



Профилактика туберкулеза фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у детей из контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Т.И. ГУРЬЕВА^{1,2}, Е.И. НИКИШОВА², О.А. ЗОЛОТАЯ¹, О.М. СВЕШНИКОВА¹, Д.В. ПЕРХИН¹,
А.О. МАРЬЯНДЫШЕВ^{2,3}

¹ ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

² ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

³ ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить эффективность и безопасность профилактики туберкулеза фторхинолонами у детей из тесного семейного контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы. В Архангельской области с 01.01.2011 по 31.12.2021 гг. проведено когортное проспективное исследование детей из контактов с МЛУ-ТБ, получивших или не получивших профилактическое лечение.

Результаты. В исследование были включены 286 детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся в контакте с 939 взрослыми больными МЛУ-ТБ. Из 286 детей 37 имели контакт в семье более чем с одним взрослым с МЛУ-ТБ, 3 детей имели сразу 5 контактов, 2 ребенка – 4 контакта, 8 – по 3 контакта и 24 – 1 по контакту. Из 225 детей, получивших профилактическое лечение фторхинолонами, не было случаев заболевания туберкулезом на 01.03.2024 г. Среди 61 ребенка, не прошедшего профилактическое лечение, был 1 (1,64%) случай заболевания туберкулезом, что соответствует заболеваемости 1639,3 на 100 тыс. контингента. Неблагоприятные реакции на прием фторхинолона были зарегистрированы у 48/225 (21,33%) детей, из них у 8/225 (3,6%) – являлись серьезными. Все неблагоприятные реакции были устранены.

Ключевые слова: МЛУ-ТБ, фторхинолоны, профилактическое лечение, дети.

Для цитирования: Гурьева Т.И., Никишова Е.И., Золотая О.А., Свешникова О.М., Перхин Д.В., Марьяндышев А.О. Профилактика туберкулеза фторхинолонами, в том числе моксифлоксацином, у детей из контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 4. – С. 24–31. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-24-31>

Preventive Treatment of Tuberculosis with Fluoroquinolones Including Moxifloxacin in Children Exposed to Multidrug-Resistant Tuberculosis

T.I. GURYEVA^{1,2}, E.I. NIKISHOVA², O.A. ZOLOTAYA¹, O.M. SVESHNIKOVA¹, D.V. PERKHIN¹,
A.O. MARYANDYSHEV^{2,3}

¹ Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

² Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

³ Northern (Arctic) Federal University, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to establish effectiveness and safety of preventive treatment of tuberculosis with fluoroquinolones in children exposed to multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) in their families.

Subjects and Methods. A cohort prospective study was conducted in Arkhangelsk Region from January 01, 2011 to December 31, 2021. Children exposed to MDR TB who received or did not receive preventive treatment were enrolled in the study.

Results. 286 children aged 0 to 18 years exposed to 939 adult MDR TB patients were included in the study. Of the 286 children, 37 were exposed to more than one adult with MDR TB, 3 children were exposed to 5 cases, 2 children were exposed to 4 cases, 8 children were exposed to 3 cases, and 24 children were exposed to 1 case. Of the 225 children who received preventive treatment with fluoroquinolones, there were no cases of tuberculosis as of March 1, 2024. Among 61 children who received no preventive treatment, there was 1 (1.64%) case of tuberculosis, which corresponded to the rate of 1639.3 per 100,000 contingent. Adverse reactions to fluoroquinolone were reported in 48/225 (21.33%) children, of which 8/225 (3.6%) were serious ones. All adverse reactions resolved.

Key words: MDR TB, fluoroquinolones, preventive treatment, children.

For citation: Guryeva T.I., Nikishova E.I., Zolotaya O.A., Sveshnikova O.M., Perkhin D.V., Maryandyshhev A.O. Preventive treatment of tuberculosis with fluoroquinolones including moxifloxacin in children exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 4, pp. 24–31. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-4-24-31>

Для корреспонденции:
Гурьева Татьяна Ивановна
E-mail: tanya-gyrieva@yandex.ru

Correspondence:
Tatiana I. Gurieva
Email: tanya-gyrieva@yandex.ru

Введение

Согласно данным, в мире около 30 тыс. детей ежегодно заболевают туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [8, 15], большинство случаев остается недиагностированными, что приводит к высокой смертности [16]. В 2014 г. Всемирная Ассамблея Здравоохранения обозначила профилактику ТБ одним из основных постулатов глобальной стратегии «Ликвидировать туберкулез», а профилактическое лечение МЛУ-ТБ в настоящее время является ключевым элементом общественного здравоохранения по уменьшению заболеваемости МЛУ-ТБ [11].

В 2015 г. по результатам работы глобального консорциума передовых практик профилактического лечения в семейных контактах МЛУ-ТБ многонациональной командой ученых, педиатров и специалистов по ТБ издан документ «Постконтактное ведение контактных лиц с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью: рекомендации, основанные на фактических данных» [10]. Впервые в этом документе достигнут консенсус о необходимости использования фторхинолонов (Fq) в проведении профилактического лечения детей из контакта с больными МЛУ-ТБ.

С 2020 г. ВОЗ рекомендует использование Fq для профилактики туберкулеза у детей и подростков из контакта с больным-бактериовыделителем с МЛУ-ТБ [28, 27, 29, 18].

Российская Федерация – страна, входящая в глобальный список стран с высоким бременем МЛУ-ТБ, что обуславливает частые контакты с такими больными [12]. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза у взрослых, для химиопрофилактики туберкулеза у лиц из контакта с МЛУ-ТБ применяют левофлоксацин (Lfx) в течение 6 месяцев [1].

Как препараты антимикробного действия фторхинолоны (Fq) были разработаны в 60-х годах прошлого столетия, а с 80-х годов начали использоваться в педиатрической практике, в первую очередь у детей, страдающих муковисцидозом, с высоким риском инфицирования мультирезистентными штаммами синегнойной палочки и у детей с тяжелыми иммунодефицитами. Однако на сегодняшний день, согласно инструкции к препаратам данной группы, использование Fq у детей и подростков до 18 лет запрещено. Противопоказание основано на результатах экспериментальных исследований, в которых все хинолоны (не только фторированные) вызывали артропатию у молодых животных [24]. Многолетние клинические исследования опровергают наличие данного эффекта у детей [4, 20]. Второй причиной, вызывающей опасения по применению Fq у детей, является вероятность

удлинения интервала QT на электрокардиограмме и кардиотоксическое действие. Это нежелательное явление Fq достаточно хорошо изучено при лечении МЛУ-ТБ. Показано, что сам Fq оказывает незначительное влияние на увеличение интервала QT, однако совместное применение с такими препаратами, как клофазимин, бекваквлин и деламанид может вызвать серьезные побочные реакции [21].

Первым препаратом группы Fq, который использовался для проведения профилактического лечения ТБ, являлся Ofx. Так, в исследовании, проведенном в 2014 г. в Южной Африке, описан случай профилактического лечения детей из семейного контакта с МЛУ-ТБ с бактериовыделением. В схеме лечения были применены препараты: офлоксацин (Ofx), этамбутол и изониазид в высоких дозировках ежедневно на протяжении 6 месяцев. Из 24 детей, начавших прием профилактического лечения, ни один не заболел ТБ, частота НР составила 8,2%. У 2 детей лечение прекращено из-за постоянного срыгивания, рвоты лекарствами и нарушения сна [9]. В другом исследовании 2011 г. использовалась аналогичная схема с Ofx, профилактическое лечение назначалось детям в возрасте до 5 лет или детям с положительным ВИЧ-статусом младше 15 лет. Из 186 детей, начавших принимать лечение, у 7 (3,7%) развились НР 3 степени, не требовавшие отмены препаратов. Один ребенок (0,5%) умер не от туберкулеза, а 6 (3,2%) заболели ТБ за 219 пациенто-лет наблюдения, что, возможно, было обусловлено отсутствием контролируемого лечения и самостоятельным прерыванием профилактической терапии [22]. В нашем исследовании монотерапия Ofx была использована для профилактического лечения у 3 детей, у 1 из них зарегистрирована несерьезная НР – гипокалиемия, которая была купирована.

Наибольшее количество исследований проведено с Lfx в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами или в качестве монотерапии. В США проведено профилактическое лечение с использованием Lfx с пиперазидом: родители 5 детей отказались от лечения, 26 детей начали терапию, 15 ее завершили в течение как минимум 9 месяцев. Состояние 12 детей потребовало изменения терапии из-за НР. В течение 24 месяцев наблюдения не было случаев развития ТБ. У каждого ребенка зарегистрирована по крайней мере одна НР, предположительно связанная с приемом препаратов. Не смогли из-за НР завершить лечение 11 детей [6].

С 2018 г. большинство международных руководств по туберкулезу рекомендуют профилактическую терапию Lfx в индивидуальном порядке для лиц, контактировавших с больными МЛУ-ТБ [23, 11, 14, 19]. Эти рекомендации являются условными и основаны на фактических данных наблюдательных и надзорных исследований с низкой степенью

достоверности. В 2024 г. было обновлено руководство ВОЗ по профилактическому лечению с большей доказательной базой эффективности применения Lfx [28].

Были проведены международные исследования по применению Mfx при профилактическом лечении лиц из контактов с МЛУ-ТБ. В 2005-2014 гг. в Нью-Йорке из 50 лиц, начавших профилактику Mfx, 30 (60%) завершили лечение, 3 прекратили лечение из-за желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота, диарея), случаев заболевания туберкулезом не было [25]. Исследование с использованием Lfx или Mfx при профилактическом лечении контактов из очага МЛУ-ТБ, проведенное в Микронезии, включало 43 ребенка, которые получали 12-месячный курс лечения, 1 ребенок его прервал, серьезных НР не наблюдалось, случаев заболевания ТБ не было [7]. Еще одно исследование проводилось для оценки безопасности Mfx (для детей старше 5 лет) или Lfx (для детей в возрасте 5 лет и младше) в комбинации с этамбутолом/этионамидом в качестве профилактического лечения ТБ в течение 6 месяцев. Начали превентивную терапию 147 детей, НР 3-4 степени не были зарегистрированы [17]. Данная когорта пациентов также была оценена и по эффективности профилактического лечения: из 147 детей, начавших лечение в 2016 г., 104 закончили курс лечения, случаев заболевания ТБ не было [18]. Учитывая выше приведенные сведения, в РФ в Клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» 2022 г., Fq III-IV поколения был включен в режим лечения детей с МЛУ-ТБ [2].

Здоровые дети, находящиеся в семейном контакте с больными МЛУ-ТБ, подвергаются высокому риску заболевания [23]. Согласно клиническим рекомендациям «Латентная туберкулезная инфекция у детей» 2024 г., для профилактического лечения таким детям назначаются этамбутол, пипразинамид, этионамид/протионамид [3]. Fq не включен в клинические рекомендации.

Редкое применение превентивной терапии увеличивает число детей заболевших туберкулезом. При наличии контакта с больным МЛУ-ТБ у ребенка при исключении ТБ в качестве профилактического лечения может быть эффективно и оправдано использование Fq.

Цель исследования

Установить эффективность и безопасность профилактики туберкулеза фторхинолонами у детей из тесного семейного контакта с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

Материалы и методы

В Архангельской области с 2011 по 2021 гг. было зарегистрировано 1214 больных МЛУ-ТБ, в том числе 40 детей (рис. 1) Из 40 детей: 35 – новые слу-

чай, выявленные при первичном обследовании по контакту, 3 – новые случаи, выявленные по обращаемости без установленного контакта, 1 – случай рецидива и 1 – случай прерванного лечения. Все дети находились под наблюдением фтизиатрической службы (рис. 1).

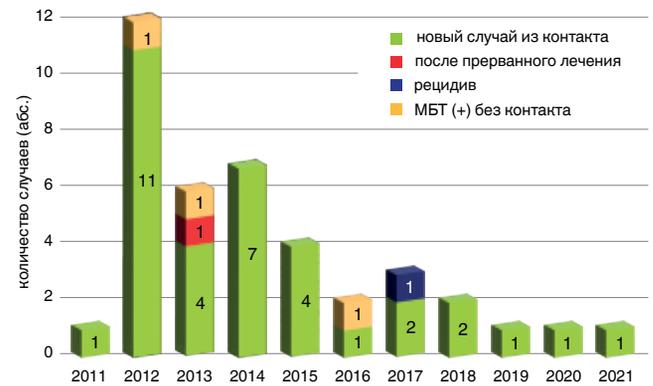


Рис. 1. Число случаев регистрации МЛУ-ТБ у детей в Архангельской области в 2010-2021 гг.

Fig. 1. The number of MDR TB cases reported in children in Arkhangelsk Region in 2010-2021

Среди 1214 случаев МЛУ-ТБ в 1044 бактериовыделение подтверждено микроскопией мокроты, молекулярно-генетическими (GeneXpertMTB/RIF, GenoTypeMTBDRplus, GenoTypeMTBDRsl) методами, культуральным исследованием (посев мокроты на жидкие (ВАСТЕС MGIT) и плотные (Левенштейна-Йенсена и Финн-2) питательные среды. При этом 105 пациентов имели устойчивость МБТ к Fq и 939 пациентов – чувствительность.

В проспективное, когортное исследование были включены 286 детей в возрасте от 0 до 18 лет, находившихся в контакте с 939 взрослыми больными МЛУ-ТБ, дети состояли под наблюдением в ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (далее – АКПТД).

Из 286 детей 37 имели контакт в семье более чем с одним взрослым с МЛУ-ТБ: сразу 5 контактов было у 3 детей, 4 контакта – у 2, 3 контакта имели 8 детей и 2 контакта – 24 ребенка. Родителям детей из семейных контактов с лабораторно подтвержденными случаями МЛУ-ТБ легких было предложено включить ребенка в исследование по профилактическому лечению Fq.

Исследования проводилось в период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2021 г. Решение о необходимости профилактического лечения принималось врачебной комиссией АКПТД. Все дети имели ВИЧ-негативный статус. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) диагностировалась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Всем детям независимо от наличия или отсутствия иммунологического подтверждения ЛТИ, учитывая высокую вероятность инфицирования МБТ и появления более позднего иммунного ответа, было

предложено профилактическое лечение Fq. Из 286 детей, подлежащих профилактическому лечению, родители 61 ребенка подписали информированный отказ. Законные представители 225 детей подписали добровольное информированное согласие и начали курс профилактического лечения. В 2011 г. 3 детей получали офлоксацин (Ofx, 10 мг/кг, один раз в день), еще двое получали Lfx (10 мг/кг, один раз в день), остальные – моксифлоксацин (Mfx, 10 мг/кг, один раз в день). В период с 2011 по 2014 гг. длительность профилактического лечения составляла 9 месяцев, а с 2015 г. была сокращена до 6 месяцев. Согласно порядку оказания медицинской помощи больным туберкулезом [5], всем детям было предложено получать профилактическое лечение в санаторных условиях. Родители 95 детей отказались от направления в санаторий, прием Fq был организован амбулаторно. Дети в возрасте от 5 месяцев до 14 лет принимали с пищей или соком один раз в день порошковые составы «*ex tempore*», приготовленные индивидуально с расчетом дозы 10 мг/кг. Во всех случаях профилактическое лечение проводилось под ежедневным непосредственным наблюдением или с видеосопровождением медицинского персонала. Мониторинг безопасности профилактической терапии включал от 1 до 4 еженедельных клинических осмотров с записью в истории болезни и ежемесячный контроль общего анализа крови, аланин- и аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, общего анализа мочи и ЭКГ (с измерением интервала QT). Нежелательные реакции на Fq классифицировались в соответствии с таблицами оценки степени тяжести нежелательных явлений у взрослых и детей DAIDS [26]. Серьезные нежелательные реакции (НР) определены как требующие временной или постоянной отмены препарата.

Несерьезные НР не требовали отмены препарата. Наблюдение контактных лиц осуществлялось в соответствии с актуальными на момент проведения исследования нормативно-правовыми актами. По окончании наблюдения у фтизиатра ребенок переходил под наблюдение врача-педиатра участкового общей лечебной сети по месту жительства. При возникновении признаков туберкулеза у детей на территории Архангельской области информация передавалась в АКПТД. Родители всех детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Родители, отказавшиеся от профилактического лечения детей, дали согласие на полное, регулярное обследование и сбор данных в период наблюдения. Этические аспекты данного исследования одобрены Комитетом по этике Северного государственного медицинского университета, Архангельск (№ 1; 12 января 2011 г.).

Результаты исследования

Медиана возраста детей, включенных в исследование, составила 7,4 года (межквартильный размах (IQR) (3,8-12,8)); 109/286 (38,1%) детей имели возраст менее 5 лет. Медиана периода наблюдения составила 29,2 месяца (IQR 19,7-35,8). Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) была диагностирована у 171/286 (59,8%) ребенка на основании положительного результата внутрикожной пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Существенных различий на момент включения в исследование по возрасту, результатам кожных проб и продолжительности наблюдения среди детей, получавших профилактическое лечение и не получавших (отказ родителей), не было (табл. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики детей, включенных в исследование

Table 1. Baseline characteristics of children included in the study

Показатели	Получали лечение Fq	Отказ от лечения Fq	Всего	P-value*
Дети с семейным МЛУ-ТБ контактом (абс.) (с сохранением чувствительности МБТк Fq)	225	61	286	-
Возраст на момент регистрации в ТБ диспансере. Ме (Q1- Q3), годы	7,6 (3,8-13,0)	7,7 (3,8-13,0)	7,4 (3,8-12,8)	0,70
Частота возрастных групп абс(%)				
Младший возраст (0-2 года)	47 (21%)	10 (16%)	57 (20%)	-
Дошкольный возраст (3-6 лет)	55 (24,5%)	18 (30%)	73 (25%)	-
Школьный возраст (7-14 лет)	100 (44,5%)	22 (36%)	122 (43%)	-
Подростковый возраст (15-17 лет)	23 (10%)	11 (18%)	34 (12%)	-
ЛТИ по результатам пробы с АТР абс. (%)	136 (60,4%)	35 (57,4%)	171 (59,8%)	0,66
Наблюдение, Ме (Q1- Q3) месяцы	29,5 (20,4-38,2)	27,8 (15,4-34,7)	29,2 (19,7-35,8)	0,07
Диагностирован ТБ (абс.)	0	1	1	

*Данные представлены Ме – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал
Тест Манна-Уитни

*Data are presented as Me – median, Q1-Q3 – interquartile range
Mann-Whitney test

Таблица 2. Длительность профилактического лечения ТБ и частота нежелательных реакций

Table 2. Duration of preventive treatment of tuberculosis and incidence of adverse reactions

Длительность проф. лечения	абс.	%
9 месяцев	66	29,3
6 месяцев	153	68,0
<2 месяцев	6	2,7
Наличие нежелательных реакций	53	23,6

Длительность от регистрации в диспансере до начала профилактического лечения Me (Q1- Q3), месяцы	1,7 (1,0-4,6)
--	---------------

Из 225 детей, начавших курс профилактического лечения, 219 детей (97,3%) завершили его: 66 детей прошли 9-ти месячный курс и 155 – 6-ти месячный курс (табл. 2).

У 48/225 (21,3%) детей было зарегистрировано 53 НР. Несколько НР наблюдались у 4 детей: у 3 – по 2 НР, у 1 – 3 НР. Все НР были расценены как несерьезные, после временной отмены препарата и их купирования с применением медикаментозных средств профилактическое лечение до полного курса было продолжено у всех 4 детей. У 44 детей зарегистрировано по 1 НР (табл. 3). Все НР, за исключением гипокалиемии 1 степени при приеме Ofx, были выявлены у детей, принимавших Mfx.

Таблица 3. Нежелательные реакции на прием Fq (число случаев)

Table 3. Adverse reactions to Fq (number of cases)

Степень тяжести НР	Гепатотоксическая	Удлинение QT	Эозинофилия	Аллергическая реакция	Диспепсия	Тахикардия	Артралгия	Гипокалиемия
1 степень	17	5	13	2	2	1	1	1
2 степень	0	0	2	1*	0	0	0	0
3 степень	3*	1*	1	1*	0	0	0	0
4 степень	0	1*	0	1*	0	0	0	0

*Нежелательные реакции, расцененные лечащим врачом как серьезные

*Adverse reactions considered serious by the attending physician

Серьезные НР были зарегистрированы у 8/225 (3,6%) детей. Три гепатотоксические реакции 3 степени – у 3 детей: у 1 – купирована медикаментозно без отмены препарата, у 1 ребенка НР развилась на фоне хронического вирусного гепатита С и была купирована, но родители отказались от продолжения профилактического лечения; у 1 ребенка

не удалось купировать НР и профилактическое лечение было прервано по медицинским показаниям. При отдаленном наблюдении у ребенка нормализовались все лабораторные показатели. Серьезное удлинение интервала QT наблюдалось у 2 детей – у 1 ребенка имелось врожденное заболевание водителя сердечного ритма, еще до начала профилактического курса интервал QT составлял 727 мс, совместно с кардиологической службой было решено не продолжать курс (получено 4 дозы); еще у 1 ребенка зарегистрирована 3 степень НР, которая купирована после временной отмены препарата на фоне медикаментозной поддержки, ребенок получил полный курс профилактического лечения. Зафиксировано 3 случая серьезной аллергической реакции – с проявлениями в виде аллергического трахеобронхита, токсидермии промежности и острой крапивницы, у 2 детей НР купирована после отмены препарата (профилактическое лечение прервано по медицинским показаниям), у 1 ребенка НР купирована, но родители отказались от продолжения лечения.

У 1 ребенка, не получавшего курс профилактического лечения, спустя 18 месяцев с момента начала наблюдения зарегистрирован туберкулез с бактериовыделением, профиль лекарственной устойчивости МБТ совпадал с таковым у контакта.

Заключение

В нашем исследовании показана высокая эффективность профилактического лечения – случаев заболевания туберкулезом не было, при этом в группе без лечения заболел 1/61 (1,64%) ребенок (через 18 месяцев наблюдения), что соответствует заболеваемости 1639,3 на 100 тыс. контингента. Неблагоприятные реакции на прием фторхинолона были зарегистрированы у 48/225 (21,33%) детей, из них 8/225 (3,6%) – являлись серьезными. Все неблагоприятные реакции были устранены. Стоит отметить, что нами ранее были опубликованы результаты исследования по применению Mfx в качестве профилактического лечения у детей из контактов с МЛУ-ТБ в период с 2011-2014 гг., где у 1 ребенка, который не получал лечение, позже развился туберкулез. Дети, начавшие превентивное лечение, не заболели туберкулезом, у 10% из них отмечалось появление нежелательных реакций на Mfx [13].

Наше исследование, проходившее с 2011 по 2021 гг. и включившее одну из первых в мире региональных педиатрических когорт, позволило оценить эффективность и безопасность профилактического лечения Fq детей, контактных по МЛУ-ТБ. Мы выявили высокую долю детей, инфицированных МБТ, при наличии семейного МЛУ-ТБ контакта и, следовательно, имеющих высокий риск заболевания МЛУ-ТБ в будущем. Результаты исследования показали, что про-

филактическое лечение МЛУ-ТБ Fq безопасно и хорошо переносится детьми. Профилактическая терапия проводилась только под наблюдением медицинского персонала. Многие семьи выбрали превентивную терапию с видеосопровождением, что повышало приверженность и долю согласив-

шихся на профилактическое лечение. Сильной стороной нашего исследования является полный охват обследованием всех детей, имевших семейные контакты с бактериологически подтвержденными случаями легочного МЛУ-ТБ за 11 лет в Архангельской области.

Благодарности: Благодарим детей, родителей, сотрудников противотуберкулезной службы Архангельской области, сделавших возможным проведение данного исследования.

Gratitude. The authors express their deepest gratitude to the children, parents, and employees of TB Control Service of Arkhangelsk Region, who made it possible to conduct this study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2022.
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2022.
3. Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция у детей». Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров», 2024.
4. Постников С.С., Семькин С. Ю., Нажимов В.П., Каменев А.И. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20 летний опыт применения) // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 2. – С. 40-47.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (с изменениями и дополнениями) URL: <https://base.garant.ru/70340750/?ysclid=meogeztaw930488044> [Дата обращения 20.11.2024]
6. Adler-Shohet F.C., Low J., Carson M., Girma H., Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis // *Pediatr Infect Dis J.* – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 664-666. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000260>
7. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012 // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 912-918. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
8. Dodd P.J., Sismanidis C., Seddon J.A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study // *Lancet Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1193-1201. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
9. Garcia-Prats A.J., Zimri K., Mramba Z., Schaaf H.S., Hesselting A.C. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1292-1298. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0872>
10. Global consultation on best practices in the delivery of preventive therapy for household contacts of patients with drug-resistant tuberculosis. – Vol. 1, № 1. Proceedings of the Harvard Medical School Center for Global Health Delivery–Dubai, 2015.
11. Global Tuberculosis Network, Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J. M., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar J. W., Schaaf H.S., Marais B.J., Cirillo D.M., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J., et al. MDR/XDR-TB Management of Patients and Contacts: Challenges Facing the New Decade. The 2020 Clinical Update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, S15-S25. Advance online publication, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>
12. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2023.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, 2022.
2. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, 2022.
3. *Klinicheskie rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya u detey.* [Guidelines. Latent tuberculous infection in children]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, National Association of Non-profit Organizations of Phthisiologists Association of Phthisiologists, 2024.
4. Postnikov S.S., Semykin S.Yu., Nazhimov V.P., Kamenev A.I. Chondrotoxicity of fluoroquinolones in children: yes or no? *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015, no. 2, pp. 40-47. (In Russ.)
5. Edict no. 932n as of 15.11.12 by the Russian MoH On Approval of Procedure for Medical Care Provision to Tuberculosis Patients (with amendments and supplements). (In Russ.) Available: <https://base.garant.ru/70340750/?ysclid=meogeztaw930488044> Accessed November 20, 2024
6. Adler-Shohet F.C., Low J., Carson M., Girma H., Singh J. Management of latent tuberculosis infection in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2014, vol. 33, no. 6, pp. 664-666. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000260>
7. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 8, pp. 912-918. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
8. Dodd P.J., Sismanidis C., Seddon J.A. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1193-1201. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
9. Garcia-Prats A.J., Zimri K., Mramba Z., Schaaf H.S., Hesselting A.C. Children exposed to multidrug-resistant tuberculosis at a home-based day care centre: a contact investigation. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, pp. 1292-1298. <https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0872>
10. Global consultation on best practices in the delivery of preventive therapy for household contacts of patients with drug-resistant tuberculosis. vol. 1, no. 1. Proceedings of the Harvard Medical School Center for Global Health Delivery, Dubai, 2015.
11. Global Tuberculosis Network, Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J.M., Wejse C., Muñoz Torrico M., Duarte R., Alffenaar J.W., Schaaf H.S., Marais B.J., Cirillo D.M., Alagna R., Rendon A., Pontali E., Piubello A., Figueroa J. et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. The 2020 Clinical Update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases*, 92, S15-S25. Advance online publication, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.042>
12. Global tuberculosis report, 2023. Geneva, World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2023.

13. Gureva T, Turkova A, Yablokova E., Smirnova P, Svshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshv A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 171-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
14. How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; First edition, 2018.
15. Jenkins H.E., Tolman A.W., Yuen C.M., Parr J.B., Keshavjee S., Pérez-Vélez C.M., Pagano M., Becerra M.C., Cohen T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, № 9928. – P. 1572-1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
16. Jenkins H.E., Yuen C.M. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2018. – Vol. 22. – № 5. – P. 3-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0357>
17. Malik A.A., Becerra M.C., Lash T.L., Cranmer L.M., Omer S.B., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F., et al. Risk Factors for Adverse Events in Household Contacts Prescribed Preventive Treatment for Drug-resistant Tuberculosis Exposure // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 10. – P. 1709-1715. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa327>
18. Malik A.A., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F., Jaswal M., Barry Z., Jabeen F., Fatima R., Yuen C.M., et al. Tuberculosis Preventive Therapy for Individuals Exposed to Drug-resistant Tuberculosis: Feasibility and Safety of a Community-based Delivery of Fluoroquinolone-containing Preventive Regimen // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 70, № 9. – P. 1958-1965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz502>
19. Nahid P, Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P., et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200, № 10. – P. e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
20. Patel K., Goldman J.L. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2016. – Vol. 56, № 9. – P. 1060-1075. <https://doi.org/10.1002/jcph.715>
21. Radtke K.K., Hesselting A.C., Winckler J.L., Draper H.R., Solans B.P., Thee S., Wiesner L., van der Laan L.E., et al. Moxifloxacin Pharmacokinetics, Cardiac Safety, and Dosing for the Treatment of Rifampicin-Resistant Tuberculosis in Children // *Clin Infect Dis.* – 2022. – Vol. 74, № 8. – P. 1372-1381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab641>
22. Seddon J.A., Hesselting A.C., Finlayson H., Fielding K., Cox H., Hughes J., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study // *Clin Infect Dis.* – 2013. – Vol. 57, № 12. – P. 1676-1684. <https://doi.org/10.1093/cid/cit655>
23. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M., Tolman A.W., Becerra M.C. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 381-391. <https://doi.org/10.1093/cid/cit643>
24. Takizawa T., Hashimoto K., Minami T., Yamashita S., & Owen, K. (1999). The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs // *Human & Experimental Toxicology.* – 1999. – Vol. 18, № 6. – P. 392-399. <https://doi.org/10.1191/096032799678840237>
25. Trieu L., Proops D.C., Ahuja S.D. Moxifloxacin Prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA // *Emerg Infect Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 500-503. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141313>
26. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. [July 2017]. Available at: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> [Accessed 27.09.2024]
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2020.
28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2024.
29. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2022.
13. Gureva T, Turkova A, Yablokova E., Smirnova P, Svshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshv A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2022, vol. 26, no. 2, pp. 171-173. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0443>
14. How to care for people exposed to drug-resistant tuberculosis: a practical guide. Boston, USA. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. First edition, 2018.
15. Jenkins H.E., Tolman A.W., Yuen C.M., Parr J.B., Keshavjee S., Pérez-Vélez C.M., Pagano M., Becerra M.C., Cohen T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9928, pp. 1572-1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
16. Jenkins H.E., Yuen C.M. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22, no. 5, pp. 3-6. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0357>
17. Malik A.A., Becerra M.C., Lash T.L., Cranmer L.M., Omer S.B., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F. et al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 10, pp. 1709-1715. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa327>
18. Malik A.A., Fuad J., Siddiqui S., Amanullah F., Jaswal M., Barry Z., Jabeen F., Fatima R., Yuen C.M. et al. Tuberculosis preventive therapy for individuals exposed to drug-resistant tuberculosis: feasibility and safety of a community-based delivery of fluoroquinolone-containing preventive regimen. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 70, no. 9, pp. 1958-1965. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz502>
19. Nahid P, Mase S.R., Migliori G.B., Sotgiu G., Bothamley G.H., Brozek J.L., Cattamanchi A., Cegielski J.P. et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2019, vol. 200, no. 10, pp. e93-e142. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1874ST>
20. Patel K., Goldman J.L. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 56, no. 9, pp. 1060-1075. <https://doi.org/10.1002/jcph.715>
21. Radtke K.K., Hesselting A.C., Winckler J.L., Draper H.R., Solans B.P., Thee S., Wiesner L., van der Laan L.E. et al. Moxifloxacin pharmacokinetics, cardiac safety, and dosing for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in children. *Clin. Infect. Dis.*, 2022, vol. 74, no. 8, pp. 1372-1381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab641>
22. Seddon J.A., Hesselting A.C., Finlayson H., Fielding K., Cox H., Hughes J., Godfrey-Faussett P., Schaaf H.S. Preventive therapy for child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 57, no. 12, pp. 1676-1684. <https://doi.org/10.1093/cid/cit655>
23. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M., Tolman A.W., Becerra M.C. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 58, no. 3, pp. 381-391. <https://doi.org/10.1093/cid/cit643>
24. Takizawa T., Hashimoto K., Minami T., Yamashita S., Owen, K. (1999). The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Human and Experimental Toxicology*, 1999, vol. 18, no. 6, pp. 392-399. <https://doi.org/10.1191/096032799678840237>
25. Trieu L., Proops D.C., Ahuja S.D. Moxifloxacin prophylaxis against MDR TB, New York, New York, USA. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 500-503. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141313>
26. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1 as of July 2017. Available: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> Accessed September 27, 2024
27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2020.
28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva, World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3 IGO. WHO, 2024.
29. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ АО «Архангельский клинический
противотуберкулезный диспансер»
163002, г. Архангельск, Новгородский пр-кт, д. 28
Тел.: +7 (8182) 66-05-62

Гурьева Татьяна Ивановна
Заведующая отделом качества
и организационно-методической работы, аспирант
кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «СГМУ»
E-mail: tanya-gurieva@yandex.ru

Золотая Ольга Александровна
Врач-фтизиатр
E-mail: ol.zolotaya@yandex.ru

Свешникова Оксана Михайловна
Заместитель главного врача по медицинской части
E-mail: tub29zam@mail.ru

Перхин Дмитрий Валентинович
Главный врач
E-mail: dperchin@gmail.com

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский
университет» МЗ РФ
163069, г. Архангельск, Троицкий пр-кт, д. 51
Тел.: + 7 (8182) 66-05-64

Никишова Елена Ильинична
Д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Марьяндышев Андрей Олегович
Член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии, ведущий научный
сотрудник департамента научных исследований ФГАОУ
ВО «Северный (Арктический) федеральный университет
имени М.В. Ломоносова»
E-mail: maryandyshhev@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,
28 Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002
Phone: +7 (8182) 66-05-62

Tatiana I. Guryeva
Head of Department for Quality Control
and Statistic Reporting, Post Graduate Student
of Phthisiopulmonology Department,
Northern State Medical University
Email: tanya-gurieva@yandex.ru

Olga A. Zolotaya
Phthisiologist
Email: ol.zolotaya@yandex.ru

Oksana M. Sveshnikova
Deputy Head Doctor for Medical Activities
Email: tub29zam@mail.ru

Dmitriy V. Perkhin
Head Physician
Email: dperchin@gmail.com

Northern State Medical University,
Russian Ministry of Health
51 Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069
Phone: + 7 (8182) 66-05-64

Elena I. Nikishova
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiopulmonology Department
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Andrey O. Maryandyshhev
Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Phthisiopulmonology Department,
Leading Researcher of Research Department,
Northern (Arctic) Federal University
Email: maryandyshhev@mail.ru

Поступила 12.11.2024

Submitted as of 12.11.2024