.)
12. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
13. Arshad S., Bavan L., Gajari K. et al. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, pp. 1336–1345.
14. Okada K., Onozaki I., Yamada N. et al. Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a 2-year follow-up after a national prevalence survey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, vol. 16, pp. 1619–1624.
15. Trajman A., Long R., Zylberberg D. et al. Factors associated with treatment adherence in a randomised trial of latent tuberculosis infection treatment. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 551–559.
16. Monedero I., Caminero I.A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 9–433.
17. Schwoebel V., Koura K.G., Adjobimey M. et al. Tuberculosis contact investigation and short-course preventive therapy among young children in Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2020, vol. 24, no. 4, pp. 452–460.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
141034, Московская область, г.о. Мытищи,
п. Здравница, ул. Дубки, вл. 7, стр.1
Тел. +7 (499) 978-02-43

Баронова Ольга Дмитриевна

Д.м.н., заместитель главного врача
по амбулаторной работе
Тел. +7 (962) 453-66-37
E-mail: baronova_stav@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2350-4418

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Build. 1, 7, Dubki St.,
Settlement of Zdravnitsa, Mytitschi,
Moscow Region, 141034
Phone: +7 (499) 978-02-43

Olga D. Baronova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician
for Out-Patient Activities
Phone: +7 (962) 453-66-37
Email: baronova_stav@mail.ru
ORCID: 0000-0002-2350-4418

Смердин Сергей Викторович

Д.м.н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой
фтизиатрии ГБУЗ МО Московского областного
научно-исследовательского клинического института
им. М. Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru
ORCID: 0000-0002-2602-214X

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний» МЗ РФ
127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4
Тел. +7 (495) 681-11-66

Аксенова Валентина Александровна

Д.м.н., профессор, руководитель отдела
детско-подросткового туберкулеза, профессор кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
имени М.И. Перельмана
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Клевно Надежда Ивановна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела
детско-подросткового туберкулеза, профессор кафедры
фтизиопульмонологии и торакальной хирургии
имени М.И. Перельмана
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Sergey V. Smerdin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head Physician, Head of Phthisiology Department,
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research
Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru
ORCID: 0000-0002-2602-214X

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-11-66

Valentina A. Aksenova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Children and Adolescents Department
Professor of Perelman Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Tuberculosis Children and Adolescents Department.
Professor of Perelman Phthisiopulmonology
and Thoracic Surgery Department,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University)
Email: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Поступила 08.09.2023

Submitted as of 08.09.2023