ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Пахлавонова Азиза Дамировна

Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания

14.01.16 - Фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Клевно Надежда Ивановна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 12
1.1 Эпидемические аспекты туберкулеза у детей и подростков на современном этапе. 12
1.2 Принципы лечения туберкулеза у детей и подростков. 15
1.3 Современные представления об использовании противотуберкулезных комбинированных препаратов с фиксированной дозой. 22
1.3.1 Опыт применения комбинированных препаратов с фиксированной дозой в зарубежной практике. 22
1.3.2 Опыт применения комбинированных препаратов с фиксированной дозой в Российской Федерации. 31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 35
2.1 Дизайн и материалы исследования. 35
2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование. 38
2.3 Методы исследования. 44
2.4 Основные сведения о комбинированном препарате (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). 46
2.5 Статистическая обработка данных. 47
ГЛАВА 3 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА (ИЗОНИАЗИД 150 МГ + ПИРАЗИНАМИД 375 МГ + РИФАМПИЦИН 150 МГ) В СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. 49
3.1 Клиническая безопасность применения комбинированного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в лечении детей и подростков с

туберкулезом органов дыхания. 50

3.2 Клиническая эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в лечении детей и подростков с туберкулезом органов дыхания. 57

3.3 Вкусовая оценка комбинированного противотуберкулезного препарата с фиксированной дозой (по результатам опросника о вкусовой привлекательности КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)). 68

ГЛАВА 4 ФАРМАКОКИНЕТИКА КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА С ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗОЙ (ИЗОНИАЗИД 150 МГ + ПИРАЗИНАМИД 375 МГ + РИФАМПИЦИН 150 МГ) 72

4.1 Биодоступность рифампицина в составе комбинированного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). 78

4.2 Биодоступность изониазида в составе комбинированного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). 83

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 92

ВЫВОДЫ. 101

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 104

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ. . . . 106

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 107

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 127

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Опросник о вкусовой привлекательности КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). . . 130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на достигнутые успехи, туберкулез остается приоритетной социально-значимой проблемой здравоохранения в России, равно как и во многих странах мира [3, 15, 50, 55, 68, 70, 101, 112, 154]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 г. в мире туберкулезом заболели 10,0 млн (от 8,9 до 11,0 млн) человек: 5,6 млн (56 %) мужчин, 3,2 млн (32 %) женщин и 1,2 млн (12 %) детей [102, 104, 105,106, 107].

Основные эпидемические показатели по туберкулезу среди детей 0–17лет в Российской Федерации последние 10 лет стабильно снижаются. Так за период с 2005–2019 гг. показатель заболеваемости снизился с 21,5 до 9,0 на 100 000 детей (в 2,4 раза), распространенность – с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (в 2,7 раза), смертность – с 0,22 до 0,03 на 100 000 детей (в 7,3 раза). Заболеваемость туберкулезом детей 0–14 лет снизилась с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,1 раза), детей 15–17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза) [2, 4, 37, 63]. Тем не менее, эффективность лечения больных туберкулезом остается недостаточно высокой [84, 89, 117, 130]. Эксперты ВОЗ полагают, что эффективность лечения больных туберкулезом повышается при более широком использовании комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [110, 111, 131, 157].

Использование комбинированных противотуберкулезных препаратов связано с упрощением процедуры приема количества лекарственных средств пациентами, соблюдением схемы химиотерапии, повышением приверженности к лечению, следовательно, предупреждением развития устойчивости микобактерий к препаратам [31, 78, 133, 156].

В ряде исследований представлены данные об эффективности лечения больных впервые выявленным туберкулезом с применением КПФД, состоящими из препаратов основного ряда [34, 57, 72, 78, 81, 116, 144, 159].

Однако, судя по литературе [85, 86, 94, 114, 119, 120, 135, 136, 137, 158],

у детей эффективность применения КПФД остается малоизученной, практически нет исследований по оценке фармакокинетики комбинированных препаратов у детей.

Это направление представляется весьма перспективным. Использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами в детской фтизиатрической практике требует дальнейшего исследования и внедрения в практическое здравоохранение.

Степень разработанности темы диссертации

Практически все исследования по эффективности и безопасности применения комбинированных противотуберкулезных препаратов, а также изучение фармакокинетики КПФД в сравнении с противотуберкулезными монопрепаратами касаются взрослых больных туберкулезом. Наиболее значимый вклад в изучении фармакокинетики противотуберкулезных препаратов у детей и подростков внесли Donald P. R. и соав. (2005 г., 2009 г., 2011 г., 2013 г.). Многие авторы отмечают, что биодоступность рифампицина в КПФД у детей по сравнению с взрослыми относительно низкая и до достижения желаемой концентрации рифампицина необходимо увеличение дозы до 15 мг/кг. Впервые с 2016 г. проводятся многоцентровое педиатрическое рандомизированное контролируемое исследование SHINE (Shorter treatment for minimal tuberculosis in children) по лечению короткими курсами детей с малыми формами туберкулеза (результаты ожидаются в 2021 году). В данном клиническом исследовании будут оценены концентрации детских комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированной дозой.

В Российской Федерации фармакокинетика противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) изучена нами впервые.

Цель исследования

Повышение эффективности химиотерапии детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с включением в схему лечения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг).

Объект исследования

Дети и подростки с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 1 до 17 лет включительно с сохраненной или предположительной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, без риска множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя.

Задачи исследования

1) Оценить клиническую безопасность применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

2) Оценить клиническую эффективность противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в лечении детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

3) Изучить особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида в составе противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза у детей и подростков.

Научная новизна

1) Впервые определена клиническая безопасность и эффективность применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сравнении с лечением противотуберкулезными монопрепаратами первого ряда (первый и третий режим химиотерапии).

2) Впервые проведена оценка фармакокинетики противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) при приеме лекарственного средства per os у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

1) Доказана безопасность и эффективность противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), сопоставимая с применением противотуберкулезных монопрепаратов первого ряда, при лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков.

2) Доказана высокая фармакокинетическая активность противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), в сравнении с противотуберкулезными монопрепаратами, у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.

3) Диспергируемая форма противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) является наиболее удобной в применении, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

Методология и методы диссертационного исследования

При оценке клинической безопасности и эффективности противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) проведено открытое нерандомизированное проспективное когортное исследование.

В ходе проведения диссертационной работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материла.

Положения, выносимые на защиту

1) Применение противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом при лечении детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания безопасно. Возникшие нежелательные явления носили устранимый характер, встречались в 1,7 раза реже, чем при лечении монопрепаратами первого ряда.

2) Применение противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом является эффективным в интенсивной фазе химиотерапии по первому и третьему режимам у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса через 2–3 месяца лечения достигнута в 90,5 % случаев. Обострения и рецидива туберкулезного процесса не отмечено ни в одном случае в течение двух лет после завершения основного курса химиотерапии.

3) Основные фармакокинетические параметры рифампицина в составе противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) и в комбинации с HZE равнозначны. Биодоступность рифампицина в диспергируемой форме комбинированного препарата (по концентрации

рифампицина в крови через 4 ч) достоверно (p = 0,03) превосходит биодоступность рифампицина в виде монопрепарата в комбинации с HZE.

Степень достоверности

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждаются достаточным количеством наблюдений, комплексного обследования пациентов с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных. Статистическая обработка полученного материла проводилась с использованием среды для статистических вычислений R версии 3.6.0. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященной памяти академика РАМН М. И. Перельмана (Москва, 2016); 5-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Казань, 2017); 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Сочи, 2018); European Respiratory Society (ERS) InternationalCongress 7–9 September 2020, virtual, E-poster; The 51st union world conference on lung health, 20–24 October 2020, virtual, E-poster; 8-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей и подростков» (Москва, 2020, онлайн трансляция); 9-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики,

диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Ялта, Республика Крым, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании Научного совета кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 2020).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового туберкулезного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) включен в раздел химиотерапии (лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза по первому и третьему режимам) клинических рекомендаций «Туберкулез у детей А15-А19», размещенных на сайте Минздрава России в Рубрикаторе клинических рекомендаций.

Педагогическая работа проводилась на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных

и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав с изложением материалов и результатов проведенных собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка работ, опубликованных по теме диссертации, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 162 источником, из которых 95 (59 %) в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 23 таблиц и 21 рисунка.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, собраны и проанализированы результаты литературы, произведен анализ у 146 пациентов. В ходе диссертационной работы автор принимала непосредственное участие в ведении пациентов, обследовании, назначение режимов химиотерапии впервые выявленным детям и подросткам. Проведена статистическая обработка клинических показателей пациентов с использованием статистических программ.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемические аспекты туберкулеза у детей и подростков на современном этапе

По данным глобального доклада ВОЗ, туберкулез остается одной из ведущих причин заболеваемости, которая входит в десятку наиболее распространенных причин смертности в мире и чаще других инфекционных патологий (включая ВИЧ позитивных пациентов) становится причиной смертности [71, 76, 93, 100, 101, 103, 113, 115, 132, 147, 151]. По итогам совещания Генеральной Ассамблеи лидеры всех государств-членов ООН взяли на себя обязательство к 2030 г. «положить конец эпидемии туберкулеза», подкрепив его конкретными контрольными и целевыми показателями. Целевые показатели на 2030 г. предусматривают снижение смертности от туберкулеза на 90 % и сокращение уровня заболеваемости туберкулезом (количества новых случаев на 100 000 населения в год) на 80 %, по сравнению с уровнем 2015 г. [95, 106].

Заболеваемость детей туберкулезом (ТБ) считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в стране [3, 4, 7, 50]. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции – взрослыми больными туберкулезом. Показатель заболеваемости лиц данной возрастной группы в значительной степени зависит от организации выявления и подходов к регистрации случаев заболевания [2, 55, 56, 63].

В РФ показатели заболеваемости и распространенности ТБ у детей и подростков снижаются (с 2005 по 2019 г., Рисунок 1): заболеваемость ТБ детей 0–14 лет – с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,2 раза), детей 15–17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза), а также уменьшение распространенности – с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (в 2,7 раза). Это происходит параллельно сокращению в 2,2 раза числа туберкулезных очагов (2005 г. – 123 319, 2019 г. – 55 522) [37, 41, 42, 46, 63].

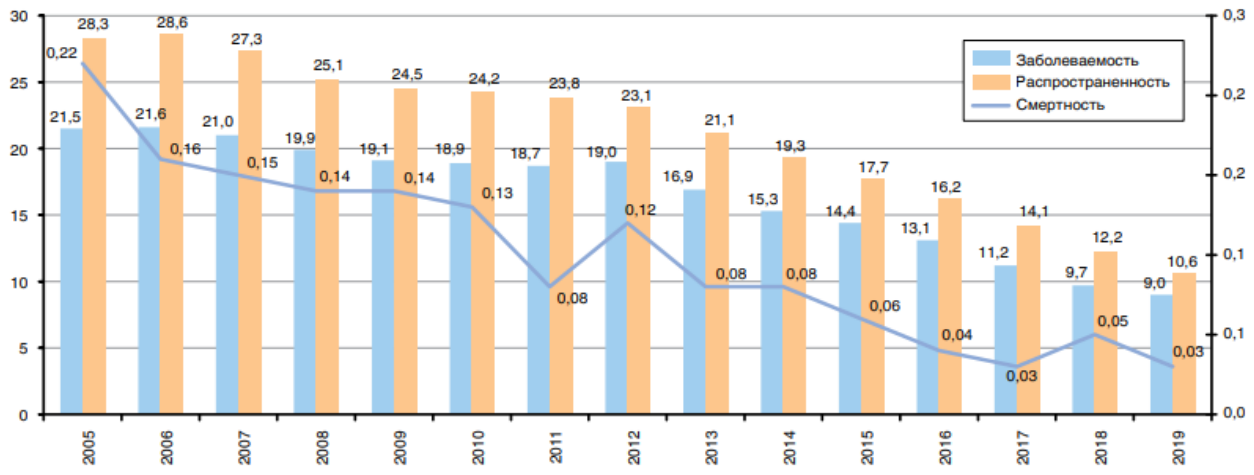


Рисунок 1 – Основные показатели по туберкулезу среди детей 0–17 лет в России в 2005–2019 гг. (на 100 000 детей)

В структуре заболеваемости ТБ детей 0–14 лет (Рисунок 2) преобладает возраст 7–14 лет, однако за последние 5 лет (период 2015–2019 гг.) их доля сократилась до 43–48 %. Показатели заболеваемости ТБ детей в возрасте 3–6 лет остаются стабильно высокими – от 35 до 40 % случаев. Мальчики болеют туберкулезом реже, чем девочки, как в возрасте 0–14 лет (2019 г. – 7,4 против 8,1 на 100 000 детей), так и в возрасте 15–17 лет (15,7 против 17,3 на 100 000 детей).

В 2019 г. впервые зарегистрированы с туберкулезом 2 006 детей в возрасте 0–14 лет и 717 детей в возрасте 15–17 лет (в 2018 г. – соответственно 2 153 и 765 детей).

Несколько снизилась заболеваемость детей раннего возраста и составила: в возрасте до 1 года – 4,0 (2018 г. – 4,9); 1–2 года – 6,9 (2018 г. – 7,6); 3–4 года – 11,9 (2018 г. – 13,5); 5–6 лет – 7,5 (2018 г. – 8,6); 7–14 лет – 7,3 (2018 г. – 7,3) на 100 000 детей соответствующего возраста. Доля детей 0–14 лет в структуре заболеваемости туберкулезом сохраняется примерно на одном уровне: 2005 г. – 3,0 %; 2010 г. – 3,0 %; 2018 г. – 3,3 %; 2019 г. – 3,3 %.

Рисунок 2 – Структура заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет в России в 2005–2019 гг. (%)

Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет также уменьшился в 2019 г. по сравнению с 2018 г. на 8,8 % (с 18,1 до 16,5 на 100 000 детей), а с 2006 г., когда отмечался максимальный показатель (39,0 на 100 000 детей), – на 57,7 %. Доля детей 15–17 лет в структуре заболеваемости туберкулезом сокращается: 2005 г. – 2,2 %; 2010 г. – 1,5 %; 2018 г. – 1,2 %; 2019 г. – 1,2 %. Сократилось число подростков, заболевших туберкулезом в местах лишения свободы (в 2005 г. заболело 86 чел.; 2010 г. – 20 чел.; 2018 г. – 3 чел.; 2019 г. – 2 чел.)

Доля детей, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ+) среди всех впервые зарегистрированных детей в возрасте 0–14 лет остается стабильно малой (2019 г. – 6,3 %; 2018 г. – 5,9 %; 2010 г. – 5,3 %; 2005 г. – 6,9 %), более значимой – в возрасте 15–17 лет (2019 г. – 29,8 %; 2018 г. – 2 28,2 %; 2010 г. – 28,6 %; 2005 г. – 28,4 %).

Среди бактериовыделителей доля МЛУ ТБ составила в 2019г.: дети 0–14 лет – 42,4 % (2018 г. – 36,8 %); дети 15–17 лет – 47,6 % (2018 г. – 47,5 %).

Как и среди взрослых, в детском возрасте значительно реже стали умирать от туберкулеза: в 2005 г. – 37 детей в возрасте 0–14 лет и 27 детей в возрасте 15–17 лет; в 2019 г. – 6 и 3 ребенка соответственно. Среди детей в возрасте 0–14 лет умерли в возрасте до 5 лет: 2005 г. – 59,5 %; 2019 г. – 50,0 %, в том числе в возрасте до 1 года умерли: 2005 г. – 32,4 %; 2019 г. – 0,0 %. [1, 37].

Таким образом, в настоящее время в РФ отмечается стойкая положительная динамика эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков, проявляющаяся в снижении заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза [15, 18, 33, 38, 39, 47, 50, 63, 106].Среди детей и подростков, больных туберкулезом, растет доля МЛУ ТБ, однако более половины детей лечатся по первому и третьему режимам химиотерапии – режимы лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза.

1.2 Принципы лечения туберкулеза у детей и подростков

Лечение детей больных туберкулезом должно быть комплексным и с 60-х годов XX века антибактериальная терапия является основным методом лечения [44].

Излечение больных туберкулезом зависит от двух взаимосвязанных факторов: подавления размножающейся популяции микобактерий с помощью противотуберкулезных и антимикробных препаратов и регрессии туберкулезных изменений в пораженных органах с развитием репаративных процессов.

Режим химиотерапии подразумевает выбор определенной комбинации препаратов, их дозировки, способа введения, длительности основного курса химиотерапии[1].

Химиотерапия проводится в 2 фазы: фаза интенсивной терапии и фаза продолжения лечения.

1Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации», приложение№2 «Инструкция по применению клинической классификации туберкулеза».

Фаза интенсивной терапии направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное сокращение популяции микобактерий туберкулеза и профилактику развития лекарственной устойчивости возбудителя.

Фаза продолжения терапии направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента.

Первый этап характеризуется проведением интенсивной химиотерапии с целью подавить размножение бактериальной популяции, добиться ее количественного уменьшения – фаза интенсивной терапии.

Второй этап направлен на предупреждение размножения оставшейся бактериальной популяции, в большинстве своем находящуюся внутриклеточно в виде персистирующих форм МБТ. Следует указать, что такое деление периодов химиотерапии использовалось отечественными фтизиатрами уже давно.

Режимы химиотерапии больных туберкулезом в РФ регламентированы приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951[2].

Лечение предусматривает 5 режимов химиотерапии (Таблица 1) с учетом лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам [23].

2.ПриказМинздраваРоссииот29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Таблица 1 – Режимы химиотерапии (ХТ) пациентов с туберкулезом

Режим	Фазы ХТ	
	интенсивная	продолжения
I	2-3 HR/Rb Z E[S]	4*H R/Rbt 4*HRE 5**HRE 12 H R/ Rb/Rbt 12 H R/ Rb E [Z] 6 H R/ RbE [Z]
II	3 R/ Rb E Z Lfx/Sfx/Mfx[Pto/Eto] [Km/Am/Cm] 6 R E Z Lfx****	6 R Z Lfx/Sfx/Mfx[E] [Pto/Eto] 9 R/ Rb Z E [Lfx/Sfx/Mfx] [Pto/Eto] 3-6 R E Z****
III	2-3 H R/ Rb Z E	4*H R/Rbt 5**HR Z/E 9 H R/Rb/Rbt E [Z]
IV	4-8 Lfx/Sfx/MfxBq*** LzdCs/TrdPto/Eto[Km/Am/Cm] [Z] [E] [PAS] [Tpp]	5-18 Lfx/Sfx/Mfx Cs/TrdPto/Eto PAS [E] [Z] [Lzd]
V	8 Bq*** LzdLfx/Sfx/Mfx Cs/Trd Km/Am/Cm Z [E] [Pto/Eto] [PAS] [Amx Imp/Mp] [Tpp***]	12-18 LzdMfx/Lfx Cs/Trd Z [PAS] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp/Mp]

Примечания: по жизненным показаниям препараты могут назначаться независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей ребенка/законного представителя.

Знак «/» означает «или», например, «Km/Am» означает «Km или Am».

Если препарат помещен в «[ ]», то это означает, что им можно заменить любой из указанных выше препаратов при невозможности их применения.

Цифра перед буквенными сокращениями указывает на количество месяцев продолжительности фазы лечения.

*При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.

**При туберкулезе органов дыхания для случаев после прерванного лечения, рецидива или категории прочие случаи повторного лечения (за исключением после неудачи).

***Bq и Tpp назначаются на 6 месяцев.

Продолжение таблицы 1

****При сохраненной чувствительности МБТ к пиразинамиду** и этамбутолу** при ограниченных процессах по решению ВК.

Обозначения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомицин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Sfx – спарфлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, Bq – бедаквилин, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин + клавулановая кислота, Imp – имипенем + циластатин, Mp – меропенем.

Дозы противотуберкулезных и антибактериальных препаратов должны соответствовать массе тела ребенка. Дозы противотуберкулезных препаратов указаны в таблице 2 [23].

Таблица 2 –Дозы лекарственных ПТП для детей и подростков

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)		Путь введения
	сут	макс, мг/сут	
Изониазид**	5–10–15 мг/кг	600мг	внутрь, в/в, в/м, внутрикавернозно, ингаляционно
Рифампицин**	10–15 мг/кг	600 мг	внутрь, в/в
Этамбутол**	15–25 мг/кг	1 000 мг	внутрь
Стрептомицин**	15–20 мг/кг	1 000 мг	в/в, в/м,
Канамицин**	15 мг/кг	750мг	в/в, в/м,
#Амикацин**	15–25 мг/кг	1 000 мг	в/в, в/м,
#Левофлоксацин**	10–20 мг/кг	750 мг	внутрь, в/в,
#Моксифлоксацин**	10–15мг/кг	400 мг	внутрь, в/в,
Протионамид**	10–20 мг/кг	500 мг	внутрь
Этионамид**	10–20 мг/кг	500 мг	внутрь
#Капреомицин**	15 – 20 мг/кг	1 000 мг	в/в, в/м,
Циклосерин**	10–20 мг/кг	750 мг	внутрь
Теризидон**	10–20 мг/кг	750 мг	внутрь
Аминосалициловая кислота **	150–200 мг	10 000 мг	внутрь, в/в

Продолжение таблицы 2

Препарат	Суточные дозы препаратов (при ежедневном приеме)		Путь введения
	сут	макс, мг/сут	
#Бедаквилин**	Старше 6 лет (15–30 кг) 200 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 100 мг 3 раза в неделю (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов) Старше 12 лет (более 30 кг) – 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю (с 3 недели перерыв между приемом препарата не менее 48 часов)		внутрь
#Линезолид**	10–12–15 мг/кг	600 мг	внутрь, в/в
#Амоксициллин + #Клавулановая кислота**	20–45 мг/кг (в пересчете на амоксициллин)	3 000 мг	внутрь
#Имипенем + Циластатин**	15мг/кг	2 000 мг	в/в
#Меропенем**	10–20 мг/кг	3 000 мг	в/в
Рифапентин	с 12 летнего возраста – 10 мг/кг	600' 2–3 раза/неделю	внутрь

Примечание: диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату и рекомендациями ВОЗ; препараты отмеченные «#» назначаются при наличии информированного согласия законного представителя пациента на их применение;

этамбутол** детям до 13 лет назначается по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии;

амикацин** детям до 14 лет назначается по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 15–25 мг/кг/сут или 3 раза в неделю;

Окончание таблицы 2

левофлоксацин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии. Доказана безопасность применения #левофлоксацина** у детей менее 15 лет в дозе 10–20 мг/кг/сут в течение 6 мес., а так же рекомендуется ВОЗ для лечения МЛУ туберкулеза у детей; # моксифлоксацин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии. Рекомендовано применение в дозе 10–15 мг/кг/сут для лечения МЛУ туберкулеза у детей; этионамид** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 15–20 мг/кг/сут; # бедаквилин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в течение 6 мес. в дозах, указанных в таблице 2; # линезолид** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии, детям менее 15 кг назначается в дозе 15 мг/кг/сут, детям более 15 кг 10–12 мг/ кг/сут; # меропенем**и #имипенем + циластатин** назначается детям по решению врачебной комиссии согласно режиму химиотерапии в дозе 20–40 мг/кг каждые 8 часов в сочетании с #амоксициллин+#клавулановая кислота**в дозе 80 мг/кг/сут разделенные на 3 приема; пиразинамид** – доза варьирует от 15 мг/кг/сут до 40 мг/кг/сут; # капреомицин** назначается детям по решению врачебной комиссии по жизненным показаниям согласно режиму химиотерапии при невозможности включения в схему других препаратов резервного ряда.

Одной из причин снижения эффективности лечения может являться развитие нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

По данным литературы, нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у детей в процессе лечения возникают в 30–40 % случаев [6, 10, 22, 30].

По данным Климова Н. Г. и соавт. (2018 г.) чаще всего нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты наблюдались у детей, получавших лечение по IV режиму химиотерапии (64,0 %), однако достаточно часто нежелательные проявления на препараты (36,8 %) регистрировали и в группе пациентов, получавших химиотерапию по III режиму. Средний срок развития

нежелательных побочных реакций от начала химиотерапии составил (37,6 ± 4,0) дня (от 7 до 220 дней), чаще развивались на первом месяце лечения (50,4 %), в большинстве случаев, как считают авторы, – на рифампицин и аминогликозиды. Средняя продолжительность приема рифампицина до появления признаков непереносимости составила (20,3 ± 6,0) дней (от 2 до 78 дней), аминогликозидов – (37,1 ± 18,0) дней (от 15 до 60 дней). Из противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного ряда наиболее часто нежелательные явления (НЯ) вызывали рифампицин – 25 % и пиразинамид – 21 %, значительно реже – изониазид (3 %). Из препаратов резервного ряда нежелательные реакции чаще отмечали на капреомицин (67 %) и фторхинолоны (57 %), реже – на протионамид (47 %) и канамицин (20 %). Среди нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты наиболее часто встречались гепатотоксические – 27,8 % (46 из 165 чел.), при этом почти в половине случаев (45,6 % – 21 из 46 чел.) они носили латентный характер и были выявлены только лабораторными методами при контрольном обследовании через месяц от начала приема ПТП. Диспепсические реакции отмечены в 19,4 % случаев (32 чел.), артропатии в 14,5 % (24 чел.). Остальные типы нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты наблюдали значительно реже [22].

Как следует из таблицы 1, в фазу интенсивной терапии для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (Iи III РХТ) назначают четыре противотуберкулезных препарата, длительность которой может быть от двух до четырех месяцев, что создает определенные трудности в лечении детей, особенно раннего возраста, поскольку необходимо принимать большое количество таблеток одномоментно. Кроме того, отсутствуют детские дозировки таблетированных форм препаратов.

В какой-то мере, проблему снижения количественной нагрузки лекарственных средств можно решить применением комбинированных противотуберкулезных препаратов, обеспечив тем самым большую приверженность к лечению.

1.3 Современные представления об использовании противотуберкулезных комбинированных препаратов с фиксированной дозой

1.3.1 Опыт применения комбинированных препаратов с фиксированной дозой в зарубежной практике

Комбинированные препараты – это препарат (лекарственное средство), содержащие фиксированную дозу двух и более действующих веществ [126, 129].

Первый комбинированный препарат, который включал в себя Сульфаметоксазол + Триметоприм, был одобрен с конца 50-х годов Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов [125].

В 1989 г. IUATLD (международный Союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких) отметил, что одним из способов уменьшения вероятности монотерапии, что может привести к резистентности препаратам первого ряда, могут быть комбинированные противотуберкулезные препараты в виде таблеток или капсул [133, 152]. С 1993г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с IUATLD разработали рекомендации по использованию режимов химиотерапии по применению комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПДФ) [74, 156].

В 1999 г. ВОЗ были опубликованы первые Руководящие принципы лечения туберкулеза с применением комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis), разработанные ВОЗ, ссылаясь на то, что:

- КПФД предотвращают монотерапию и уменьшит возникновение лекарственно-устойчивого туберкулеза;
- КПФД упрощают лечение, так как сводят к минимуму ошибки приема препаратов и увеличивают комплаентность со стороны пациентов и медицинского персонала [73, 97, 157].

Также в рекомендациях были представлены детские дозировки КПФД (Таблица 3) [141].

Таблица 3 – Детские дозировки препаратов (ВОЗ, 1997)

Препарат	Форма препарата	Дозировка
Рифампицин + Изониазид (детская дозировка)	таблетки**	R 60 мг + H 30 мг R 60 мг + H 60 мг*
Рифампицин + Изониазид + Пиразинамид	таблетки	R 60 мг + H 30 мг + Z 150 мг
Рифампицин + Изониазид + Пиразинамид + Этамбутол (взрослая дозировка)	таблетки	R 150 мг + H 75 мг + Z 400 мг + E 275 мг
Примечания: * Для трехкратного приема в неделю; ** Диспергируемая форма препарата предпочтительна.		

В 2002 г. ВОЗ опубликовал первые Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (Таблица 4) [131]. Изданный документ нацелен на то, чтобы способствовать использованию комбинированных препаратов с фиксированными дозами при лечении туберкулеза у детей с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого ряда, формированию режимов химиотерапии на основе 2-, 3- и 4-компонентных препаратов.

Таблица 4 – Комбинированные препараты с фиксированными дозами, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов (ВОЗ, 2002)

Наименование препарата	Форма выпуска	Дозировка при ежедневном приеме (мг)
Рифампицин + изониазид	таблетки таблетки или упаковка гранул*	150,0 + 75,0 300,0 + 150,0 60,0 + 30,0
Изониазид + этамбутол	таблетки	400,0 + 150,0
Рифампицин + изониазид + пиразинамид	таблетки таблетки или упаковка гранул*	150,0 + 75,0 + 400,0 60,0 + 30,0 + 150,0

Продолжение таблицы 4

Рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол	таблетки	150,0 + 75,0 + 400,0 + 275,0
Примечание – * применяются только у детей.		

Общеизвестно, что наиболее высокой активностью в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ) обладают изониазид и рифампицин, поэтому стратегия современной химиотерапии пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов с другими препаратами первого ряда [26].

Впервые изучение безопасности и эффективности комбинированных препаратов проводили на когорте взрослых, больных туберкулезом. В 2009г. было проведено открытое многоцентровое клиническое исследование по эффективности и переносимости 4-х компонентного противотуберкулезного препарата [153]. Так, в 26 клинических центрах в Египте, Индии, Пакистане, Филиппинах и Таиланде были отобраны пациенты женского и мужского пола, в возрасте старше 15 лет, с подтвержденным туберкулезом легких (2-х кратным положительным результатом мокроты на КУМ). В клиническое исследование было включено 1 159 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы (1 : 1): пациенты первой группы в интенсивную фазу принимали 4-х компонентный препарат HRZE 75/150/400/275 (Rimstar производства Sandoz GmbH, Kundl, Austria) и в фазу продолжения HR 75/150 (Rimactazid производства Sandoz); пациенты второй группы принимали в интенсивную фазу и в фазу продолжения монопрепараты в этих же комбинациях. По окончанию курса химиотерапии пациенты наблюдались через 9 и 12 месяцев с момента включения в клиническое исследование. Через 9–12 месяцев исследования эффективность лечения по прекращению бактериовыделения в первой группе составила 88,47 %; во второй группе 89,03 %. Существенных различий по возникновению нежелательных явлений в группах не отмечалось [80].

Mohammad H. Al-Shaer и соав. (2017 г.) в своей работе также не обнаружили существенной разницы в эффективности и безопасности четырехкомпонентного

КПФД Rifafour (HRZE 75/150/400/275) в сравнении с монопрепаратами при лечении туберкулеза у пациентов больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом. Кроме того, авторы предположили, что КПФД может быть более эффективным у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом [159].

В 2010 г. экспертами Департамента «Остановить туберкулез» ВОЗ было подготовлено четвёртое издание Рекомендаций «Лечение туберкулёза: рекомендации» в полном соответствии с новой процедурой ВОЗ по подготовке руководств на основе доказательной базы [29]. В Рекомендациях указано на некоторые преимущества применения КПДФ:

1) приверженность к лечению за счет уменьшения количества таблеток;
2) точность дозирования в соответствии с весом;
3) предупреждение лекарственной устойчивости МБТ.

Позже (2016 г.) мета-анализ, обзор статей, включающий 14 клинических исследований, проведенных в период с 1987 по 2015 год, с убедительностью доказал эффективность и безопасность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов [98]. Восемь клинических исследований были проведены в Азии [81, 96, 118, 139, 150, 161, 162], два в Европе [83, 146], одно в Африке [78] и одно в США [160]. В двух испытаниях участвовали несколько стран, в исследования были включены и пациенты больные туберкулезом сочетанным с ВИЧ инфекцией. Однако во всех вышеуказанных исследованиях были включены пациенты в возрасте старше 15 лет с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания [80, 90].

В пяти испытаниях в интенсивную фазу лечения использовались четырехкомпонентные КПФД [80, 90, 118, 146, 161], в восьми испытаниях использовались трехкомпонентные КПФД [78, 81, 96, 139, 149, 150, 160, 161], и в одном испытании использовался двухкомпонентный КПФД, состоящий из изониазида 150 мг и рифампицина 300 мг, в дополнении 2 монопрепаратов (этамбутол и пиразинамид) [83].

Зарубежные публикации по применению КПФД в клинической практике для лечения больных туберкулезом отмечают большую приверженность лечению больных за счет уменьшения количества применяемых таблеток, упрощенного контроля со стороны врачей [69, 80, 82, 90, 153, 91, 116, 124, 152]. Трудности коррекции дозировок КПФД также существуют [116, 138].

Наиболее частыми побочными реакциями при лечении КПДФ авторы отмечали со стороны ЖКТ [78, 80, 90, 150, 161, 162], менее частыми боли в суставах [78, 161], вестибулярные нарушения [150] и только в одном исследовании не было зарегистрировано ни одного нежелательного проявления [83]. Частота побочных явлений не превышала таковую при лечении монопрепаратами. Некоторые авторы отмечали, что при лечении КПДФ по сравнению с монопрепаратми отмечаются несколько выше нежелательные явления со стороны органов кроветворения, ЖКТ и токсико-аллергические реакции [75, 123, 155]. Не рекомендуется применять КПДФ при непереносимости какого-либо препарата, входящего в комбинированную форму [90, 116].

Таким образом, многочисленные исследования показали, что эффективность и безопасность применения КПДФ не уступает раздельному приему этих же противотуберкулезных препаратов [72, 78, 81, 90, 92, 96, 112, 116, 144, 159].

Нужно отметить, исследования по применению комбинированных препаратов в лечении туберкулеза у детей так широко, как у взрослых, не проводились.

По данным M. Nansumba и соав. (2018 г.) у детей и подростков применение КПДФ эффективно и безопасно. Авторы приводят данные по 144 пациентам в возрасте от 1 месяца до 14 лет, больных легочным туберкулезом. Подавляющее большинство детей (73,6 %) составляли дети в возрасте до 5 лет. Доля детей с туберкулезом + ВИЧ инфекция составила 33,3 % (48 пациентов). У большинства пациентов отмечались клинические симптомы туберкулеза: субфебрильная температура (46,4 %), ночная потливость (50,7 %), общая усталость (49,3 %). Подтверждение туберкулеза микробиологическим методом было зафиксировано только у 18 (12,5 %) пациентов из 144 пациентов. В интенсивную фазу лечения и в

фазу продолжения пациенты принимали КПФД (таблица 5), лечение проходило в амбулаторных условиях. Безопасность КПДФ оценивали по токсичности их воздействия на печень, осуществляя мониторинг ферментов – аланинамтрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ). Показатели АЛТ контролировали на исходном уровне, на 2, 4 и 9 неделе лечения. У одного пациента (0,7 %) на 8 неделе отмечалось повышение АЛТ в пять раз и на фоне симптоматической терапии показатели нормализовались без отмены ПТП, периферическая нейропатия наблюдалась также у одного пациента (0,7 %). К сожалению, 18 (13,2 %) пациентов умерло, из них большую часть составили дети в возрасте до 2-х лет – 13 (68,4 %), 75,5 % имели высокий дефицит массы тела и ВИЧ-инфекцию 85,1 % [158].

Таблица 5 – Количество КПФД, используемых при лечении детей

КПФД	Вес, кг		
	4–7 кг	8–14 кг	14–20 кг
Интенсивная фаза лечения 2 HRZ + E			
H 30 mg + R 60 mg + Z 150mg +	1	2	3
H 60 mg + R 60 mg ±	1	1	2
E 100 mg	1	2	3
Фаза продолжения 4 HR			
H 30 mg + R 60 mg	1	2	3
H 60 mg + R 60 mg	1	1	2

Стоит отметить, что производство и обеспечение противотуберкулезных препаратов в основном сосредоточено на взрослое население. Принципы, которые следует соблюдать при разработке новых противотуберкулезных препаратов для детей должны быть основаны на правильной дозировке препаратов [141].

Фармакокинетические исследования противотуберкулезных препаратов у детей за последнее десятилетие показали, что дети младшего возраста имеют более низкий уровень максимальной концентрации противотуберкулезных препаратов первого ряда, за исключением этамбутола, чем у детей старшего возраста или

взрослых пациентов [108, 119, 120, 143]. Многие авторы отмечают, что биодоступность рифампицина в КПФД у детей по сравнению со взрослыми относительно низкая и до достижения желаемой концентрации рифампицина необходимо увеличение дозы до 15 мг/кг. [121, 134, 145]. К сожалению, фармакокинетика этамбутола и его безопасность у детей до конца не изучена [127, 134].

Исследования по биодоступности рифампицина и изониазида у детей младшего возраста привели к коррекции КПФД RHZ: 75 : 50 : 150 мг с необходимостью увеличения рекомендуемого диапазона для изониазида до 7–15 мг/кг (вместо 5–10 мг/кг) [108, 120].

При увеличении дозы препаратов встает закономерный вопрос о его безопасности, гепатотоксичность у детей и подростков остается основным нежелательным явлением, связанным с приемом противотуберкулезных препаратов, в том числе первого ряда [99, 122]. Однако, Donald P. R. (2011 г.) отмечает, что увеличение рекомендуемых дозировок КПФД не будет ассоциироваться с повышенным риском гепатотоксичности [87].

В декабре 2015 г. ВОЗ и Глобальный альянс по разработке противотуберкулезных лекарственных препаратов (TB Alliance) при поддержке UNITAID обеспечили доступность удобных в применении КПФД для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза у детей с массой тела менее 25 кг:

- для интенсивной фазы лечения: 3КПФД – комбинация трех препаратов с фиксированными дозами (рифампицин 75 мг + изониазид 50 мг + пиразинамид 150 мг);
- для поддерживающей фазы лечения: 2КПФД – комбинация двух препаратов с фиксированными дозами (рифампицин 75 мг + изониазид 50 мг).

С целью обеспечения надлежащих терапевтических уровней разработка КПФД для детей проводилась в соответствии с пересмотренными дозировками, опубликованными во втором издании Руководства ВОЗ в 2014 г. по лечению туберкулеза у детей для национальных программ по борьбе с туберкулезом (Таблица 6) [109].

Таблица 6 – Дозировки основных противотуберкулезных препаратов (ВОЗ, 2014)

Наименование препарата (обозначение)	Рекомендуемая доза (диапазон) мг/кг веса больного
Рифампицин (R)	15 (диапазон 10–20)
Изониазид (H)	10 (диапазон 7–15)
Пиразинамид (Z)	35 (диапазон 30–40)
Этамбутол (E)	20 (диапазон 15–25)
Примечание – взрослые дозировки можно использовать в случае, когда масса тела ребенка приближается к 25 кг.	

Всемирная организация здравоохранения и UNICEF рекомендуют использовать для лечения детей весом менее 25 кг диспергируемые противотуберкулезные КПФД, удобные для применения, особенно в раннем возрасте (http://www.who.int/tb/areas-of-work/children).

Впервые с 2016 г. проводятся исследования SHINE (Shorter treatment for minimal tuberculosis in children) по лечению короткими курсами детей с малыми формами туберкулеза (результаты ожидаются в 2021 году). SHINE – это первое многоцентровое педиатрическое рандомизированное контролируемое исследование, проводимое в параллельных группах, целью которого является сравнение стандартного 6-месячного и 4-месячного режима химиотерапии с использованием пересмотренных ВОЗ дозировок противотуберкулезных препаратов у детей и подростков (Таблицы 7 и 8). В данном клиническом исследовании будут оценены концентрации комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированной дозой и степень взаимодействия между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами (Efavirenz, Lopinavir, Ritonavir, Nevirapine, Abacavirand Zidovudine) у ВИЧ-позитивных детей и подростков.

Основными критериями на момент окончания лечения будут эффективность и безопасность новых педиатрических дозировок, выживаемость через 72 недели

после рандомизации, частых и нежелательных явлений 3 или 4 степени [77].

Таблица 7 – Использование КПФД при лечении детей весом не более 25 кг

Вес	Интенсивная фаза		Фаза продолжения
	H 50 + R 75 + Z 150	E 100	H 50 + R 75
3,0–3,9 кг	1/4 таб.	1/4 таб.	1/4 таб.
4,0–7,9 кг	1	1	1
8,0–11,9 кг	2	2	2
12,0–15,9 кг	3	3	3
16,0–24,9 кг	4	4	4
≥ 25,0 кг	Взрослые дозировки	Взрослые дозировки	Взрослые дозировки

Таблица 8 – Использование КПФД при лечении детей весом более 25 кг

Вес	Интенсивная фаза	Фаза продолжения
	H 75 + R 150 +Z 400+ E 275	H 75 + R 150
25,0–36,9 кг	2	2
40,0–54,9 кг	3	3
55,0–70,0 кг	4	4

В марте 2017 г. в штаб-квартире ВОЗ состоялось двадцать первое совещание Комитета экспертов, на котором было рассмотрено 92 заявки и добавлено в примерный перечень 55 лекарственных средств (30 – в основной перечень и 25 – в перечень для детей) [110]. В июне 2017 г. в Перечень внесли несколько новых лекарственных средств, в том числе для лечения туберкулеза у детей:

- деламанид и клофазимин (для лечения детей и подростков с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ);
- удобные для приема детьми комбинированные лекарственные формы с фиксированными дозами изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида (ttp://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/ru/).

1.3.2 Опыт применения комбинированных препаратов с фиксированной дозой в Российской Федерации

Комбинированные препараты в Российской Федерации широко используются в кардиологии [5, 11, 12, 58], в нефрологии [16, 54], в эндокринологии [19, 59], при лечении пациентов с ВИЧ инфекцией в основном используются комбинированные препараты [9, 24].

С 1988 по 2000 гг. проведено достаточное количество исследований: доклинические, клинические, включая фармакокинетику, комбинированных противотуберкулезных препаратов отечественного производства [8, 31, 35, 51, 52, 53].

Исследования были посвящены применению КПФД у впервые выявленных больных туберкулезом [21, 31, 66]; с рецидивами заболевания, как с бактериовыделением, так и без бактериовыделения [67]. Все авторы отмечали, что КПФД не уступают по своей клинической эффективности в сравнении с раздельным применением препаратов, входящих в схему ХТ. При этом, комбинированные препараты обеспечивают более надежный контроль приема лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулезных препаратов, удобны при использовании в стационаре, и особенно в амбулаторных условиях. Риск возникновения нежелательных явлений на прием комбинированных препаратов ниже, их характер идентичен побочным эффектам на прием отдельных противотуберкулезных препаратов [21, 31, 36].

Авторы многих работ отмечают эффективное использование КПФД при лечении больных туберкулезом в интенсивную фазу химиотерапии, в том числе за счет снижения медикаментозной нагрузки и нежелательных явлений на препараты, приверженности лечению пациентов и контролируемому приему препаратов со стороны медицинского персонала [21, 29, 57, 67].

В отдельных публикациях доказана сопоставимость фармакокинетических показателей и соответствие доз комбинированных препаратов с противотуберкулезными препаратами, назначаемыми раздельно [34, 57].

Кроме того, применение комбинированных противотуберкулезных препаратов практически исключает возможность формирования устойчивости микобактерий туберкулеза и развитию трудноизлечимого лекарственно

устойчивого туберкулеза [14, 31].

В РФ Применение комбинированных противотуберкулезных препаратов регламентировано приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», где в разделе VIII «Общие положения химиотерапии туберкулеза» п. 6 обозначено: «…в лечении больных туберкулезом могут использоваться комбинированные противотуберкулезные препараты…» [48].

Ассортимент комбинированных противотуберкулезных препаратов (Таблица 9), разрешенных к применению на территории Российской Федерации достаточно велик [26].

Комбинированные противотуберкулезные препараты представлены в основном таблетированными формами (92 %), оставшиеся 8 % составляют препараты для инъекционного введения. Большинство препаратов являются отечественными (54,2 % общего числа зарегистрированных комбинированных препаратов с учетом форм выпуска и дозировок). Производятся зарубежными фирмами 45,8 % препаратов (Индии – 33,3 % и Германии – 12,5 %).

Таблица 9 – Комбинированные противотуберкулезные препараты для лечения туберкулеза у детей и подростков

Наименование препарата + МНН	Форма выпуска	Дозировка (мг)
Изониазид + пиразинамид	таблетки	150,0 + 500,0
Изониазид + пиразинамид + пиридоксина гидрохлорид	таблетки	150,0 + 500,0 + 15,0
Изониазид + этамбутол	таблетки	150,0 + 400,0
Изониазид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	таблетки	150,0 + 400,0 + 15,0

Продолжение таблицы 9

Изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид	таблетки	60,0 + 120,0 + 300,0 + 400,0 + 20,0

При назначении комбинированных препаратов необходимо добиваться соблюдения терапевтических дозировок, корректируя дозу включенных в состав КПФД противотуберкулезных препаратов в зависимости от веса пациента. Дозы препаратов должны соответствовать средним терапевтическим (Таблица 10).

Таблица 10 – Дозировки основных противотуберкулезных препаратов*

Наименование препарата	Дозировка (мг/кг массы тела)	Допустимая доза (мг/сутки)
Изониазид	10 (диапазон 7–15)	не более 600,0
Рифампицин	10 (диапазон 15–20)	не более 600,0
Пиразинамид	30 (диапазон 30–40)	не более 2 000,0
Этамбутол	20 (диапазон 20–25)	не более 2 000,0
Стрептомицин	15 (диапазон 15-20)	не более 1 000,0
Примечание – *Клинические рекомендации «Туберкулез у детей».		

К сожалению, практически все клинические исследования по эффективности и безопасности применения КПФД касаются взрослых больных.

Во фтизиопедиатрической практике применение КПФД неоправданно ограничено, практически не проводились исследования по их фармакокинетике у детей. При этом все возможности назначения комбинированных препаратов в лечении туберкулеза у детей имеются [26].

Основные препараты для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза входят в состав трехкомпонентного КПФД – Изониазид 30,0 мг /150,0 мг Пиразинамид 150,0 мг /375,0 мг Рифампицин 60,0 мг /150,0 мг. На сегодняшний день имеются две формы выпуска: изониазид 30 мг + пиразинамид 150 мг + рифампицин 60 мг; изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг. Препарат можно назначать в виде раствора – таблетки легко диспергируют в воде,

один раз в сутки натощак утром. КПФД активен в отношении Mycobacterium tuberculosis на разных стадиях ее метаболической активности [20].

По отдельным исследованиям использование трехкомпонентного КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в схеме химиотерапии достаточно эффективно: к окончанию интенсивной фазы лечения купировались симптомы интоксикации у большинства детей (79,4 %), условно отмечено снижение активности туберкулезной инфекции – по результатам пробы с АТР (в 64,7 % случаев); к 6 мес. лечения отмечена выраженная положительная рентгенологическая (МСКТ) динамика процесса – 85,3 % случаев [40].

В другом исследовании проведено наблюдение за двумя группами детей: основной (60 пациентов принимали КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) + этамбутол) и контрольной (43 пациента принимали комбинацию монопрепаратов рифампицин + пиразинамид + изониазид + этамбутол) [27]. Исследование показало, клинико-рентгенологическая динамика процесса отмечена в те же сроки, что и при лечении монопрепаратами. Частота побочных реакций на препараты в основной и контрольной группах различалась: гепатотоксические – 0 и 9,3 %, гастроэнтерологические – 1,6 % и 4,7 %, аллергические: 0 и 11,6 %, токсикоаллергические – 0 и 2,3 % соответственно.

Таким образом, немногочисленные исследования по применению КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) у детей показали их эффективность, сопоставимую с применением монопрепаратов первого ряда, при этом частота побочных реакций в первом случае была гораздо ниже.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и материалы исследования

Настоящее исследование проводилось в 2018–2020 гг. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (НМИЦ ФПИ).

На проведение данного исследования получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 03-19 от 13.02.2019). Перед включением в исследование пациенты с 14 лет и их родители (законные представители) подписывали форму информированного согласия, где указывали цель, задачи и план клинического исследования.

В стационар дети и подростки, больные туберкулезом, поступали для оказания специализированной медицинской помощи из противотуберкулезных медицинских организаций различных субъектов Российской Федерации. Диагноз туберкулеза подтверждался на Центральной врачебной комиссии по туберкулезу НМИЦ ФПИ.

В исследование было включено 146 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с установленной или предполагаемой чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным препаратам первого ряда. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение по первому (I) или третьему (III) режимам химиотерапии.

Пациенты основной группы получали противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг): фармакотерапевтическая группа: противотуберкулёзное средство комбинированное; регистрационный номер: ЛП-001810 от 27.08.2012 (действующий), лекарственная форма – таблетируемый диспергируемый препарат.

В основную группу исследования вошли 73 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, которые получали КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) однократно утром натощак за 30 минут до еды, растворяя в 50–100 мл воды. Для формирования полного режима химиотерапии четвертым препаратом назначали этамбутол. В редких случаях при противопоказаниях к применению этамбутола, назначали инъекционный препарат амикацин. Пациентов включали в основную группу в соответствии с критериями включения и невключения.

Группу сравнения (контрольную группу) составили 73 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, в соответствии с I или III режимом химиотерапии назначали противотуберкулезные монопрепараты первого ряда изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, в отдельных случаях при противопоказаниях к этамбутолу назначали инъекционный препарат амикацин.

Графическое изображение дизайна исследования представлено на рисунке 3.

Дизайн исследования:

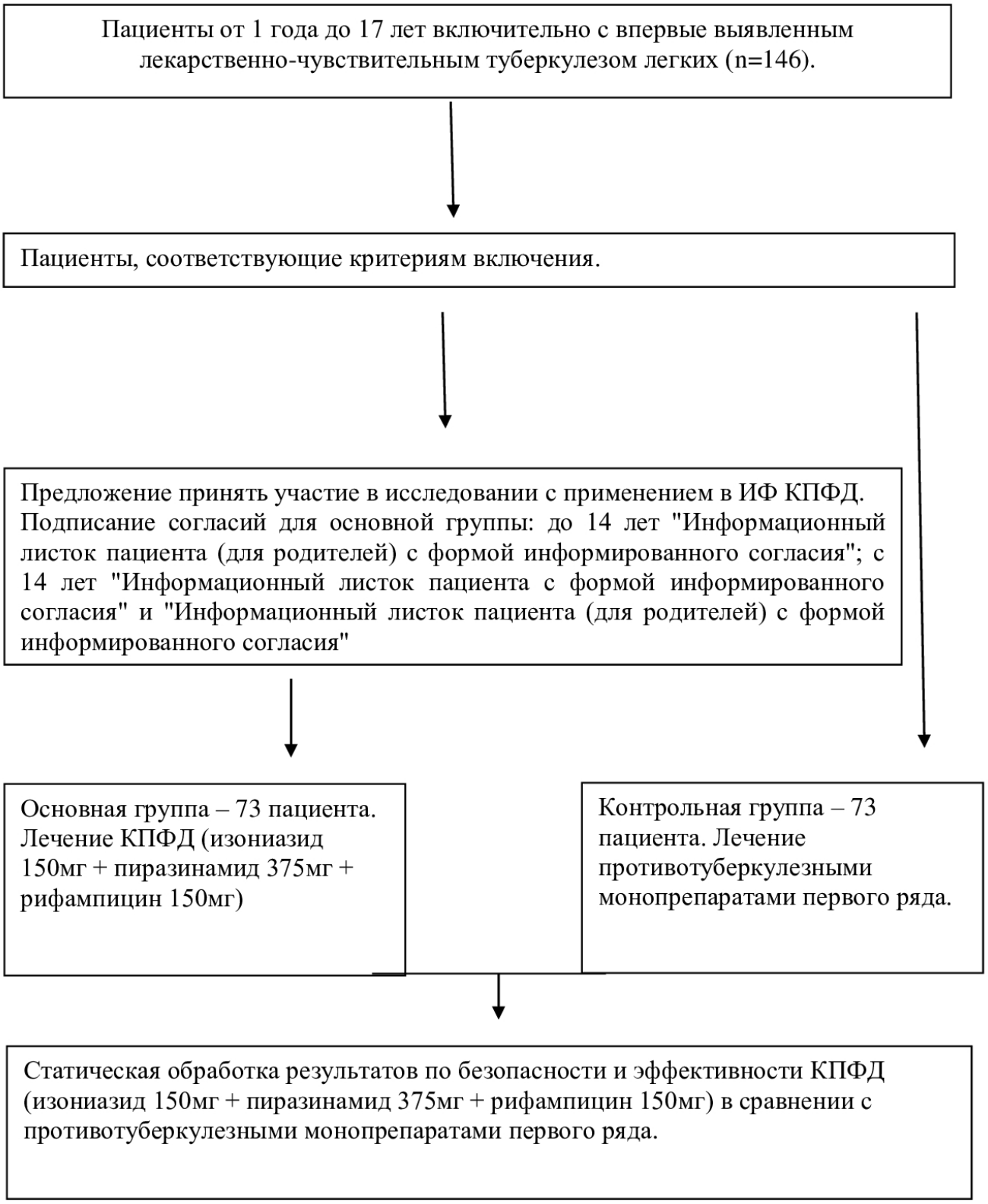


Рисунок 3 – Графическое изображение дизайна исследования

Условно определили критерии включения пациентов в основную группу:

1) наличие подписанного для детей до 14 лет «Информационный листок пациента (для родителей) с формой информированного согласия»; дополнительно для пациентов старше 14 лет «Информационный листок пациента с формой информированного согласия»;

2) пациенты в возрасте от 3 до 17 лет включительно;

3) впервые выявленные пациенты с установленным диагнозом «туберкулёза органов дыхания»;

4) пациенты с бактериовыделением с установленной чувствительностью МБТ к противотуберкулезным препаратам первого ряда или без бактериовыделения без риска МЛУ МБТ.

Критерии исключения пациентов из основной группы:

1) отказ родителей и пациента от дальнейшего участия в исследовании;

2) подтвержденная в процессе лечения множественная лекарственная устойчивость МБТ;

3) неустранимые побочные реакции на прием комбинированного препарата (тяжелая аллергическая реакция, повышение печеночных трансаминаз более чем в 3 раза).

2.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Анализ больных туберкулезом детей и подростков по возрасту и полу представлен в таблице 11 (возрастные периоды указаны в соответствии с условно принятыми нормами деления по возрастам в педиатрической практике: дети раннего возраста – 0–2 года, дети дошкольного возраста – 3–6 лет, дети младшего школьного возраста – 7–11 лет, дети старшего школьного возраста – 12–17 лет) [45].

Таблица 11 – Распределение детей и подростков по полу и возрасту

Возраст	Группы исследования								Критерий χ^2 с поправкой Йейтса*/Точный критерий Фишера** при $p < 0,05$
	основная группа n = 73				контрольная группа n = 73				
	пол Ж n %		пол М n %		пол Ж n %		пол М n %		
0–2 года	3	4,11	1	1,37	5	6,85	0	0	p=0,746**
3–6 лет	13	17,81	8	10,96	12	16,44	9	12,33	χ^2=0,033, p=0,855*
7–11лет	11	15,07	8	10,96	11	15,07	10	13,7	χ^2=0,034, p=0,853*
12–17лет	17	23,27	12	16,44	14	19,18	12	16,44	χ^2=0,117, p=0,733*
Итого	44	60,27	29	39,73	42	57,53	31	42,47	-

Как следует из таблицы 11 мальчики и девочки были представлены примерно в равных долях: 59 % и 41 % соответственно. Доля детей дошкольного возраста составила 34,93 % (51 пациент из 146, 95 % ДИ 27,67–42,96). Доля детей в возрасте 7–11 лет составила 27,39 % (40 пациентов, 95 % ДИ 20,81–35,14); несколько большей была доля детей в возрасте от 12 до 17 лет (дети старшего возраста и подростки) – 37,67 % (55 пациентов, 95 % ДИ 30,22– 45,75).

Таким образом, в группах исследования преобладали дети школьного возраста (7 лет и старше): их доля составила 65,75 % в основной группе и 64,38 %– в контрольной группе (p=0,863).

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, так как достоверных различий детей по полу и возрасту в основной и контрольной группах не отличали.

Основным методом выявления туберкулеза у детей, вошедших в исследование, служила иммунодиагностика (проба Манту с 2ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным-АТР) – как метод скрининга на туберкулез – положительный результат проб зарегистрирован в 68,49 %случаев (100 пациентов из 146, 95 % ДИ 60,56–75,47), что послужило поводом для проведения рентгенологического метода дообследования.

При обследовании по контакту с больным туберкулезом выявлено 18,49 %

детей (27 человек, 95 % ДИ 13,03–25,57).

По обращаемости за медицинской помощью, с респираторными жалобами и симптомами интоксикации, выявлено 4 пациента: по двое (2,74 %, 95 % ДИ 1,07–6,83) из обеих групп). При профилактическом флюорографическом обследовании было выявлено 5 подростков (3,42 %, 95 % ДИ 1,47–7,76).

На момент поступления были отмечены симптомы интоксикации у 28 (38,36 %; 95 % ДИ 28,05–49,83) пациентов основной и 30 (41 %; 95 % ДИ 30,54–52,55) пациентов контрольной группы (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,46-1,73; p=0,736).

Наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) было подтверждено у 3-х (4 %; 95 % ДИ 1,41–11,4) пациентов основной группы и у 2-х (3 %; 95 % ДИ 0,8–9,4) контрольной группы методом культуральных исследований на жидких средах с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT 960, с сохраненной лекарственной чувствительностью ко всем противотуберкулезным препаратам (ОШ 0,657; 95% ДИ 0,11-4,05; p=0,928).

Клинические формы туберкулеза у пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 12.

Всем пациентам для установления диагноза перед назначением лечения проводили КТ-исследования органов грудной клетки. В обеих группах преобладали пациенты с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ): в основной группе 32 пациента из 73 (43,83 %; 95 % ДИ 33,05-55,25), в контрольной группе 45 пациентов из 73 (61,64 %; 95 % ДИ 50,17-71,95).

Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в основной группе был диагностирован у 12 пациентов (16,44 %; 95 % ДИ 9,66–26,57) и во 2 группе – у 10 пациентов (13,7 %; 95 % ДИ 7,62–23,41).

Очаговый туберкулёз легких в основной группе выявлен у 17 (23,29 %; 95 % ДИ 15,1–34,2) и во 2 группе – у 10 пациентов (13,69 %; 95 % ДИ 7,62–23,41). Инфильтративный туберкулез преобладал в основной группе, был диагностирован у 11 человек (15,07 %; 95 % ДИ 8,63–25), в контрольной – у 7 пациентов (9,58 %; 95 % ДИ 4,72–18,5). У одного пациента, вошедшего в основную группу исследования был диагностирован диссеминированный туберкулез легких (1,37 %;

95 % ДИ 0,2–7,36). В контрольной группе у одного пациента впервые выявлена туберкулема легких (1,37 %; 95 % ДИ 0,2–7,36).

Первичные формы туберкулеза (ПТК, туберкулез ВГЛУ) встречались преимущественно у детей в возрасте до 11 лет: 46,5 % случаев в основной группе и 54,79 % случаев – в контрольной группе (ОШ 1,35; 95 % ДИ 0,6–3,02; p=0,47).

Таким образом, группы были в целом сопоставимы по клиническим формам туберкулеза. В обеих группах исследования преобладали пациенты с первичными формами туберкулеза – 60,27 % и 75,34 % соответственно в основной и контрольной группах (ОШ 2,014; 95 % ДИ 0,991–4,093; p=0,362). Однако нужно отметить, что контингент детей в основной группе исследования был несколько тяжелее по процессам в сравнении с контрольной группой: первичный туберкулезный комплекс диагностирован у 16,4 % детей (у 12 из 73) основной группы и 13,6 % (у 10 из 73) – контрольной группы (ОШ 0,807; 95% ДИ 0,325-2,005; p=0,464); вторичные формы туберкулеза чаще встречались у детей основной группы (38,36 % против 23,29 % контрольной группы; ОШ 0,488; 95% ДИ 0,238-1; p=0,367), инфильтративный туберкулез легких диагностирован у 15,0 % пациентов (у 11 из 73) основной группы против 9,5 % пациентов (у 7 из 73) контрольной группы (ОШ 0,598; 95% ДИ 0,218-1,64; p=0,515).

Таблица 12 – Структура клинических форм туберкулёза по возрастам у детей в исследуемых группах

Группы	Возрастная группа	Клинические формы туберкулеза												Всего детей	
		первичный туберкулезный комплекс		туберкулез внутригрудных лимфатических узлов		диссемини-рованный туберкулез		очаговый туберкулез		инфильтративный туберкулез		туберкулема			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа	0–2 года	—	—	4	5,48 %	—	—	—	—	—	—	—	—	4	9,58 %
	3–6 лет	7	9,59 %	13	17,81 %	1	1,37 %	—	—	—	—	—	—	21	28,77 %
	7–11 лет	4	5,48 %	9	12,33 %	—	—	6	8,22 %	—	—	—	—	19	23,29 %
	12–17 лет	1	1,37 %	6	8,22 %	—	—	11	15,07 %	11	15,07 %	—	—	29	38,36 %
	итого	12	16,44 %	32	43,83 %	1	1,37 %	17	23,29 %	11	15,07 %	—	—	73	100 %
Контрольная группа	0–2 года	—	—	5	6,85 %	—	—	—	—	—	—	—	—	5	6,85 %
	3–6 лет	5	6,85 %	16	21,92 %	—	—	—	—	—	—	—	—	21	28,77 %
	7–11 лет	5	6,85 %	14	19,18 %	—	—	—	—	1	1,37 %	1	1,37 %	21	28,77 %
	12–17 лет	—	—	10	13,69 %	—	—	10	13,7 %	6	8,22 %	-	-	26	35,62 %
	итого	10	13,7 %	45	61,64 %	—	—	10	13,7 %	7	9,59 %	1	1,37 %	73	100 %
χ^2 с коррекцией Йейтса*/ Фишера**, при $p < 0,05$		χ^2=0,054, p=0,818*		χ^2=3,957, p=0,05*		p=0,5**		χ^2=1,636, p=0,201*		χ^2=0,570, p=0,451*		p=0,5**		-	

Фазы туберкулезного процесса (по данным КТ) на момент включения детей в исследование представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Фаза туберкулезного процесса у детей и подростков

Группы пациентов	Фаза процесса								Всего	
	инфильтрации		распада		уплотнения		кальцинации			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	58	79,45	3	4,11	10	13,69	2	2,74	73	100
Контрольная	58	79,45	1	1,37	11	15,07	3	4,11	73	100
Итого	116	79,45	4	2,74	21	14,38	5	6,83	146	100
Критерий χ^2 с поправкой Йейтса*/Точный критерий Фишера** при $p < 0,05$	χ^2=0,042, p=0,838*		p=0,369**		χ^2=0,056, p=0,814*		p=0,683**		—	

Как следует из таблицы 13, фаза инфильтрации процесса (учитывая фазу распада) была определена у 82,19 % пациентов (95 % ДИ 75,18–87,55). В исследование были включены пациенты с туберкулезным процессом, выявленным уже на фазе обратного развития – уплотнения и начинающейся кальцинации – их доля составила 17,8 % (16,4 % и 19,17 % в основной и контрольной группах соответственно; ОШ 1,21; 95% ДИ 0,516-2,822; p=0,434). Это были пациенты с гиперчувствительностью по пробе с АТР, с рентгенологическими признаками инфильтративных изменений вокруг плотных включений во внутригрудных лимфатических узлах и незаконченной кальцинацией. При этом учитывали возраст пациента при определении возможной активности туберкулезного процесса. В 12,32 % случаев рентгенологически определялись очаги отсева в легочную ткань: у 11 (15,0 %; 95 % ДИ 8,63–25) человек основной группы и у 7 (9,58 %; 95 % ДИ 4,72–18,5) – контрольной.

Из сопутствующих заболеваний в обеих группах чаще отмечались: миопия

слабой степени у 13 (8,9 %; 95 % ДИ 5,27–14,63) пациентов, аллергический ринит у 11 (7,5 %; 95 % ДИ 4,26–12,98) и гиперметропический астигматизм у 8 (5,5 %; 95 % ДИ 2,8–10,44) пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания	I группа n = 73	II группа n = 73	Всего n = 146
Аденоиды I-II ст.	2 (2,7 %)	—	2 (1,4 %)
Аллергический ринит	8 (11 %)	3 (4,1 %)	11 (7,5 %)
Атопический дерматит	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	3 (2 %)
Болезнь Осгуда – Шлаттера	1 (1,4 %)	—	1 (0,7 %)
Бронхиальная астма	—	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Бронхоэктатическая болезнь	1 (1,4 %)	—	1 (0,7 %)
Вич инфекция	—	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Сердечно-сосудистая патология	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Гиперметропический астигматизм	4 (5,5 %)	4 (5,5 %)	8 (5,5 %)
Инфекция мочевыводящих путей	2 (2,7 %)	1 (1,4 %)	3 (2 %)
Кератоконьюктивит	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	2 (1,4 %)
Миопия 1 ст.	4 (5,5 %)	9 (12,3 %)	13 (8,9 %)
Миопия 2-3ст.	2 (2,7 %)	3 (4,1 %)	5 (3,4 %)
Ночной энурез	—	2 (2,7 %)	2 (1,4 %)
Ожирение	—	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Сахарный диабет 1 типа	1 (1,4 %)	—	1 (0,7 %)
Сенсорная тугоухость	—	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Хронический гастрит	—	1 (1,4 %)	1 (0,7 %)
Хронический компенсированный тонзиллит	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)	4 (2,7 %)
Ювенильный ревматоидный артрит	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	2 (1,4 %)

Таким образом, группы исследования – основная и контрольная были сопоставимы как по возрасту и полу пациентов, так и по клиническим формам туберкулеза и фазам специфического процесса.

2.3 Методы исследования

При поступлении в стационар всем детям и подросткам в обеих группах проводили сбор анамнестических данных, анализ медицинской документации (данные о иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, результаты иммунодиагностики, наличие эпидемических факторов риска заболевания, данные о лабораторных и рентгенологических методах обследования ранее).

Далее проводили стандартные методы исследования такие как:

- ежемесячный лабораторный контроль, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; по показаниям исследования проводили чаще;
- бактериологические исследования – обязательное 3-х кратное исследование мокроты или мазка из ротоглотки, мочи методом люминесцентной микроскопии, ПЦР по тест системе «Амплитуб-РВ» амплификатор CFX96, посевом на жидкие питательные среды по технологии MGITBACTEC-960 и плотные питательные среды Левенштейн – Йенсена, Ф-2;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ЭКГ;
- лучевые методы исследования: КТ органов грудной клетки (мультисрезовый компьютерный томограф Scenaria Hitachi 64) или томосинтез легких (аппарат рентгено-диагностический Sonial Vision Safire 17 Shimadzu);
- фибробронхоскопическое исследование (по показаниям) с одновременным забором промывных вод бронхов для микробиологического исследования на МБТ всеми методами;
- консультация отоларинголога и офтальмолога, остальные специалисты по показаниям (уролог, гинеколог, эндокринолог);
- иммунодиагностические пробы на туберкулез выполняли по показаниям (при их отсутствии у пациента на момент поступления) при помощи кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (АТР), а также лабораторных тестов IGRA (тесты на высвобождение

интерферон-гамма).

При ежедневной курации пациентов особое внимание уделяли жалобам, переносимости противотуберкулёзных препаратов и КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). При появлении жалоб в виде тошноты, рвоты, аллергических реакций (сыпь) проводили контроль биохимического и общего клинического анализа крови по cito.

Для контроля эффективности лечения по окончанию интенсивной фазы оценивали клиническую картину заболевания в динамике: прибавка в весе, купирование симптомов интоксикации, лабораторные показатели и рентгенологические проявления.

Безопасность применения комбинированного препарата оценивали по доли пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) на прием препарата (не более 10 %), эффективность – по клинико-рентгенологической динамике процесса по окончании интенсивной фазы химиотерапии и срокам прекращения бактериовыделения (при наличии такового), отсутствии обострения и рецидива заболевания.

2.4 Основные сведения о комбинированном препарате (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

Регистрационный номер: ЛП-001810 от 27.08.2012 (действующее)

МНН или группировочное наименование: изониазид + пиразинамид + рифампицин.

Лекарственная форма: диспергируемые таблетки.

Состав

В 1 таблетке содержатся: изониазид 150 мг, пиразинамид 375 мг, рифампицин 150 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 25 мг/ 105,5 мг, кросповидон 15 мг/-, кросповидон (тип А)-/ 35 мг, повидон-КЗО 5 мг/ 9,5 мг, шеллак 1 мг/ 2 мг, кроскармеллоза натрия 7 мг/ 15 мг, аспартам 2 мг/ 3,5 мг, магния

стеарат 2 мг/ 10 мг, вкусовая добавка клубничная 3 мг/ 4,5 мг.

Описание

Таблетки дозировкой 150 мг + 375 мг + 150 мг: двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы оранжевато-коричневого цвета, с темными и светлыми вкраплениями, с гладкой поверхностью с обеих сторон, со слабым характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противотуберкулезное средство комбинированное

Код АТХ: J04AM05[3]

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием среды для статистических вычислений R версии 3.6.0. (R Foundation forStatistical Computing, Вена, Австрия).

Количественные данные в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ее стандартная ошибка. При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$. Для учета уровня статистической значимости различий использовался U-критерий Манна – Уитни. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью доверительных интервалов (ДИ 95 %), а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. При ожидаемых значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Значение $p \leq 0,05$ считалось статистически значимым уровнем достоверности отличий.

Расчет фармакокинетических данных осуществляли с использованием следующих параметров:

1) AUC (area under the curve) площадь под кривой – изменение концентрации вещества в плазме крови во времени (AUC = C0/Kel);

2) Tmax – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови;

[3] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b280f8ae-d3d3-47b0-a459-d989ed0ec026&t=

3) Cmax – пик концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови;

4) T1/2 период полувыведения – это время, за которое сывороточная концентрация вещества (или его общее содержание в организме) снижается вдвое. T1/2 = 0,693/Kel;

5) Период полуабсорбции (T1/2a) – время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в системный кровоток; пропорционален скорости абсорбции (T1/2a = 0,693/K-a);

6) K-el константа элиминации – процент уменьшения концентрации лекарственного вещества в крови за единицу времени. K-el = 0,693/ T1/2;

7) K-a константа абсорбции (всасывания) – характеризует скорость всасывания лекарственного вещества в организме человека. K-a = 0,693/ T1/2a.

ГЛАВА 3 БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА (ИЗОНИАЗИД 150 МГ + ПИРАЗИНАМИД 375 МГ + РИФАМПИЦИН 150 МГ) В СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

По критериям включения все пациенты были с туберкулезом органов дыхания без риска МЛУ возбудителя, либо с установленной лекарственной чувствительностью МБТ у бактериовыделителей (их было несколько человек).

Лечение пациентов, включенных в исследование, проводили в рамках первого (I) и третьего (III) режимов химиотерапии (ХТ).

Пациентам основной группы назначали схему химиотерапии, включающую четыре противотуберкулезных препарата: КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин150 мг) и этамбутол в возрастных дозировках. Пять пациентов из 73 (6,84 %) получали четвертым препаратом амикацин в инъекциях в фазу интенсивной терапии.

Пациенты принимали КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в виде водорастворимых диспергируемых таблеток один раз в сутки утром натощак, за 30 мин до приема пищи. Препарат предварительно растворяли в 50–100 мл воды. Дозу КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) определяли по рифампицину из расчета 10–15 мг/кг массы тела в сутки (не более 600 мг в сутки). Максимальное количество КПФД составило 4 таблетки. Этамбутол назначали в дозе 15–25 мг/кг массы тела (не более 1 000 мг/сутки). При противопоказаниях назначения этамбутола или при распространенных деструктивных процессах применяли амикацин – 15–20 мг/кг массы тела (максимальная доза – 1 000 мг в сутки).

Пациенты в контрольной группе получали эту же комбинацию противотуберкулезных препаратов, но в качестве монопрепаратов, которые назначали с учетом массы тела: изониазид (10–15 мг/кг), рифампицин (10-15 мг/кг) пиразинамид (15–25 мг/кг), и этамбутол (15–25 мг/кг) /амикацин (15–20 мг/кг). Амикацин в инъекциях в ИФ получали три пациента из 73 (4,1 %).

3.1 Клиническая безопасность применения комбинированного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в лечении детей и подростков с туберкулезом органов дыхания

Критерии безопасности химиотерапии. Оценка безопасности и переносимости схемы химиотерапии с применением КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) включала ежемесячный мониторинг нежелательных явлений (НЯ), оценку результатов лабораторных анализов, ЭКГ. По возможности проводили тестирование слуха у пациентов, получающих инъекционные препараты (амикацин).

Основным критерием оценки безопасности и переносимости режимов ХТ, считали долю больных с необратимыми побочными реакциями на препараты, которая не должна превышать 10 % случаев.

Нужно отметить, в целом дети удовлетворительно переносили комбинации противотуберкулезных препаратов в сформированных схемах химиотерапии.

Побочные нежелательные реакции на препараты у пациентов, включенных в исследование, оценивали по возникновению НЯ в интенсивную фазу лечения (2 или 3 месяца).

Эпизоды НЯ на прием КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом в сравнении с НЯ на прием монопрепаратов представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Нежелательные явления на фоне приема ПТП

Нежелательные явления	Основная группа n = 73 абс. (%)	Контрольная группа n = 73 абс. (%)	Всего (n = 146) абс. (%)
Жалобы:			
Снижение аппетита	4 (5,5)	5 (6,8)	9 (6,16)
Тошнота	4 (5,5)	8 (10,9)	12 (8,2)
Рвота	2 (2,7)	2(2,7)	4 (2,7)
Боли в животе	3 (4,1)	5 (6,8)	8 (5,5)
Лабораторные анализы:			
(Эозинофилия)	1 (1,4)	0	1 (0,7)
Увеличение АЛТ и АСТ в 3–4 раза	7 (9,5)	12 (16,4)	19 (13)
Всего	21 (28,76)	32 (43,83)	53 (36,3)

Как следует из таблицы нежелательные явления (побочные реакции) на прием препаратов у пациентов, получающих схему ХТ с включением комбинированного препарата, встречались реже, чем на прием монопрепаратов. В основной группе пациентов был зарегистрирован 21 (28,76 %; 95% ДИ 19,64-40,01) эпизод побочных реакций на схему ХТ, это в 1,52 раза меньше, чем в контрольной группе – 32 эпизода (43,83 %; 95% ДИ 33,05-55,25). Нежелательные явления были представлены в основном диспепсическими нарушениями (снижение аппетита, тошнота, рвота).

Наиболее серьезные НЯ, такие как гепатотоксические реакции (повышение аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ), встречались в 1,7 раза чаще в контрольной группе пациентов, чем в основной – у 12 (16,5 %; 95 % ДИ 9,66–26,67) и 7 (9,5 %; 95 % ДИ 4,72–18,5) человек из 73 соответственно ($x^2 = 1{,}5$, p = 0,508; ОШ 0,539; 95% ДИ 0,199-1,458).

Таким образом, лечение с включением комбинированного препарата в схему химиотерапии дети переносили значительно лучше по сравнению с детьми контрольной группы, токсические реакции регистрировали почти в 2 раза реже, чем при лечении монопрепаратами. В среднем побочные реакции на препараты

возникали к концу первой недели – средний срок возникновения НЯ составил (8,0 ± 2,5) дней.

Как следует из таблицы 16, в 70 % случаев длительность фазы интенсивной терапии (ИФ) составляла 2 месяца: в основной группе у 53 пациентов (72,6 %; 95 % ДИ 61,4–81,5), в контрольной – у 50 человек (68,5 %; 95 % ДИ 57,4–77,9). В основной группе длительность ИФ 3 месяца составила у 17 пациентов (23,3 %; 95 % ДИ 15,1–34,2) и 4 месяца – у 3 пациентов (4,1 %; 95 % ДИ 1,4–11,4).

В контрольной группе: 3 месяца ИФ продолжалась у 19 пациентов (26 %; 95 % ДИ 17,3–37,1) и 4 месяца ИФ у 4 пациентов (5,5 %; 95 % ДИ 2,2–13,3).

Таким образом, принципиальной разницы в длительности интенсивной фазы химиотерапии при лечении монопрепаратами и комбинированным препаратом не отмечено.

Таблица 16 – Длительность лечения в интенсивную фазу ХТ

Группы больных	2 месяца		3 месяца		4 месяца		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа	53	72,6	17	23,29	3	4,11	73	50
Контрольная группа	50	68,49	19	26,03	4	5,48	73	50
Итого	103	70,55	36	24,66	7	4,79	146	100
χ^2 при $p < 0,05$	0,5		0,7		0,6		—	

РЕЗЮМЕ

Включение противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) с добавлением этамбутола в фазу интенсивной терапии является безопасным. Кроме того, схема химиотерапии с КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений в 2 раза в сравнении с применением монопрепаратов основного (первого) ряда ($p < 0,05$). Что важно, гораздо реже отмечали токсические реакции (значительное повышение ферментов печени) на прием КПФД в сравнении с приемом монопрепаратов – в 9,5 % (7 пациентов из 73; 95% ДИ 4,72-

18,5) и 16,4 % (12 пациентов из 73; 95% ДИ 9,66-26,67) случаев соответственно ($x^2 = 1{,}5$, p = 0,508; ОШ 0,539; 95% ДИ 0,199-1,458).

Для демонстрации клинической безопасности схемы лечения с включением КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид375 мг + рифампицин 150 мг) у детей младшего возраста приводим клиническое наблюдение.

Клинический пример № 1

Пациентка М. 4 лет, находилась на стационарном лечении в ДТО НМИЦ ФПИ в течение 2 месяцев.

Из анамнеза известно: девочка от 1 беременности, 1 срочных родов. Вакцинирована БЦЖ-М в р/доме, рубец – 4 мм. Привита по возрасту, согласно календарю. В развитии от сверстников не отставала. Из перенесенных инфекций – частые ОРВИ до 5–6 раз в год, острый бронхит, ветряная оспа в 2017 г. На учете у узких специалистов не состоит.

Ребенок впервые обследована в ПТД по месту жительства в сентябре 2018 г., в связи с нарастанием чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ (проба Манту с 2 ТЕ 18.10.2016 – 8 мм; 2017 г. – не проводилась (м/отвод – в/оспа); 21.08.2018 – 13 мм). Проба с АТР от 08.10.2018 – пап 14 мм. Учитывая результат АТР проведена Rg ОГК – без патологии (снимок не предоставлен). Взрослые члены семьи ФЛГ обследованы, здоровы. Контакт с туберкулезным больным не установлен. Превентивное лечение не назначали. При контрольном обследовании в январе 2019 г. сохраняется гиперергическая реакция с АТР (16.01.2019 – пап 15 мм). Проведена КТ ОГК, на которой выявлены инфильтративные изменения на верхушке правого легкого и увеличенная бифуркационная группа лимфатических узлов с включениями кальция (Рисунок 4). Направлена на консультацию в МОПТД, выставлен диагноз: Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов бифуркационной группы, фаза инфильтрации. Бронхолёгочное поражение S1 + 2 правого лёгкого. Направлена на госпитализацию в ДТО НМИЦ ФПИ.

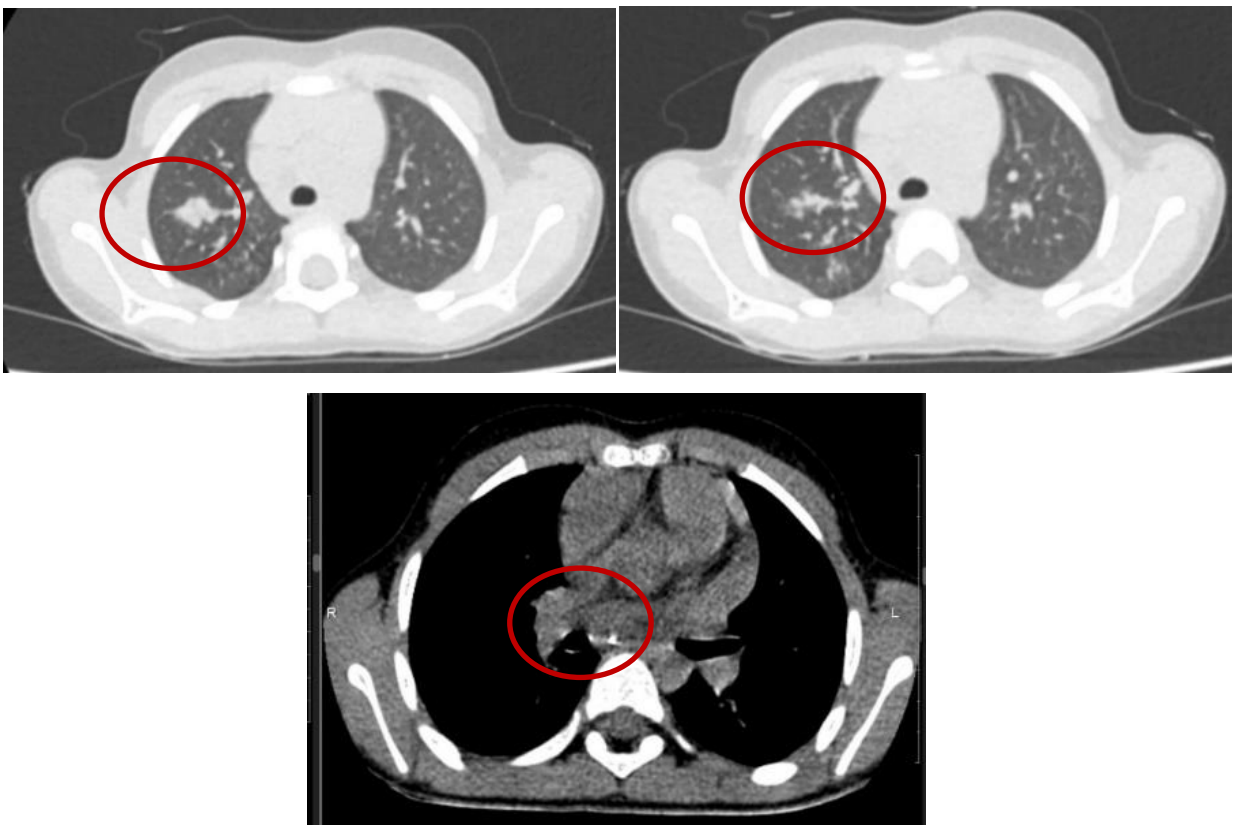


Рисунок 4 – Сканы КТ ОГК на момент поступления в ДПО (от 01.2019)

При поступлении в туберкулезное детское отделение жалобы со слов мамы пациентки на сниженный избирательный аппетит, слабую прибавку в весе. Состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные, чистые, тургор сохранен. Астенического телосложения, ИМТ 16,6. Видимые слизистые розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы: пальпируются по основным группам, единичные, не увеличенные, безболезненные. Дыхание через нос: свободное. ЧДД 24 в мин. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца: ясные, ритмичные. ЧСС – 98 уд/мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируются. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, б/болезненное. Периферических отеков нет. В анализах крови пациентки при поступлении отмечался умеренный лимфоцитоз (61,1 %), выраженная нейтропения (26,8 %) и незначительное увеличение острофазовых показателей (увеличение СОЭ до 16 мм/час). Анализ смыва из ротоглотки 3-х

кратно на МБТ методом люминесцентной микроскопии, ПЦР, посевом на жидкие и плотные питательные среды – отрицательные результаты.

На основании положительных результатов иммунодиагностики (положительная проба с АТР), клинико-лабораторных данных, характера поражения ВГЛУ (отложение солей кальция), фокусной тени в легочной ткани без четких контуров на КТ от 01.2019 г. выставлен диагноз: Первичный туберкулёзный комплекс с локализацией легочного компонента в S1 + 2 правого лёгкого, фаза инфильтрации, МБТ–.

Осмотрена узкими специалистами (офтальмолог, отоларинголог) – противопоказаний к применению ПТП нет.

Учитывая, что процесс впервые выявленный без бактериовыделения и риска МЛУ (контакт не установлен), назначено лечение по III РХТ: КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) по 1 т. × 1 р/д утром натощак растворяли в 50 мл воды, четвертым препаратом, учитывая возраст пациентки (этамбутол с 13 лет) назначен амикацин 0,3 в/м 1 р/д. Переносимость противотуберкулезных препаратов удовлетворительная, побочных реакций на прием выбранной схемы не отмечено. Всего в интенсивную фазу получено 60 доз ПТП.

В динамике на фоне лечения через 2 месяца (интенсивная фаза) отмечается положительная клинико-рентгенологическая динамика процесса: прибавка в весе на 1 кг, нормализации лабораторных показателей, купирование симптомов интоксикации и выраженная рентгенологическая динамика (Рисунок 5).

Фокус инфильтрации в легочной ткани не визуализируется, во внутригрудных лимфатических узлах мелкий кальцинат.

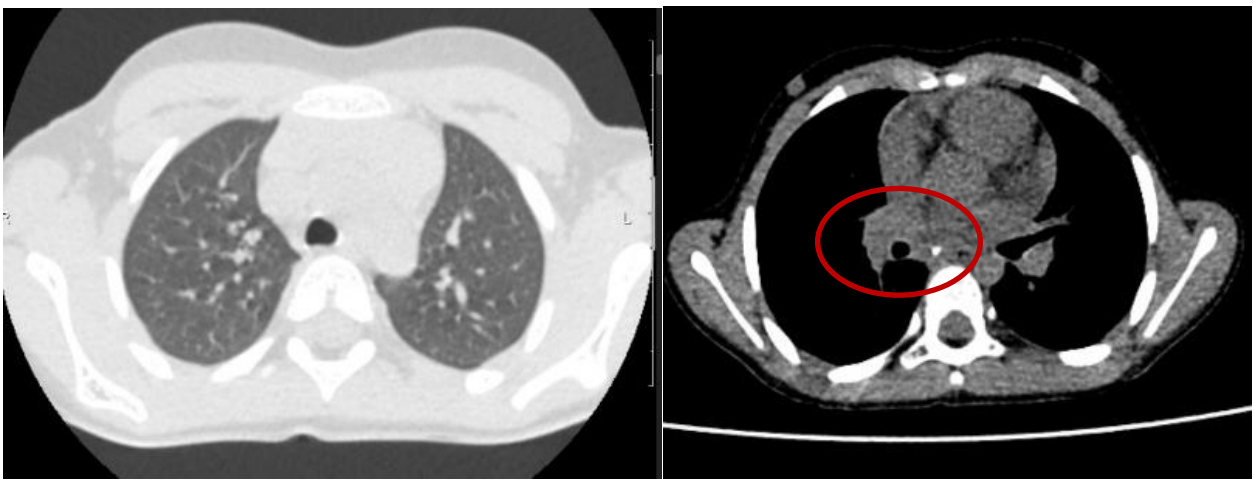


Рисунок 5 – КТ ОГК по окончанию ИФ (через 2 месяца лечения)

По желанию родителей по окончанию интенсивной фазы лечения пациентка переведена на фазу продолжения в противотуберкулезный санаторий. Лечение в фазу продолжения продолжено на 2-х ПТП изониазид и рифампицин (HR) до 120 доз.

Таким образом, клиническое наблюдение показывает, что использование КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в интенсивную фазу у ребенка 4 лет показало хорошую переносимость и эффективность при лечении впервые выявленного туберкулеза органов дыхания. Также, следует отметить, что КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) особенно удобен в применении у детей дошкольного возраста, поскольку можно применять в растворенном виде однократно утром натощак, тем самым уменьшая психоэмоциональную нагрузку при длительном лечении противотуберкулезными препаратами.

3.2 Клиническая эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в лечении детей и подростков с туберкулезом органов дыхания

Критерием эффективности лечения в обеих группах считали купирование симптомов интоксикации, включая прибавку массы тела, прекращение бактериовыделения (у пациентов с обнаружением МБТ до начала лечения), положительную рентгенологическую динамику, отсутствие обострения специфического процесса.

Эффективность лечения оценивали в конце фазы интенсивной терапии и по окончании основного курса лечения.

В обеих группах исследования к концу 2-го месяца лечения жалоб и симптомов интоксикации не фиксировали ни в одном случае, равно как и МБТ не были обнаружены через 2 месяца лечения ни в одном случае (до лечения микобактерии были обнаружены у 3-х пациентов основной и 2-х – контрольной групп).

По окончанию интенсивной фазы лечения прибавка в массе тела на 1 кг была отмечена у 7 (9,6 %; 95 % ДИ 4,2–18,5) пациентов из основной и у 6 (8,2 %; 95 % ДИ 3,8–16,8) пациентов из контрольной группы; на 2 кг – у 17 (23,3 %; 95 % ДИ 15,8–34,2) пациентов основной и 13 (17,8 %; 95 % ДИ 10,2–28,1) пациентов контрольной групп; на 3 кг – у 31 (42,5 %; 95 % ДИ 31,8–59,3) основной и у 39 (53,5 %; 95 % ДИ 42–64,4) пациентов контрольной группы; прибавка на 4 кг у 11 (15 %; 95 % ДИ 8,6–25) пациентов основной и 9 (12,3 %; 95 % ДИ 6,6–21,8) пациентов контрольной группы. Прибавки в весе не было отмечено у 7 (9,6 %; 95 % ДИ 4,7–18,5) пациентов из основной группы и 6 (8,2 %; 95 % ДИ 3,8–16,8) пациентов из контрольной группы (Рисунок 6).

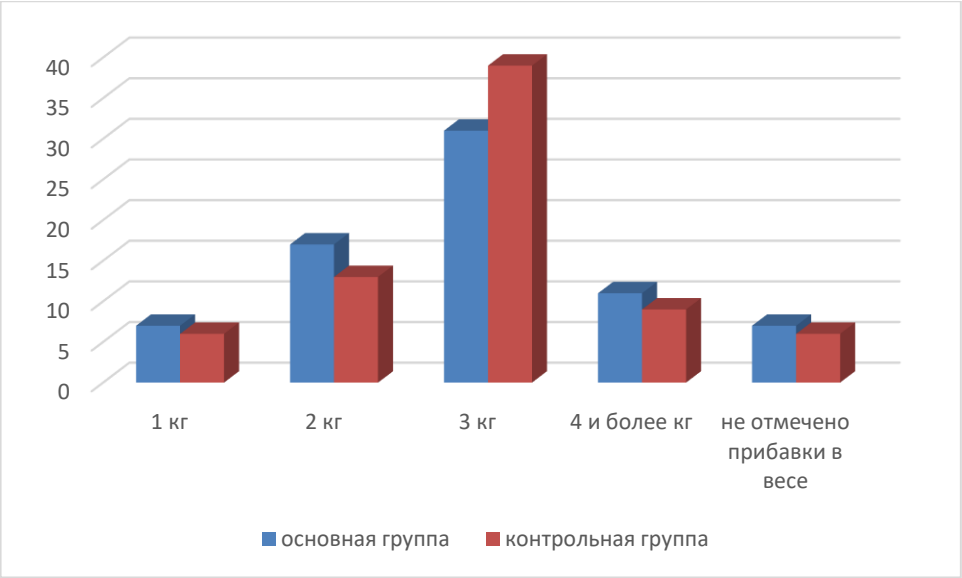


Рисунок 6 – Прибавка в массе тела по окончанию интенсивной фазы

Таким образом, практически все дети (82,2 %; 95% ДИ 75,18-87,55), получавшие лечение по поводу туберкулеза органов дыхания, прибавили в массе тела, что, видимо, связано с исчезновением симптомов интоксикации, режимом питания, сбалансированным меню.

В таблице 17 приведены данные контрольного рентгенологического обследования пациентов (по окончанию интенсивной фазы ХТ).

Значительная положительная рентгенологическая динамика по окончанию интенсивной фазы терапии (всем пациентам производили КТ легких) отмечена у 34 пациентов из 73 (46,6 %; 95 % ДИ 35,6–57,9) основной группы и у 29 из 73 (39,7 %; 95 % ДИ 29,3–51,2) пациентов из контрольной группы; положительная, но замедленная динамика процесса отмечена у 32 пациентов (43,8 %; 95 % ДИ 33,1–55,3) основной группы, у 34 (46,6 %; 95 % ДИ 35,6–57,9) – контрольной группы. Без динамики процесс отмечен у 7 (9,6 %; 95 % ДИ 4,7–18,5) пациентов основной группы и у 10 (13,7 %; 95 % ДИ 7,6–23,4) – контрольной группы. Закрытие полостей распада в легочной ткани (КТ легких) к концу ИФ лечения зафиксировано у 3пациентов из 4 с деструкцией легочной ткани до начала лечения. У одного пациента основной группы полость распада в легочной ткани удалось закрыть в сочетании с коллапсотерапией к 4 месяцам лечения. Нужно отметить, замедленная

регрессия специфических изменений в легких отмечалась у пациентов со склонностью к формированию фиброза в легочной ткани и лимфатических узлах. Динамики не отмечали у детей с кальцинатами в ВГЛУ и легочной ткани, видимо специфический процесс был практически законченным, несмотря на выраженные иммунодиагностические пробы до лечения.

Окончательный результат лечения пациентов, входивших в исследование, оценивали по завершении основного курса химиотерапии и наблюдения – через 6–9 месяцев.

Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 95,2 %, (95 % ДИ 72,7–95,8), 7 (трое из основной и четверо 4 – из контрольной групп) пациентов из 146 (4,8 %, 95 % ДИ 1,8–17,3) не прошли полного обследования к концу 6 или 9 месяца наблюдения (не сделана КТ легких).

Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса химиотерапии в клиническое излечение достигнуто у всех пациентов. Остаточные посттуберкулезные изменения были различны в зависимости от возраста, клинической формы туберкулеза и фазы процесса до начала лечения (оценены у детей, прошедших КТ-исследование после основного курса ХТ – 70 человек из основной группы и 69 – из контрольной).

В основной группе исследования полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани рентгенологически (КТ легких) отмечено у 54 пациентов из 70 (77,14 %; 95 % ДИ 54,9–89,6); единичные плотные очаги в легочной ткани и кальцинаты в ВГЛУ (с учетом неполной кальцинации до начала лечения) визуализировались у 16 пациентов из 70 (22,86 %; 95 % ДИ 14,53–39,8). У пациентов контрольной группы полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани рентгенологически (КТ легких) отмечено в 51 пациента из 69 (73,9 %; 95 %ДИ 57,9–87,6); единичные плотные очаги в легочной ткани и кальцинаты в ВГЛУ (с учетом неполной кальцинации до начала лечения) визуализировались у 18 пациентов из 69 (26,1 %; 95 % ДИ 17,53–41,8).

Таблица 17 – Рентгенологическая динамика процесса по окончанию ИФ ХТ

Группы больных	Фазы процесса по окончанию интенсивной фазы на КТ ОГК								Всего	
	выраженная рентгенологическая динамика		слабоположительная рентгенологическая динамика		без динамики		отрицательная динамика			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа	34	53,97	32	48,48	7	41,18	—	—	73	100
Контрольная группа	29	46,03	34	51,52	10	58,82	—	—	73	100
Итого	63	100	66	100	17	100	—	—	146	100
χ^2 при $p < 0,05$	χ^2=0,698, p=0,4		χ^2=0,111, p=0,74		χ^2=0,599, p=0,43		—		—	

Прогрессирования или обострения туберкулезного процесса в обеих группах по завершении основного курса лечения и наблюдения не отмечали.

Таким образом, можно с уверенностью заключить, что схема химиотерапии с включением трехкомпонентного комбинированного препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) и этамбутола в возрастных дозировках при лечении детей с лекарственно-чувствительным туберкулезом является эффективной. Эффективность сопоставима с лечением детей по аналогичной схеме, но содержащей монопрепараты.

Для демонстрации клинической эффективности схемы химиотерапии с включением КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) у пациента с туберкулезом органов дыхания приводим клиническое наблюдение.

Клинический пример № 2

Девушка-подросток 17 лет, выявлена профилактически: при флюорографическом обследовании перед поступлением в колледж.

При КТ – исследовании ОГК от 07.05.2019 выявлены мягкотканые очаговые

тени в S9 левого легкого. Осмотрена педиатром по месту жительства амбулаторно, по поводу предположительного диагноза – бронхопневмония, назначен курс лечения антибиотиком широкого спектра действия – флемоклав солютаб по 500 мг × 3 раза в день, в течение 13 дней. При контроле на КТ ОГК от 14.06.2019 (Рисунок 7) – сохраняются очаговые тени, без динамики по сравнению с 07.05.2019. По поводу чего девочке назначена консультация врача фтизиатра.

Впервые осмотрена фтизиатром в июне 2019 г. Назначено дообследование для уточнения характера процесса в легких. При дообследовании выявлена положительная реакция на пробу с АТР – пап 22 мм. При тщательном сборе анамнеза выявлен тесный семейный контакт с больным туберкулёзом дедом с 2003 по 2006 гг. Сведений о диагнозе и ЛУ МБТ у источника инфекции нет. Результатов динамики туберкулиновых проб с 2003 по 2016 гг. – данных нет. По контакту с дедом не обследовалась, на ДУ не состояла. В 2017 г. проба Манту с 2 ТЕ – результат 15 мм, фтизиатром не обследована. Взрослые члены семьи ФЛГ обследованы, здоровы. Установлен диагноз: Очаговый туберкулёз S9 левого лёгкого, фаза инфильтрации. Направлена на госпитализацию в НМИЦ ФПИ с целью уточнения диагноза и дальнейшей тактики ведения.

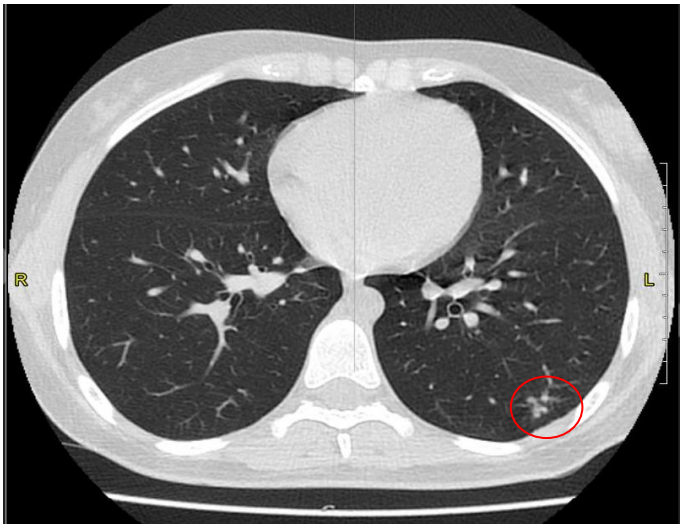


Рисунок 7 – КТ ОГК на момент поступления в ДПО (от 14.06.2019)

Из анамнеза жизни: девочка от 2 беременности, 2 срочных родов. Вакцинирована БЦЖ-М в р/доме, ревакцинации БЦЖ не было. Привита по возрасту, согласно календарю профилактических прививок. Из перенесенных инфекций – частые ОРВИ, ветряная оспа в дошкольном возрасте. Материально-бытовые условия удовлетворительные.

При поступлении в ДТО пациентка жалоб активно не предъявляла. Общее состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, ИМТ = 18,1 (рост 154 см, вес 43 кг). Кожные покровы бледно-розовые, с элементами acne vulgaris на лице, теле, с усиленным подкожным рисунком, влажные. Периферические лимфатические узлы пальпируются в III группах, до 1 см, единичные, безболезненные, плотно-эластической консистенции, подвижные, без признаков периаденита. Грудная клетка правильной формы. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧДД 16 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. ЧСС 72 в минуту, Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отеков нет. Мочеиспускание без особенностей. Область почек не изменена. Стул регулярный. Очаговых/менингеальных знаков нет. В анализах крови при поступлении показатели в пределах нормы. Бактериологические исследования 3-х кратной индуцированной мокроты методом люминесцентной микроскопии, ПЦР, посевом на жидкие и плотные питательные среды получены отрицательные результаты. При фибробронхоскопии взят смыв с бронхиального дерева, в смыве методом ПЦР обнаружены ДНК МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам первого ряда.

Консультирована офтальмологом: лечение этамбутолом не противопоказано.

На основании анамнеза (контакт с дедом), положительного результата кожной пробы с АТР, изменений в динамике на КТ легких и отсутствия эффекта от неспецифической антибактериальной терапии, обнаружения в смыве с бронхов ДНК микобактерий выставлен диагноз: Очаговый туберкулёз S9 левого лёгкого, фаза инфильтрации, МБТ(–). (ДНК МБТ(+) методом ПЦР, ЛЧ к R, H).

Учитывая результаты лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда, назначено лечение по III РХТ: КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид

375 мг + рифампицин 150 мг) 3 т. × 1 р/д утром натощак, предварительно растворив в 100 мл воды. Схему ХТ дополнили четвертым препаратом – этамбутолом в возрастной дозировке.

Переносимость противотуберкулезных препаратов удовлетворительная, побочных реакций на прием исследуемого КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) не отмечено. Всего в интенсивную фазу получено 60 доз ПТП.

На фоне лечения в интенсивную фазу 4 ПТП (КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) + амикацин) по III РХТ отмечается положительная клиническая динамика в виде прибавки в весе на 3 кг и положительной рентгенологической динамики процесса.

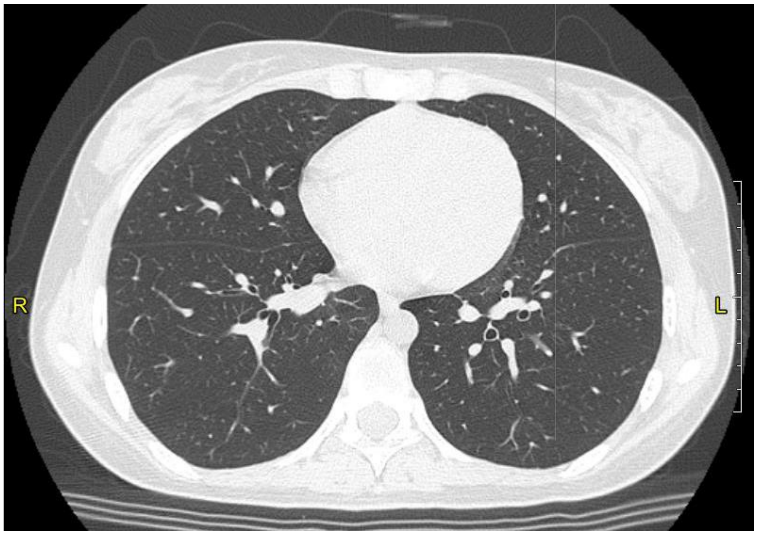


Рисунок 8 – КТ ОГК по окончанию полного курса лечения ПТП

Учитывая положительную динамику переведена на фазу продолжения на два ПТП: H 600 мг + R 600 мг № 120 доз. Основной курс лечения составил 6 мес. По окончанию курса ХТ проведена контрольная КТ ОГК – очаговые тени не визуализируются, корни структурные (Рисунок 8). Пациентка выписана с клинически излеченным очаговым туберкулезом легких под наблюдение в диспансере по месту жительства.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует хорошую клиническую переносимость и эффективность КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид375 мг + рифампицин 150 мг) у подростка 17 лет. Также как у детей дошкольного возраста, у подростков однократный прием препарата помогает увеличить приверженность в длительном лечении.

Клинический пример № 3

Пациент Г., 1 год, находился на стационарном лечении в ДТО НМИЦ ФПИ в течение 10 месяцев.

Из анамнеза: заболел остро в возрасте 4-х месяцев, отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, кашель непродуктивный. По экстренным показаниям госпитализирован в детское отделение ЦРБ по месту жительства, в связи с ухудшением состояния и появлением выраженной одышки. Получал неспецифическую антибактериальную терапию по поводу пневмонии со слабоположительной динамикой. Проведена КТ ОГК (Рисунок 9) – выявлены консолидация легочной ткани в верхней доле левого легкого, внутригрудная лимфаденопатия – по поводу чего ребёнок был направлен на консультацию фтизиатра.

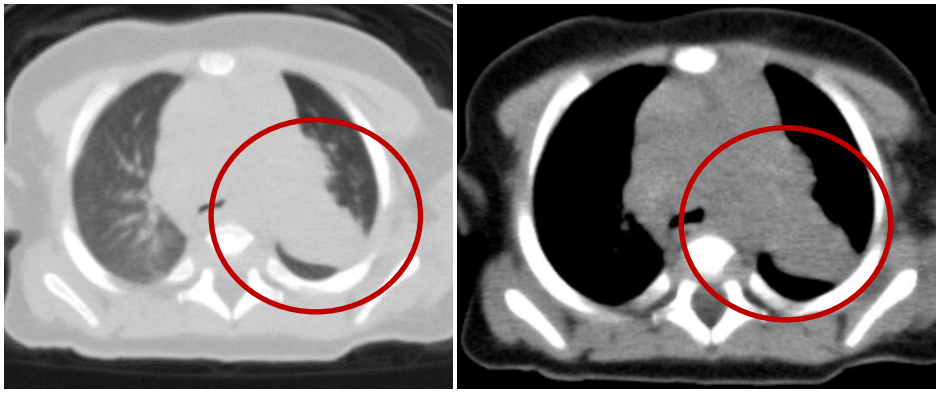


Рисунок 9 – КТ ОГК в возрасте 4-х месяцев

Фтизиатрический анамнез: ребенок вакцинирован в родильном доме, рубчик 6 мм. Проба с АТР пап 10 мм. При обследовании ближнего окружения, у отца выявлен инфильтративный туберкулёз верхней доли правого лёгкого, фаза распада

и обсеменения, МБТ(+), лекарственно чувствительный ко всем ПТП. Ребенку выставлен диагноз: Первичный туберкулезный комплекс верхней доли левого легкого, контакт МБТ+ (ЛЧ). Госпитализирован в противотуберкулезный стационар, получал лечение по III РХТ – HRZAm течение 2 месяцев. На контрольной КТ ОГК отмечена слабоположительная динамика и ребёнок был переведен в гематологическое отделение ДГБ г. Махачкалы с подозрением на пролиферативный процесс, где находился 10 дней. Противотуберкулезную терапию не получал 5 месяцев. В возрасте 11 месяцев повторно госпитализирован с диагнозом: Острая внебольничная левосторонняя верхнедолевая пневмония, ДН I ст., среднетяжёлое течение. Повторно обследован фтизиатром, рекомендована госпитализация в ДТО НМИЦ ФПИ.

При поступлении в ДТО НМИЦ ФПИ состояние средней степени тяжести, выраженный интоксикационный синдром: одышка в покое, кашель сухой, субфебрильная температура, вес 9 кг, рост 75 см.

В промывных водах бронхов люминесцентным методом и методом ПЦР обнаружены МБТ, с сохранной лекарственной чувствительностью к R, H. В анализах крови пациента при поступлении отмечался выраженный лимфоцитоз (76,1 %), выраженная нейтропения (18,6 %) и увеличение острофазовых показателей (увеличение СОЭ до 21 мм/час).

На КТ ОГК, выполненной в НМИЦ ФПИ: верхняя доля левого легкого уменьшена в объеме, С1-2 и С3 значительно уменьшены, уплотнены с суженными деформированными бронхами. Отмечаются множественные мягкотканные увеличенные лимфатические узлы с участками уплотненного и кальцинированного казеоза (Рисунок 10).

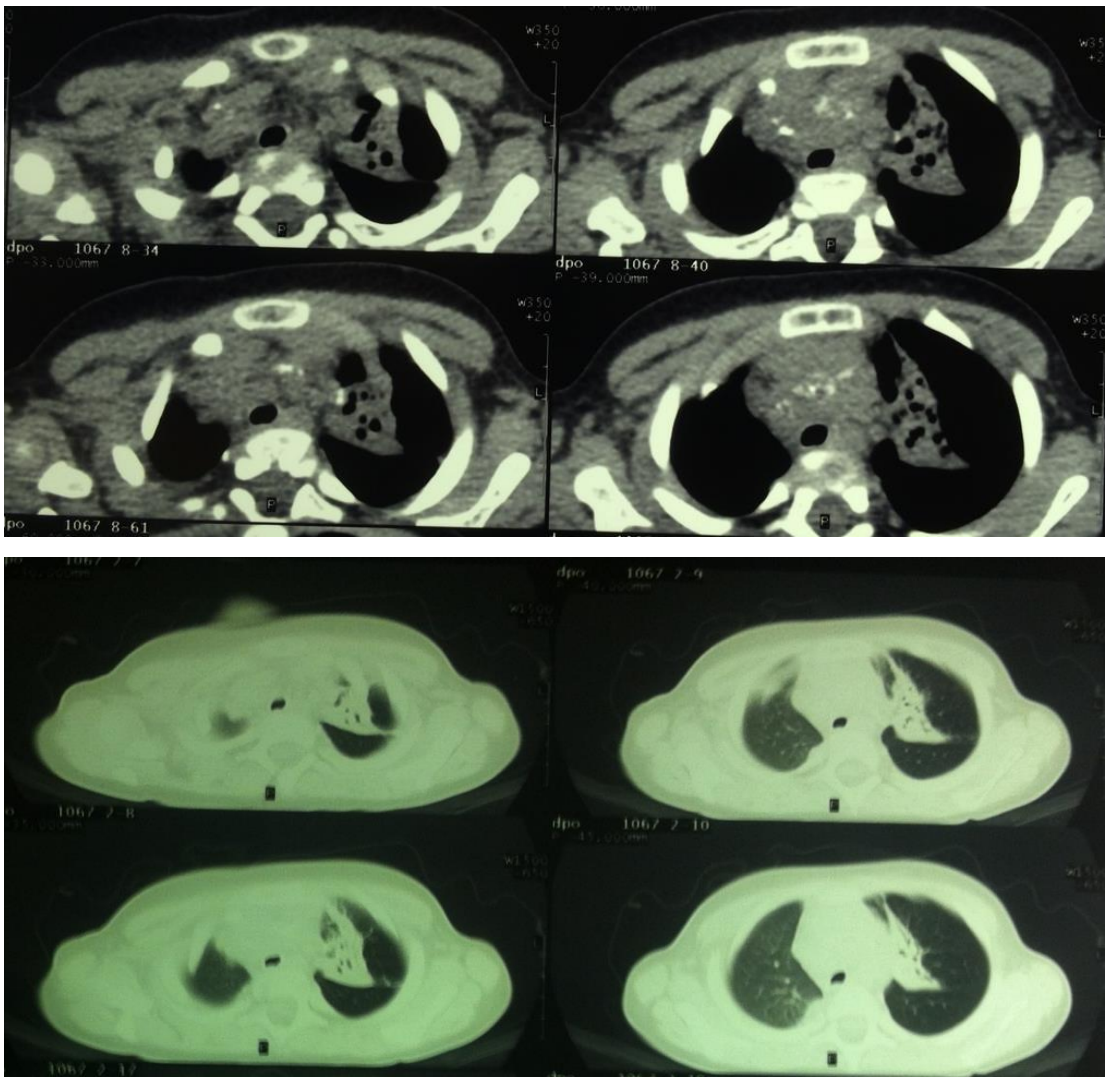


Рисунок 10 – КТ ОГК при поступлении в ДТО НМИЦ ФПИ (возраст 1 год)

На основании полученных результатов о лекарственной чувствительности к препаратам первого ряда, тесного семейного контакта с туберкулезным больным отцом, положительных результатов иммунодиагностики и специфической рентгенологической картины выставлен диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов всех групп, фаза инфильтрации, МБТ(+). Ателектаз верхней доли правого легкого.

Назначено лечение по I РХТ: КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) 2/3 таблетки (изониазид 100 мг\сут; пиразинамид 250 мг\сут; рифампицин 100 мг\сут) × 1 раз в день и амикацин 0,25 в/м № 90 доз; в фазу продолжения было принято решение продолжить КПФД (изониазид 150 мг +

пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) 2/3 таблетки (изониазид 100 мг\сут; пиразинамид 250 мг\сут; рифампицин 100 мг\сут) до 150 доз.

Одну таблетку КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид375 мг + рифампицин 150 мг) разводили в 50 мл воды, используя мерный стаканчик, и с помощью мерного шприца набирали 35 мл диспергируемого препарата, получая в расчете: изониазид 100 мг\сут; пиразинамид 250 мг\сут; рифампицин 100 мг\сут.

На фоне проводимой терапии к концу 8 месяца лечения достигнуто клинико-лабораторное улучшение, прибавка в массе тела 3 кг, регрессия инфильтративных изменений в лимфатических узлах и легочной ткани (Рисунок 11).

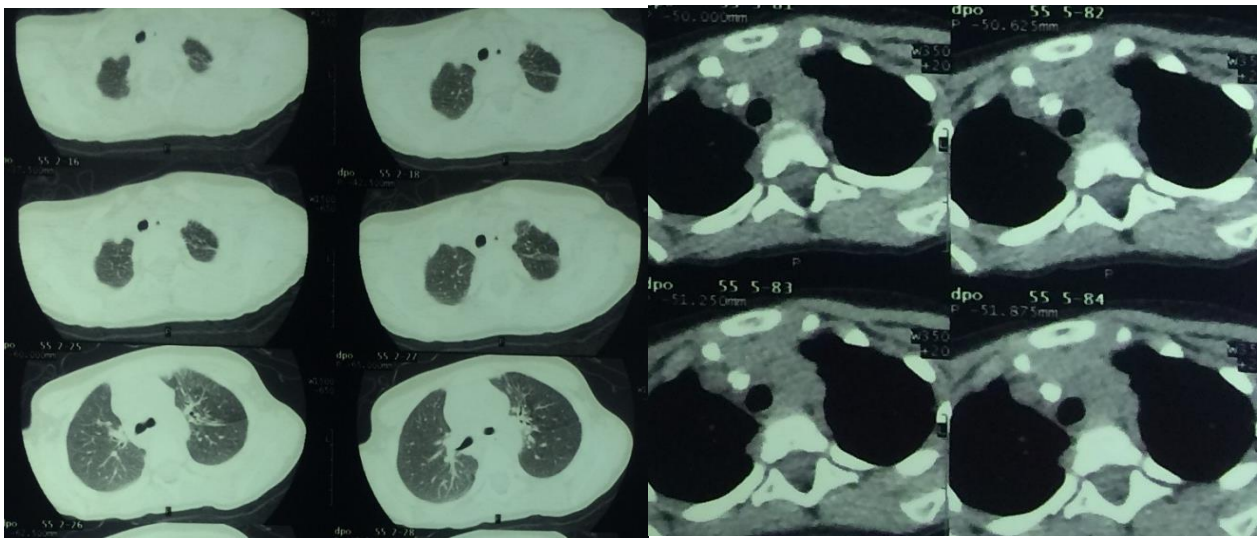


Рисунок 11 – КТ ОГК через 8 мес. лечения

Таким образом, использование КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в интенсивную фазу в сочетании с амикацином и в фазу продолжения только КПФД у ребенка раннего возраста показало хорошую не только переносимость, но и эффективность при лечении осложненного туберкулеза органов дыхания. Препарат удобен в применении, учитывая диспергируемую форму КПФД, предполагает возможность точного дозирования детям менее 15 кг.

3.3 Вкусовая оценка комбинированного противотуберкулезного препарата с фиксированной дозой (по результатам опросника о вкусовой привлекательности КПФД(изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг))

Пациенты, включенные в основную группу исследования, по окончании интенсивной фазы заполняли разработанный «опросник» о вкусовых ощущениях при приеме препарата – вкусовой привлекательности КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг).

Опросник о вкусовой привлекательности КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) включал в себя данные о заполняющем анкету (пациент или родитель/лицо, осуществляющее уход) и визуальную аналоговую шкалу, которая соответствовала одному из вариантов 5-балльной гедонической шкалы (Приложение А).

Полностью заполнить опросник смогли учащиеся дети (65,8 %, 95 % ДИ 54,3–75,6). Дети младшего возраста заполняли только визуальную аналоговую шкалу в присутствии законных представителей.

По результатам опросника о вкусовой привлекательности КПФД 40 % опрошенных выбрали графу «препарат очень понравился», «препарат немного понравился» – 33 %; 15 % отметили графу «не уверен(на)» и 12 % «препарат немного не понравился», ни один пациент не отметил графу «препарат очень не понравился».

Таким образом, препарат не вызывал неприятных вкусовых ощущений у детей при приеме внутрь, в то же время растворимая в воде форма КПФД удобна для дозирования препарата и не вызывает затруднения в глотании детьми младшего возраста.

Подростки также отметили удобство в однократном приеме, но у 5 опрошенных пациентов (5,5 %, 95 % ДИ 2,1–13,2) не удовлетворил препарат в растворенной форме и прием КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) осуществлялся целиком.

Кроме того, нужно отметить тот факт, что количество принимаемых таблеток пациентами в основной группе исследования уменьшилось в 2,5 раза (Рисунок 12), по сравнению с пациентами контрольной группы.

Рисунок 12 – Количество таблеток КПФД и монопрепаратов

В контрольной группе, детям дошкольного возраста с малым весом, приходилось делить таблетки для приема внутрь, учитывая отсутствие противотуберкулезных препаратов с детскими дозировками, что не способствует точному дозированию препарата.

Дети старшего возраста и подростки отметили удобство в однократном приеме КПФД, но часть опрошенных не удовлетворил препарат в растворенной форме и прием КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) осуществлялся в таблетированном виде.

Стоит отметить, что назначение КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) не только уменьшает кратность приема препаратов, а также снижает психоэмоциональную нагрузку не только у детей дошкольного

возраста, но и у подростков, тем самым увеличивает приверженность в длительном лечении туберкулеза органов дыхания.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, наши исследования показали безопасность применения комбинированного трехкомпонентного противотуберкулезного препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом (редко с амикацином 6,84%) в лечении детей с туберкулезом органов дыхания. Побочные нежелательные явления возникали не чаще, чем у пациентов, принимающих эту же схему химиотерапии, но составленную из монопрепаратов основного (первого) ряда.

Кроме того, схема химиотерапии с КПФД позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений почти в 2 раза в сравнении с применением монопрепаратов основного (первого) ряда: в основной группе пациентов был зарегистрирован 21 (28,76 %) эпизод побочных реакций на схему ХТ, в контрольной группе – 32 эпизода (43,83 %) (ОШ 1,933; 95% ДИ 0,973-3,838; p = 0,35).

Что важно, гораздо реже отмечали серьезные НЯ, такие как гепатотоксические реакции (повышение аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ), которые встречались в 1,7 раза чаще в контрольной группе пациентов, чем в основной – у 12 (16,5 %; 95 % ДИ 9,6–26,6) и 7 (9,5 %; 95 % ДИ 4,7–18,5) человек из 73 соответственно (ОШ 0,539; 95% ДИ 0,199-1,458; p = 0,508).

При удовлетворительной переносимости КПФД, отмечена эффективность его применения, сравнимая с эффективностью лечения монопрепаратами.

Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 95,7 %, (95 % ДИ 72,7–95,8), 7 (трое из основной и четверо из контрольной групп) пациентов из 163 (4,3 %, 95 % ДИ 1,8–17,3) не прошли полного обследования к концу 9 месяца наблюдения (не сделана КТ легких).

Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса химиотерапии в клиническое излечение достигнуто у всех пациентов. Остаточные

посттуберкулезные изменения были различны в зависимости от возраста, клинической формы туберкулеза и фазы процесса до начала лечения (оценены у детей, прошедших КТ-исследование после основного курса ХТ – 70 человек из основной группы и 69 – из контрольной).

Помимо того, КПФД удобен в применении у детей младшего возраста с низкой массой тела. Поскольку препарат растворим в воде, не обладает неприятными вкусовыми качествами, легко дозируется.

ГЛАВА 4 ФАРМАКОКИНЕТИКА КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА С ФИКСИРОВАННОЙ ДОЗОЙ (ИЗОНИАЗИД 150 МГ + ПИРАЗИНАМИД 375 МГ + РИФАМПИЦИН 150 МГ)

Одной из задач нашего исследования являлось изучение биодоступности рифампицина и изониазида, как наиболее активных противотуберкулезных препаратов, в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сравнении с рифампицином и изониазидом.

В исследование было включено 22 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с установленной или предполагаемой чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого ряда в возрасте от 2-х до 17 лет включительно. Все пациенты получили лечение по первому (I) или третьему (III) режимам химиотерапии. Пациенты условно были разделены на основную и контрольную группы (Таблица 18).

Таблица 18 – Группы пациентов

Общие данные	Основная группа (n = 11)		Контрольная группа (n = 11)		Достоверность при $p < 0,05$
Пол	абс.	%	абс.	%	
Мальчики	4	36,4 %	5	45,5 %	0,665
Девочки	7	63,6 %	6	54,5 %	0,665
Всего	11	100 %	11	100 %	—
Средний возраст	10,3 ± 2,6		11 ± 3,1		—
Диагнозы	абс.	%	абс.	%	—
ТВГЛУ	6	54 %	7	64 %	0,665
ПТК	2	18 %	1	9 %	0,535
Очаговый туберкулёз	3	27 %	3	27 %	1
Всего	11	100 %	11	100 %	—

Основную группу составили 11 детей, которые получали КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в растворимой форме (растворяли в 50–100 мл воды). Препарат дети принимали утром натощак за 30 минут до еды, поскольку биодоступность рифампицина (основного препарата первого ряда) снижается при приеме с пищей (инструкция к препарату). Дозировку (количество таблеток) рассчитывали по рифампицину, 10 мг/кг массы тела ребенка, но не более 0,6 г суточной дозы. Для формирования полного режима химиотерапии четвертым препаратом назначали этамбутол (E). В редких случаях, при противопоказаниях к применению этамбутола, назначали амикацин (Am) внутримышечно [43].

Контрольную группу составили 11 пациентов, в соответствии с I или III режимом химиотерапии получали противотуберкулезные препараты первого ряда изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), а при противопоказаниях к этамбутолу – амикацин (Am) внутримышечно. В этой группе препараты дети принимали раздельно по времени. Так, изониазид дети получали после приема пищи, а рифампицин – до приема пищи [43].

В исследование не входили больные туберкулезом с установленной или предположительной (из контакта) лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам [43].

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу, клинико-рентгенологическим данным [43].

Забор венозной крови (4 мл) для фармакокинетического анализа производили у пациентов обеих групп до приема препаратов (в первую очередь интересовала концентрация рифампицина), а также через 2, 4 и 24 часа после приема препаратов. Образцы крови центрифугировали в течение 20 мин при 2 500 об/мин. Полученную сыворотку замораживали при температуре –30 °С и далее перевозили в сумке холодильнике в Федеральный исследовательский центр Биотехнологии РАН [43].

В ФИЦ Биотехнологии РАН использовали изониазид фирмы Sigma-Aldrich кат. номер I-3377 и рифампицин фирмы Sigma-Aldrich кат. номер R-

7382. Стоковые растворы с концентрацией 1 мг/мл готовили растворением навески изониазида в 50 % метаноле, а навески рифампицина в 100 % метаноле. Стоковые растворы хранили при температуре –80 °С. Промежуточные растворы с концентрацией 100 мкг/мл хранили в морозильной камере при температуре –20 °С не более 1 недели [43].

Для проведения хроматографического анализа пробоподготовку опытных образцов сыворотки крови человека проводили следующим образом: к 100 мкл сыворотки добавляли 200 мкл ацетонитрила, встряхивали на вортексе 30 секунд и через 5 минут добавляли 500 мкл 50 % раствора метанола. Снова встряхивали и через 5 минут центрифугировали 10 минут при 14 000 об/мин и температуре ротора +5 °С. Затем 200 мкл супернатанта переносили в виалу для дальнейшего хроматографического анализа [43].

Для определения концентраций таргетных антибиотиков в сыворотке крови пациентов использовали комбинацию хроматографического комплекса, состоящего из бинарного насоса Agilent Infinity 1290 Bin Pump, диодно-матричного детектора 1290 DAD, колоночного термостата 1290 TTC и автосамплера 1290 Sampler, и тройного квадрупольного детектора 6460 TripleQuad LC/MS фирмы Agilent. Для разделения использовали колонку фирмы Agilent SB-C18 диаметром 2,1 мм, длиной 10 см и размером частиц неподвижной фазы 3 мкм [43].

Параметры проведения анализа: автосамплер – объем вводимой пробы 5 мкл, с 3 секундной промывкой иглы 10 % водным раствором ацетонитрила для уменьшения эффекта переноса. Температура при анализе проб –6 °С. Колоночный термостат – температура 30 °С. Диодно-матричный детектор – длина волны 263 нм при ширине щели 4 нм. Сканирование спектра поглощения в диапазоне от 190 до 400 нм. Бинарный насос: в качестве подвижной фазы А использовали метанол с 0,1 % муравьиной кислотой, в качестве подвижной фазы В – деионизированную воду с 0,1 % муравьиной кислотой [43].

Приготовление стандартных растворов

Использовали Изониазид – фирмы Sigma-Aldrich (кат. номер I-3377) и Рифампицина той же фирмы (кат. номер R-7382).

Стоковые растворы с концентрацией 1 мг/мл готовили растворением навески изониазида в 50 % метаноле, а навески рифампицина в 100 % метаноле. Стоковые растворы хранили при температуре –80 ˚С. Промежуточные растворы с концентрацией 100 мкг/мл хранили в морозильной камере при температуре –20 ˚С не более 1 недели[43].

Для калибровки использовали следующий диапазон по концентрации:

1) Изониазид – 0,25 мкг/мл Рифампицин – 2,5 мг/мл;
2) Изониазид – 0, 5 мкг/мл Рифампицин –5 мг/мл;
3) Изониазид – 0,75 мкг/мл Рифампицин – 7,5 мг/мл;
4) Изониазид – 1 мкг/мл Рифампицин – 10 мг/мл;
5) Изониазид – 1,25 мкг/мл Рифампицин – 12,5 мг/мл.

Калибровочные стандарты готовили следующим образом: к 100 мкл контрольной сыворотки крови человека добавляли необходимое количество промежуточного раствора изониазида и рифампицина, встряхивали на вортексе 30 секунд и через 5 минут добавляли 10 мкл ацетонитрила. Снова перемешивали на вортексе и через 5 минут добавляли 50 % раствор метанола до конечного объема 1 000 мкл. После этого полученные пробы центрифугировли 10 минут при 14 000 об/мин. Супернатант переносили в виалу для дальнейшего хроматографического анализа [43].

Проведение хроматографического анализа

Пробоподготовку опытных образцов сыворотки крови человека проводили следующим образом: К 100 мкл сыворотки добавляли 200 мкл ацетонитрила, встряхивали на вортексе 30 секунд и через 5 минут добавляли 500 мкл 50 % раствора метанола. Снова встряхивали и через 5 минут центрифугировали 10 минут при 14 000 об/мин. Затем 200 мкл супернатанта переносили в виалу для дальнейшего хроматографического анализа [43].

Для определения концентраций таргетных антибиотиков в сыворотке крови пациентов использовали комбинацию хроматографического комплекса, состоящего из бинарного насоса Agilent Infinity 1290 Bin Pump, диодно-матричного детектора 1290 DAD, колоночного термостата 1290 TTC и автосамплера

1290 Sampler и тройного квадрупольного детектора 6460 Triple Quad LC/MS фирмы Agilent[43].

Для разделения использовали колонку фирмы Agilent SB-C18 диаметром 2,1 мм, длиной 10 см и размером частиц неподвижной фазы 3 мкм.

Параметры проведения анализа:

Автосамплер – объем вводимой пробы 5 мкл, с 3 секундной промывкой иглы 10 % водным раствором ацетонитрила для уменьшения эффекта переноса. Температура при анализе проб – 6 °С.

Колоночный термостат – температура 30 °С.

Диодно-матричный детектор – длина волны 263 нм при ширине щели 4 нм. Сканирование спектра поглащение в диапазоне от 190 до 400 нм.

Бинарный насос – в качестве подвижной фазы А использовали метанол с 0,1 % муравьиной кислотой, в качестве подвижной фазы В использовали деионизованную воду с 0,1 % муравьиной кислотой [43].

Таблица 19 – Результаты бинарного насоса

Время (мин)	А (%)	В (%)	Скорость (мл/мин)
0	60	40	0,15
1	60	40	0,15
2,3	80	20	0,4
3	80	20	0,4
4	60	40	0,15

После завершения градиента колонка дополнительно уравновешивалась как указано в таблице 19 для нулевой точки градиента [43].

Параметры масс-детектора

Источник ионов – AJSESI (Agilent Jet Stream Electosprayionization) с положительной полярностью.

Основной газ – азот.

Основной поток газа – 5 л/мин при температуре – 300 °С.

Вспомогательный поток газа – 10 л/мин при температуре – 350 °С.

Давление на небулайзере – 30 psi.

Напряжение на капилляре – 3 500 В.

Напряжение на форсунке – 500 В.

Collisiongas – аргон при давление 20 psi.

Для масс-спектрометрического определения концентрации таргетных антибиотиков использовали метод MRM (multireaction мониторинг) со следующими настройками:

Изониазид определяли при положительной полярности по переходу массы 138,1 в 121,1 при напряжение на фрагментаторе – 100 В, Collision Energy – 8, напряжение на акцелераторе 4 В [43].

Рифампицин определяли при положительной полярности по переходу массы 824 в 792,5 при напряжение на фрагментаторе – 100 В, Collision Energy – 13, напряжение на акцелераторе 4 В [43].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием среды для статистических вычислений R версии 3.6.0. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Графики и построение моделей кинетики пепаратов в Excel 10.0 При оценке результатов статистически значимыми считали результаты при значениях $p < 0,05$. Расчет фармакокинетических данных осуществляли с использованием следующих параметров:

1) AUC (area under the curve) площадь под кривой – площадь фигуры, образованной кривой значений концентрации препарата в сыворотке крови в течение суток ограниченной осями координат (AUC = Co/Kel);

2) Tmax – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови;

3) Cmax – максимальное значение концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови;

4) T1/2 период полувыведения – время, за которое сывороточная концентрация вещества снижается вдвое;

5) Kel константа скорости элиминации – доля уменьшения концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови за единицу времени;

6) K_a константа скорости абсорбции (всасывания) – доля увеличения концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови за единицу времени; характеризует скорость всасывания лекарственного вещества в организме человека.

Расчет фарамкокинетических параметров проводился, исходя из монокомпартментной модели поведения лекарственных препаратов [43].

4.1 Биодоступность рифампицина в составе комбинированного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

В ходе исследования средняя концентрация рифампицина в крови детей в основной группе через два часа составила (13,11 ± 10,626) μg/ml и в контрольной группе (12,82 ± 9,85) μg/ml, а через четыре часа составила (11,48 ± 6,7) μg/ml в основной группе и в контрольной группе (7,11 ± 4,37) μg/ml (Рисунок 13). Достоверные различия концентраций препарата наблюдаются через 4 часа, где $p = 0,03$ (см. Рисунок 13) [43].

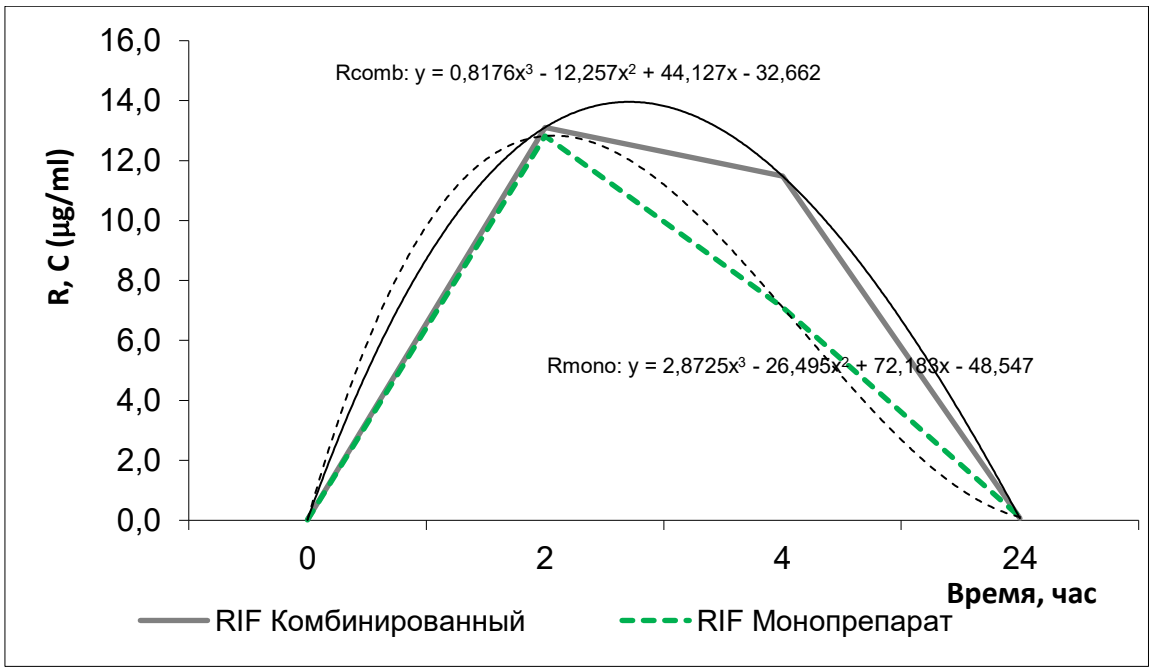


Рисунок 13 – Динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови после его приема в виде монопрепарата и рифампицина в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

Однако, при расчете параметров указанных в таблице 20 статистическая погрешность оказалась достаточно большой и достоверных различий отмечено не было, по-видимому, в силу небольшой выборки в группах сравнения [43].

Таблица 20 – Фармакокинетические параметры рифампицина в виде монопрепарата и рифампицина в составе КПФД

Фармакокинетика RIF	Параметр	Значение	Достоверность при $p < 0,05$
Основная группа	AUC, мкг/мл*час	83,51 ± 52,73	0,23
Контрольная группа	AUC, мкг/мл*час	68,63 ± 28,67	
Основная группа	Cmax, мкг/мл	14,95 ± 8,82	0,46
Контрольная группа	Cmax, мкг/мл	13,72 ± 9,51	
Основная группа	Tmax, час	2,89 ± 0.99	0,28
Контрольная группа	Tmax, час	2,29 ± 0,7	

Продолжение таблицы 20

Фармакокинетика RIF	Параметр	Значение	Достоверность при $p < 0,05$
Основная группа	T1/2, час	2,57 ± 0,39	0,98
Контрольная группа	T1/2, час	3,15 ± 0,71	
Основная группа	K-el, $час^{-1}$	0,27 ± 0,04	0,82
Контрольная группа	K-el, $час^{-1}$	0,22 ± 0,04	
Основная группа	K_{-a}, $час^{-1}$	0,94 ± 0,25	0,88
Контрольная группа	K_{-a}, $час^{-1}$	1,14 ± 0,36	

При более детальном сравнении исходных данных проявляются некоторые особенности фармакокинетики исследованных препаратов [43].

Так, пациенты обеих групп были разделены на подгруппы 1 и 2 по отношению к величинам концентраций препаратов, измеренных на 2-м и 4-м часе после приема препаратов [43].

По рифампицину группа, принимающих КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), распалась на две подгруппы: быстрых (3 человека: № 7, 8 и 9) и медленных (8 человек) ферментаторов по скорости абсорбции (Рисунок 14). На 95 % уровне значимости различия в средних значениях максимальных концентраций в этих группах не достоверны, однако через два часа концентрация в большей группе (быстрых ферментаторов) выше с ошибкой 0,09 [43].

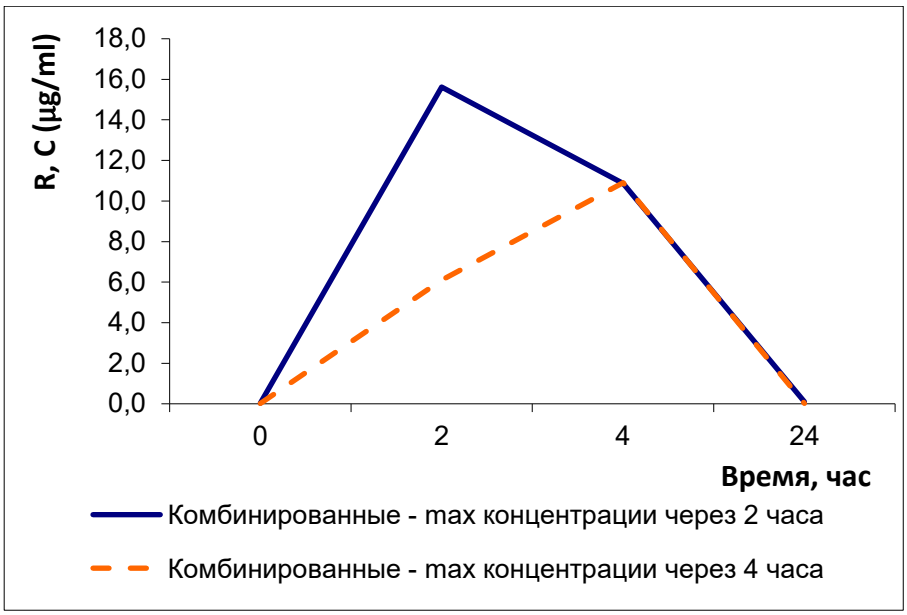


Рисунок 14 – Быстрые и медленные ферментаторы рифампицина в составе КПФД, динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови

Группа, принимающая рифампицин в виде монопрепарата, также распалась на две подгруппы: на быстрых (2 человека: № 07, 08) и на медленных (9 человек) ферментаторов (Рисунок 15) также по скорости абсорбции. При этом, по скорости абсорбции разница наглядна и сопровождается в том и другом случае более высокими значениями достигнутых максимальных концентраций ($p < 0,05$), а по скорости элиминации препарата разница статистически не достоверна. При этом достоверные различия в разнице достигнутых концентраций выявлены для второго часа [43].

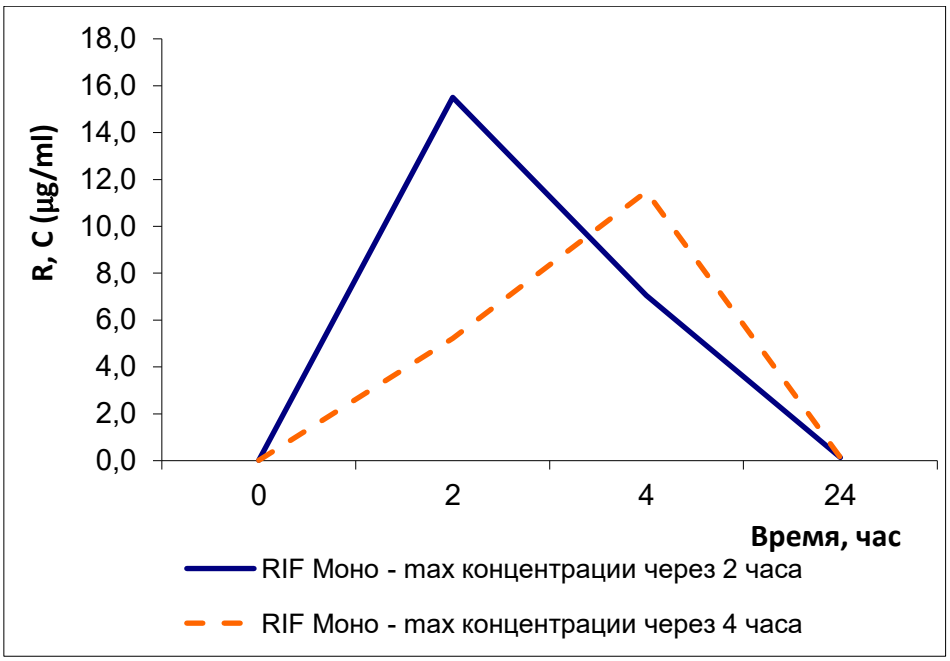


Рисунок 15 – Динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови после его приема в виде монопрепаратов и в комбинированной форме в группах быстрых и медленных ферментаторов рифампицина

Сравнение средних концентраций в сыворотке крови по группам, принимавших препараты в разных формах на моменты времени 0 часов, 2 часа, 4 часа и 24 часа проведено с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями. При расчете p-значения при взаимодействии факторов (Group:Time) для быстрых ферментаторов составило 0,74 и медленных 0,6, что означает отсутствие статистически значимых различий между группами на каждый момент времени. Другими словами, достоверных различий в фармакокинетике исследуемых форм рифампицина не наблюдается (Таблица 21) [43].

Таблица 21 – Средние концентрации быстрых и медленных ферментаторов рифампицина и рифампицина в составе КПФД

Ферментаторы / Время	0	2	4	24	p-значение
Концентрация R в КПФД – быстрые	0,03	15,62	10,87	0,10	0,74
R-монопрепарат – быстрые	0,02	15,5	7,05	0,14	
Концентрация R в КПФД – медленные	0,02	7,63	10,90	0,03	0,6
R-монопрепарат – медленные	0,01	5,21	11,48	0,14	

Из других особенностей кинетики рифампицина отмечается, что в обеих группах наблюдается несколько завышенная максимальная концентрация этого препарата (особенно в подгруппах быстрых ферментаторов) против ожидаемой, указанной в инструкции к препарату и исходя из дозировки препарата. Что в некоторых случаях создает фактор риска к проявлению токсических явлений [43].

4.2 Биодоступность изониазида в составе комбинированного препарата с фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

Ситуация с изменением концентрации изониазида иная. В ходе исследования средняя концентрация изониазида в крови детей в основной группе (комбинированные препараты) через два часа составила (1,71 ± 1,51) μg/ml, а в контрольной группе (монопрепараты) (0,79 ± 0,89) μg/ml. Через 4 часа средняя концентрация H составила в основной группе (1,07 ± 0,62), а в контрольной группе (1,67 ± 1,18) μg/ml (Рисунок 16). Сравнение значений концентрации H в основной и контрольной группах выявило достоверные различия достигнутых концентраций как на 2-м, так и на 4-м часу (p = 0,04). По-видимому, эти различия связаны с тем, что прием КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в основной группе осуществлялся натощак за 30 мин до приема пищи, в отличие от контрольной группы, где H получали после приема пищи, в то время как кровь собиралась в точках времени от начала приема рифампицина (т. е. до приема пищи)

[43].

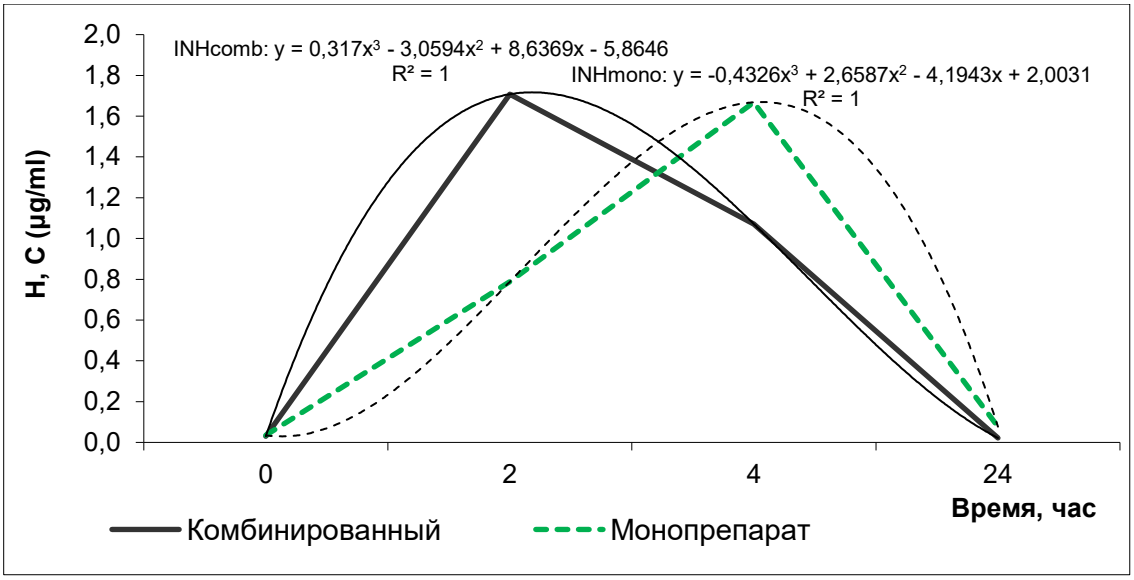


Рисунок 16 – Динамика концентрации изониазида в сыворотке крови после его приема виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

Достоверные различия были выявлены при расчете периода полувыведения, константы элиминации, где $p = 0{,}001$, а также константы скорости абсорбции (последнее также объясняется отсроченным приемом препарата в контрольной группе). Однако, площади под фармакокинетической кривой оказались близкими, не выходящими за рамки статистической погрешности. По остальным параметрам, максимальной концентрации препарата, времени достижения максимальной концентрации лекарственного вещества, несмотря на некоторое различие в величинах, разница также не является достоверной (Таблица 22) [43].

Таблица 22 – Фармакокинетические параметры изониазида в виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД

Фармакокинетика INH	Параметр	Результаты	Достоверность при $p < 0,05$
Основная группа	AUC, мкг/мл*час	10,28 ± 6,11	0,79
Контрольная группа	AUC, мкг/мл*час	13,21 ± 5,29	
Основная группа	Cmax, мкг/мл	2,05 ± 1,33	0,23
Контрольная группа	Cmax, мкг/мл	1,92 ± 1,14	
Основная группа	Tmax, час	2,66 ± 0,94	0,2
Контрольная группа	Tmax, час	3,28 ± 0,95	
Основная группа	T1/2, час	3,39 ± 0,44	0,001
Контрольная группа	T1/2, час	4,33 ± 0,58	
Основная группа	K-el, $час^{-1}$	0,20 ± 0,02	0,001
Контрольная группа	K-el, $час^{-1}$	0,16 ± 0,02	
Основная группа	$K-_a$, $час^{-1}$	0,73 ± 0,09	0,05
Контрольная группа	$K-_a$, $час^{-1}$	0,55 ± ,017	

По изониазиду группа, принимающая КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), также распалась на быстрых (7 человек – группа 1) и медленных (4 человека – № 2, 6, 8 и 9, группа 2) ферментаторов (Рисунок 17) [43].

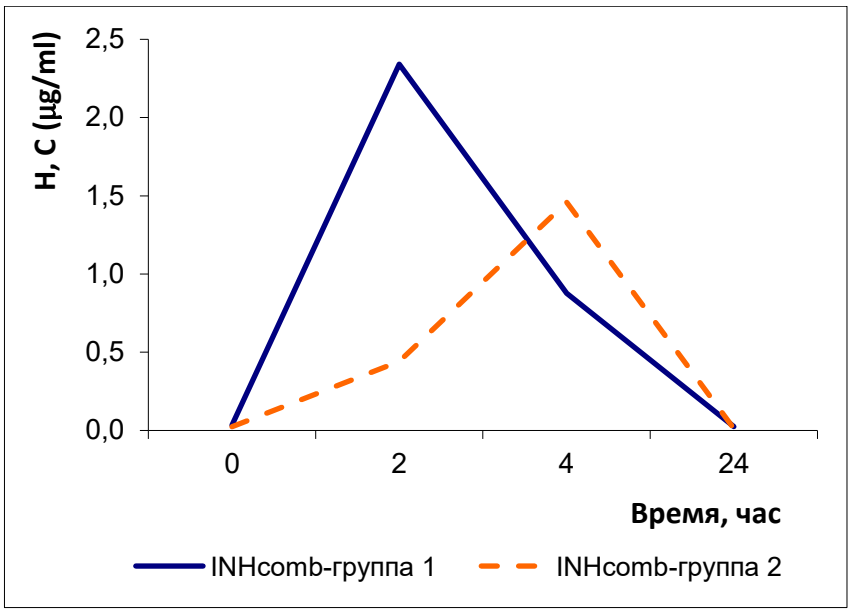


Рисунок 17 – Фармакокинетические кривые изониазида у быстрых (группа 1) и медленных ферментаторов (группа 2) изониазида в составе КПФД

Группа, принимающая монопрепарат, аналогично распалась на две группы: на быстрых (3 человека: № 01, 03 и 06) и медленных (8 человек) ферментаторов (Рисунок 18) [43].

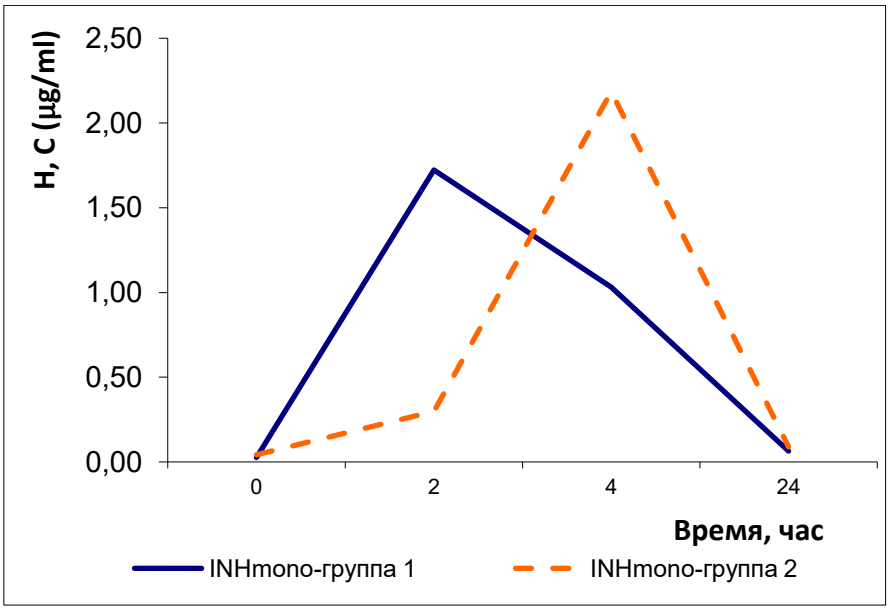


Рисунок 18 – Фармакокинетические кривые изониазида у быстрых и медленных ферментаторов изониазида в виде монопрепаратов

Аналогичное сравнение средних концентраций в сыворотке крови по группам, принимавших препараты в разных формах, на моменты времени 0 часов, 2 часа, 4 часа и 24 часа проведено с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями. При расчете p-значения при взаимодействии факторов (Group: Time) для быстрых ферментаторов составило 0,25 и медленных 0,47, что означает отсутствие статистически значимых различий между группами на каждый момент времени. Другими словами, достоверных различий в фармакокинетике исследуемых форм изониазида не наблюдалось (Таблица 23) [43].

Таблица 23 – Средние концентрации быстрых и медленных ферментаторов изониазида в виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД

Ферментаторы / Время	0	2	4	24	p-значение
Концентрация Н в КПФД – быстрые	0,03	2,34	0,88	0,02	
Н-монопрепарат – быстрые	0,03	1,72	1,03	0,06	0,25
Концентрация Н в КПФД – медленные	0,02	0,44	1,46	0,01	
Н-монопрепарат – медленные	0,04	0,30	2,19	0,09	0,47

Клинические примеры

Подросток В. 16 лет из благополучной семьи впервые обследован в ПТД по месту жительства в сентябре 2018 г., в связи с положительной пробой с АТР от 11.2018г. – пап 11 мм, на КТ ОГК выявлены очаговые изменения на верхушке правого легкого. Госпитализирован в ДТО НМИЦ ФПИ с диагнозом: Очаговый туберкулез С1 правого легкого в фазе инфильтрации, МБТ– [43].

Учитывая, что процесс впервые выявленный, ранее нелеченый с сохранением активности, без бактериовыделения и риска МЛУ, назначено лечение по III РХТ: КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) 4 т. × 1р/д утром натощак (вес 65,7 кг) и четвертым препаратом был назначен Е 1,2 [43].

В день взятия крови на фармакокинетический анализ пациент отметил жалобы на боли в животе, однократную рвоту. Учитывая вышеизложенные жалобы, была также взята кровь на биохимический анализ по cito. В б/х анализе

крови отмечались повышенные трансаминазы, увеличение АЛТ 130 Ед/л, АСТ 151 Ед/л и прямой билирубин 5,3 мкмоль/л. Проведена дезинтоксикационная терапия с положительным эффектом. На полученных хроматограммах плазмы крови после приема КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) видно, что пик R лежит через 2 часа в пределах 22 мкг/мл (R) и H 1,2 мкг/мл (H). То есть, показатель по рифампицину находится на верхней границе допустимости, по изониазиду – в границах допустимой нормы (Рисунок 19). На фоне гепатопротекторных препаратов была отмечена положительная клиническая картина в виде исчезновения вышеуказанных жалоб, однако лабораторные показатели нормализовались только на 23 день до референсных значений [43].

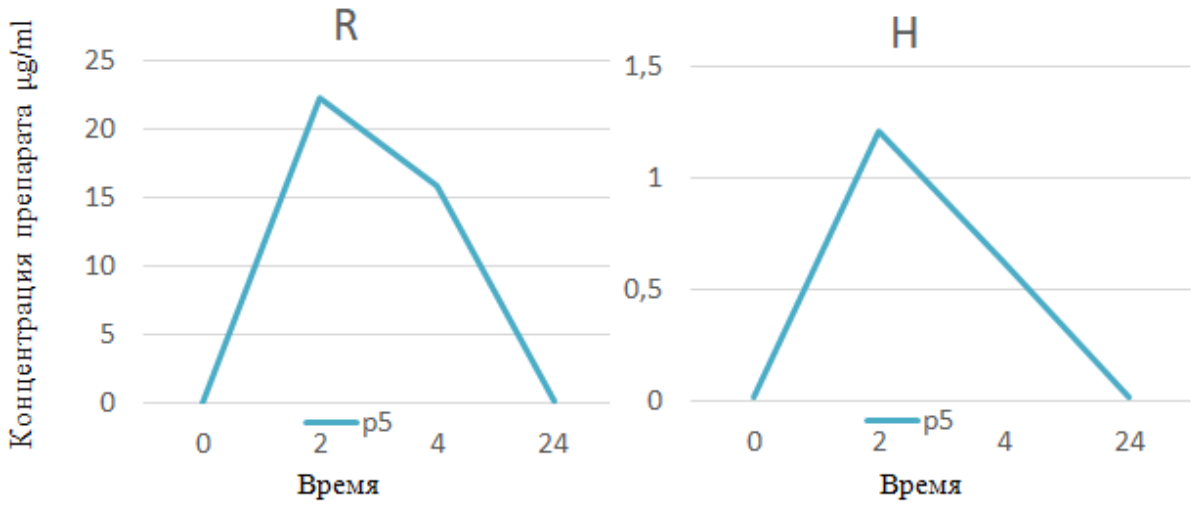


Рисунок 19 – Хроматограммы плазмы крови после приема КПФД

Стоит отметить, что на полученных хроматограммах плазмы крови была зафиксирована высокая концентрация R через 2 часа до 34 мкг/мл (Рисунок 20) у пациента р3 из основной группы и у р05 пациента из контрольной группы концентрация R через 2 часа составила 38 мкг/мл (Рисунок 21), однако клинико-лабораторных изменений в виде гепатотоксических реакций у пациентов отмечено не было [43].

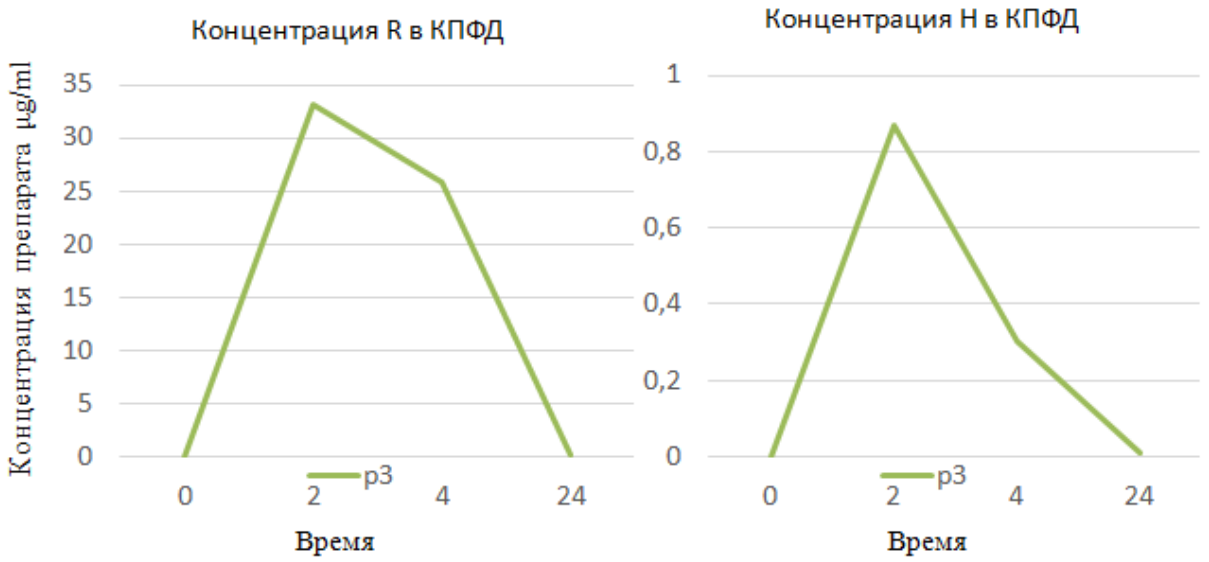


Рисунок20 – Хроматограммы плазмы крови после приема КПФД пациента 3 из основной группы

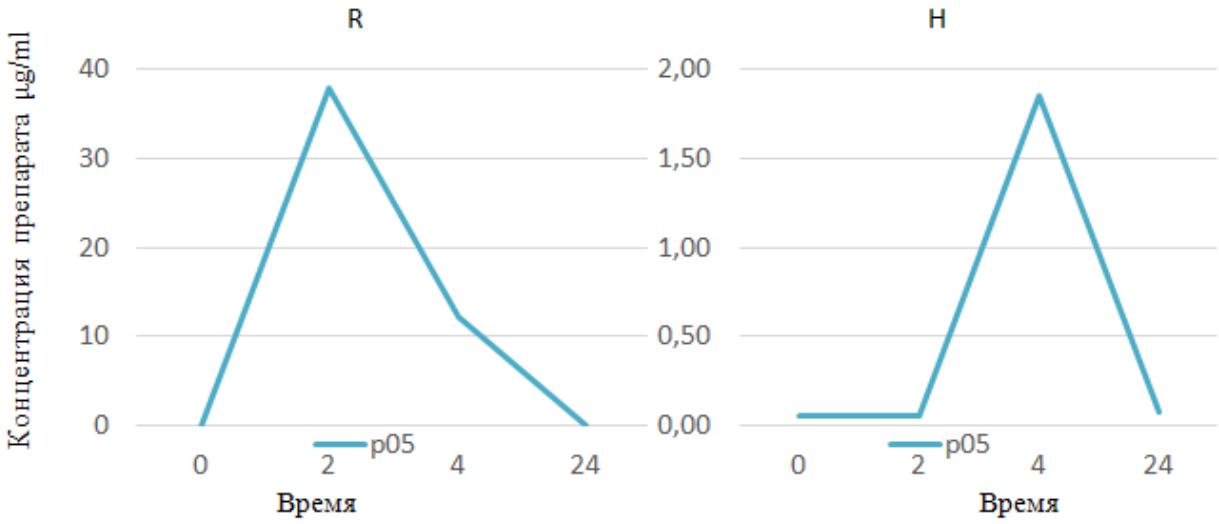


Рисунок 21 – Хроматограммы плазмы крови после приема КПФД пациента 05 из контрольной группы

РЕЗЮМЕ

Одним из факторов, влияющих на биодоступность препарата, является химико-фармацевтический, а именно – форма лекарственного вещества.

Возможно, достоверные различия концентраций рифампицина в крови через 4 часа ($p = 0,03$) при приеме диспергируемой комбинированной формы препарата, по сравнению с приемом R в виде монопрепарата в комбинации с HZE, связано с формой лекарственного вещества и в определенной степени достоверно превосходит биодоступность рифампицина в виде монопрепарата. Основные фармакокинетические параметры рифампицина в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) и в комбинации с HZE представляются равнозначными [43].

Учитывая, что отсчет времени для забора крови на фармакокинетический анализ рассчитывался от момента приема КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) и рифампицина в свободной форме, фармакокинетические параметры изониазида в обеих группах показали достоверные различия при расчете периода полувыведения и константе элиминации ($p < 0,001$). Однако, показатели площади под фармакокинетической кривой, максимальная концентрация препарата, время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества и константа всасывания в обеих группах не показали статистически достоверных различий [43].

Также, не всегда высокая концентрация рифампицина влияет на клинико-лабораторные изменения характерные, например, для гепатотоксических реакции.

Важным преимуществом использования КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) является не только однократный прием, но и диспергируемая форма препарата [43].

Можно отметить также, что комбинированные формы препаратов дают меньший разброс в наблюдаемых фармакокинетических параметрах и поэтому их поведение более предсказуемо. Это позволяет более четко отслеживать их и в перспективе пациент-ориетированного подхода оценивать факторы, влияющие на проявление токсичности и безопасности, а также оценки эффективности режимов, на которые влияют такие факторы как биодоступность препаратов, гетерогенность ферментирующих систем биотрансформации лекарственных средств [43].

С другой стороны, это небольшое исследование показывает, что у детей, так же как и у взрослых, проявляется довольно широкая вариабельность основных кинетических параметров не только по изониазиду, о котором довольно много публикаций, но и по рифампицину, по которому доступных сведений не столь много. При этом, для последнего препарата критичным оказывается состояние систем, обеспечивающих его биодоступность. Игнорирование этих факторов может вести к тому, что в процессе лечения необходимая лечебная концентрация может создаваться в системном кровотоке на время, не обеспечивающее лечебный эффект режима в целом [43].

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туберкулез все еще входит в число 10 основных причин смертности во всем мире, и является одной из важнейших проблем во всех регионах и странах и что распространение эпидемии усугубляется ростом заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и тяжелым бременем туберкулеза, ВИЧ и СПИДа и других сопутствующих заболеваний.

На заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН в сентябре 2018 года обсуждали вопросы, посвященные борьбе с туберкулезом, лидеры всех государств-членов ООН взяли на себя обязательство к 2030г. «положить конец эпидемии туберкулеза»[4].

По оценкам ВОЗ, во всем мире в 2019 г. туберкулезом заболели 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей. В мире заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2 % в год, а в период с 2015 по 2019 г. совокупное снижение составило 9 % [107].

В Российской Федерации отмечается значимая положительная динамика по основным эпидемическим показателям, за период с 2010 по 2019 г. отмечается снижение первичной регистрируемой заболеваемости туберкулёзом от 3,0 % до 9,4 %, при этом значение показателя составило 32,4 на 100 000 [64].

Среди всех впервые зарегистрированных случаев туберкулеза на детский и подростковый возраст 0–17 лет в 2019 г. приходилось 4,5 %. Основные эпидемические показатели по туберкулезу снизились: заболеваемость – с 21,5 до 9,0 на 100 000 детей (в 2,4 раза), распространенность – с 28,3 до 10,6 на 100 000 детей (в 2,7 раза), смертность – с 0,22 до 0,03 на 100 000 детей (в 7,3 раза). Заболеваемость туберкулезом детей 0–14 лет снизилась с 16,4 до 7,7 на 100 000 детей (в 2,1 раза), детей 15–17 лет – с 37,6 до 16,5 на 100 000 детей (в 2,3 раза) [37].

Один из базовых элементов Стратегии Всемирной организации

[4]https://www.who.int/ru/news-room/events/detail/2018/09/26/default-calendar/un-general-assembly-high--level-meeting-on-ending-tb

здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации туберкулеза посвящен мероприятиям, связанным с комплексным лечением и профилактикой туберкулёза, ориентированными на пациента. Индивидуализация лечения пациентов основана на проведении теста лекарственной чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам: при выявлении устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину фторхинолонам назначают препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (второго ряда). При констатации лекарственной чувствительности МБТ лечение пациент получает препаратами первого ряда: рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол.

Всемирная организация здравоохранения, начиная с 1997 г. [97] и по настоящее время [111] рекомендует при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза использовать КПФД. Доказательства свидетельствуют о том, что КПФД не уступают отдельным лекарственным формам противотуберкулезных препаратов в плане эффективности по таким показателям, как безрезультативность лечения, смерть, приверженность лечению и побочные явления.

Следует отметить, в нашей стране применение комбинированных противотуберкулезных препаратов регламентировано приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей», размещенных в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России [23].

Последние годы активно разрабатываются и рекомендуются ВОЗ к применению у детей диспергируемые формы КПФД [140].

Цель нашего исследования посвящена повышению эффективности химиотерапии детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с включением в схему лечения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами.

Объектом исследования были дети и подростки с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 1 до 17 лет включительно с сохраненной или предполагаемой чувствительностью микобактерий туберкулеза к

противотуберкулезным препаратам первого ряда и без риска МЛУ (лечение по I и III режимам химиотерапии).

В нашем исследовании применялся трехкомпонентный комбинированный противотуберкулезный препарат, состоящий из трех противотуберкулезных препаратов первого ряда: Изониазид 150 мг + Пиразинамид 375 мг + Рифампицин 150 мг.

В исследование включены 146 пациентов с подтвержденной или предполагаемой лекарственной чувствительностью возбудителя, составившие условно основную и контрольную группы. Основную группу составили 73 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, получавшие в схеме химиотерапии диспергируемый трехкомпонентный противотуберкулезный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), который принимали однократно утром натощак за 30 минут до еды, растворяя препарат в 50–100 мл воды. Для формирования полного режима химиотерапии четвертым препаратом назначали этамбутол. В редких случаях, при противопоказаниях к применению этамбутола, назначали инъекционный препарат амикацин. Пациентов включали в основную группу в соответствии с критериями включения и невключения. Контрольную группу составили 73 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, в соответствии с I или III режимом химиотерапии назначали противотуберкулезные монопрепараты первого ряда изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, в отдельных случаях при противопоказаниях к этамбутолу назначали инъекционный препарат амикацин. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту.

В обеих группах мальчики и девочки были представлены примерно в равных долях: 45 % и 55 % соответственно. Доля детей дошкольного возраста составила 34,93 % (51 пациент из 146, 95 % ДИ 27,67–42,96). Доля детей в возрасте 7–11 лет составила 27,4 % (40 пациентов, 95 % ДИ 20,81–35,14); несколько большей была доля детей в возрасте от 12 до 17 лет (дети старшего возраста и подростки) – 37,67 % (45 пациентов, 95 % ДИ 23,9–38,72).

Таким образом, в группах исследования преобладали дети школьного возраста (7 лет и старше): их доля составила 65,75 % в основной группе и 64,38 % – в контрольной группе.

Основным методом выявления туберкулеза у детей, вошедших в исследование, служила иммунодиагностика (проба Манту с 2ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным-АТР) – как метод скрининга на туберкулез – положительный результат проб зарегистрирован в 68,49 % случаев (100 пациентов из 146, 95 % ДИ 60,56– 5,47), что послужило поводом для проведения рентгенологического метода дообследования.

При обследовании по контакту с больным туберкулезом выявлено 25,34 % детей (27 человек, 95 % ДИ 13,03–25,57).

По обращаемости за медицинской помощью, с респираторными жалобами и симптомами интоксикации, выявлено 4 пациента: по двое (2,74 %, 95 % ДИ 1,07–6,83) из обеих групп). При профилактическом флюорографическом обследовании было выявлено 5 подростков (3,42 %, 95 % ДИ 1,47–7,76).

На момент поступления были отмечены симптомы интоксикации у 28 (38 %; 95 % ДИ 28,1–49,8) пациентов основной и 30 (41 %; 95 % ДИ 30,5–52,5) пациентов контрольной группы.

Наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) было подтверждено у 3-х (4 %; 95 % ДИ 1,4–11,4) пациентов основной группы и 2-х (3 %; 95 % ДИ 0,8–9,4) – контрольной группы методом культуральных исследований на жидких средах с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT 960, с сохраненной лекарственной чувствительностью ко всем противотуберкулезным препаратам.

Всем пациентам для установления диагноза перед назначением лечения проводили КТ-исследование органов грудной клетки. В обеих группах преобладали пациенты с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ): в основной группе 32 пациента из 73 (43,83 %; 95 % ДИ 28,1–49,8), в контрольной группе 45 пациентов из 73 (61,64 %; 95 % ДИ 28,1–49,8). Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в основной группе был диагностирован у 12 пациентов (16,44 %; 95 % ДИ 9,7–26,6) и во 2 группе – у 10 пациентов (13,7 %; 95 %

ДИ 7,6–23,4).

Очаговый туберкулёз легких в основной группе выявлен у 17 (23,29 %; 95 % ДИ 15,1–34,2) и во 2 группе – у 10 пациентов (13,7 %; 95 % ДИ 7,6–23,4). Инфильтративный туберкулез преобладал в основной группе, был диагностирован у 11 человек (15,07 %; 95 % ДИ 8,6–25), в контрольной – у 7 пациентов (9,6 %; 95 % ДИ 4,7–18,5). У одного пациента, вошедшего в основную группу исследования, был диагностирован диссеминированный туберкулез легких (1,37 %). В контрольной группе у одного пациента впервые выявлена туберкулема легких (1,37 %).

Первичные формы туберкулеза (ПТК, туберкулез ВГЛУ) встречались преимущественно у детей в возрасте до 11 лет: 46,5 % случаев в основной группе и 54,79 % случаев – в контрольной группе.

Таким образом, группы были в целом сопоставимы и по клиническим формам туберкулеза. В обеих группах исследования преобладали пациенты с первичными формами туберкулеза – 60,27 % и 75,34 % соответственно в основной и контрольной группах. Однако нужно отметить, что контингент детей в основной группе исследования был несколько тяжелее по процессам в сравнении с контрольной группой: первичный туберкулезный комплекс диагностирован у 16,4 % детей (у 12 из 73) основной группы и 13,6 % (у 10 из 73) – контрольной группы; вторичные формы туберкулеза чаще встречались у детей основной группы (38,35 % против 23,3 % контрольной группы), инфильтративный туберкулез легких диагностирован у 15,0 % пациентов (у 11 из 73) основной группы против 9,5 % пациентов (у 7 из 73) контрольной группы.

Задачами нашего исследования было оценить клиническую безопасность и эффективность трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Результаты нашего исследования показали относительную безопасность применения комбинированного трехкомпонентного противотуберкулезного

препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом (редко с амикацином 6,84%) в лечении детей с туберкулезом органов дыхания. Побочные нежелательные явления возникали реже, чем у пациентов, принимающих эту же схему химиотерапии, но составленную из монопрепаратов основного (первого) ряда. По нашим данным, схема химиотерапии с КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений почти в 2 раза в сравнении с применением монопрепаратов основного (первого) ряда: в основной группе пациентов был зарегистрирован 21 (28,76 %) эпизод побочных реакций на схему ХТ, в контрольной группе – 32 эпизода (43,83 %) (ОШ 1,933; 95% ДИ 0,973-3,838; p = 0,35).

Что важно, гораздо реже отмечали серьезные нежелательные явления (НЯ), такие как гепатотоксические реакции (повышение аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ), которые встречались в 1,7 раза чаще в контрольной группе пациентов, чем в основной – у 12 (16,5 %; 95 % ДИ 9,6–26,6) и 7 (9,5 %; 95 % ДИ 4,7–18,5) человек из 73 соответственно ($x^2 = 1{,}5$, p = 0,508; ОШ 0,539; 95% ДИ 0,199-1,458).

При удовлетворительной переносимости трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) отмечена эффективность его применения, сравнимая с эффективностью лечения монопрепаратами.

Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 95,7 %, (95 % ДИ 72,7–95,8), 7 (трое из основной и четверо 4 – из контрольной групп) пациентов из 163 (4,3 %, 95 % ДИ 1,8–17,3) не прошли полного обследования к концу 6 или 9 месяца наблюдения (не сделана КТ легких).

Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса химиотерапии в клиническое излечение достигнуто у всех пациентов. Остаточные посттуберкулезные изменения были различны в зависимости от возраста, клинической формы туберкулеза и фазы процесса до начала лечения (оценены у

детей, прошедших КТ-исследование после основного курса ХТ – 70 человек из основной группы и 69 – из контрольной).

Одной из задач являлось изучение фармакокинетики трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сравнении с основными противотуберкулезными монопрепаратами первого ряда, такими как рифампицин и изониазид.

Биодоступность лекарственных средств служит одним из существенных параметров, применяемых в фармакокинетике, а одним из факторов, влияющих на биодоступность препарата, является химико-фармацевтический, а именно – форма лекарственного вещества.

По нашим данным комбинированный препарат с фиксированными дозами показал меньший разброс в наблюдаемых фармакокинетических параметрах.

Сравнение значений концентрации изониазида в основной и контрольной группах выявило достоверные различия достигнутых концентраций как на 2-м, так и на 4-м часу ($p = 0,04$). По-видимому, эти различия связаны с тем, что прием трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в основной группе осуществлялся натощак за 30 мин до приема пищи, в отличие от контрольной группы, где Н получали после приема пищи, в то время как кровь собиралась в точках времени от начала приема рифампицина (до приема пищи).

Средняя концентрация рифампицина в крови детей основной группы через 2 ч составила (13,11 ± 10,626) μg/ml, в контрольной группе – (12,82 ± 9,85) μg/ml, а через 4 ч составила (11,48 ± 6,7) μg/ml в основной группе, (7,11 ± 4,37) μg/ml – в контрольной группе ($p = 0,03$). Возможно, достоверные различия концентраций рифампицина в крови через 4 часа при приеме диспергируемой комбинированной формы препарата по сравнению с приемом рифампицина в виде монопрепарата в комбинации с HZE связано с формой лекарственного вещества и в определенной степени достоверно превосходит биодоступность рифампицина в виде

монопрепарата. Однако основные фармакокинетические параметры рифампицина в составе трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) и в комбинации с HZE представляются равнозначными.

Мы также не отметили связи между высокой концентрацией рифампицина и клинико-лабораторными изменениями, характерными для гепатотоксических реакций.

Можно отметить также, что комбинированные формы препаратов дают меньший разброс в наблюдаемых фармакокинетических параметрах и поэтому их поведение более предсказуемо. Это позволяет более четко отслеживать их и в перспективе пациент-ориетированного подхода оценивать факторы, влияющие на проявление токсичности и безопасности, а также оценки эффективности режимов, на которые влияют такие факторы, как биодоступность препаратов, гетерогенность ферментирующих систем биотрансформации лекарственных средств.

С другой стороны, исследование показывает, что у детей, также, как и у взрослых, проявляется довольно широкая вариабельность основных кинетических параметров не только по изониазиду, о котором довольно много публикаций, но и по рифампицину, по которому доступных сведений не столь много.

Дополнительно мы изучили вкусовые качества трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). По результатам опросника о вкусовой привлекательности КПФД 40 % опрошенных выбрали графу «препарат очень понравился» и «препарат немного понравился» 33 %; 15 % отметили графу «не уверен(на)» и 12 % «препарат немного не понравился», ни один пациент не отметил графу «препарат очень не понравился».

Нужно отметить тот положительный факт, что количество таблеток на прием при лечении КПФД пациентов основной группы уменьшилось в 2,5 раза, по сравнению с контрольной группой. Важным преимуществом использования трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин

150 мг) является не только однократный прием, но и диспергируемая форма препарата.

Все эти факторы способствуют приверженности к лечению и детей и родителей.

Полученные в ходе нашего исследования данные показали удовлетворительную переносимость и эффективность трехкомпонентного противотуберкулезного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом в сравнении с противотуберкулезными монопрепаратами первого ряда, а в частности рифампицина и изониазида. Кроме того, по нашему предположению, одним из факторов, влияющих на биодоступность препарата, является диспергируемая форма лекарственного вещества.

Также следует отметить, что трехкомпонентный противотуберкулезный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) удобен в применении у детей младшего возраста с низкой массой тела, поскольку препарат хорошо растворяется в воде, не обладает неприятными вкусовыми качествами и легко дозируется.

ВЫВОДЫ

1. Противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом в схеме лечения детей и подростков с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания (первый (I) и третий (III) режим химиотерапии) показал достаточный уровень безопасности и переносимости. Наиболее значимые нежелательные явления в виде повышения ферментов печени (гепатотоксические реакции) регистрировались в 1,7 раза реже, чем при приеме раздельных препаратов первого ряда ($x^2 = 1{,}5$, p = 0,508; ОШ 0,539; 95% ДИ 0,199-1,458).

2. Противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) эффективен при лечении детей и подростков по I и III режим химиотерапии: закрытие полостей распада в легочной ткани отмечено у всех пациентов с деструкцией легочной ткани до начала лечения; бактериовыделение к 2 месяцам лечения не зарегистрировано ни в одном случае; клиническое излечение достигнуто у всех пациентов; обострения и рецидива туберкулезного процесса не отмечено по истечении 2-х лет после окончания курса химиотерапии.

3. Биодоступность рифампицина, как основного препарата для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза в комбинированном препарате с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) не уступает биодоступности рифампицина при приеме внутрь в свободной форме.

4. Противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) удобен в применении, особенно у детей дошкольного и младшего школьного возраста, так как таблетка комбинированного препарата с фиксированными дозами легко диспергируется в воде, раствор не обладает неприятными вкусовыми качествами.

5. Применение противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) способствует уменьшению количества противотуберкулезных препаратов в 2,5 раза, что может уменьшать побочные явления и способствовать приверженности к лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям и подросткам при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза органов дыхания рекомендуется по I и III режимам химиотерапии назначать противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) при отсутствии противопоказаний (непереносимость какого-либо препарата, входящего в состав комбинированного препарата с фиксированными дозами) и риска МЛУ ТБ.

2. Детям дошкольного и младшего школьного возраста рекомендуется растворять таблетки противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) для удобства приема внутрь.

3. При приеме противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом необходим мониторинг переносимости (безопасности) препаратов на всем протяжении лечения.

4. Прием противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) может пользоваться преимуществом при лечении детей и подростков по I и III режимам химиотерапии в амбулаторных условиях, поскольку уменьшает количество лекарственных средств на прием и редко вызывает побочные реакции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
Е	этамбутол
ИФ	интенсивная фаза химиотерапии ПТП
КПФД	Комбинированные препараты с фиксированными дозами
КТ	компьютерная томография
ЛС	лекарственные средства
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулезного комплекса
МИК	минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НЯ	нежелательные явления
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ПТП	противотуберкулезные препараты
T½	период полувыведения
ТВГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
Am	амикацин
Amx	амоксициллин + клавулановая кислота
AUC	площадь под кривой
Bq	бедаквилин
Cm	капреомицин
Cmax	максимальное значение концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови.
Cs	циклосерин
Eto	этионамид
H	изониазид
I группа	основная группа, принимающая КПФД
II группа	контрольная группа, принимающая противотуберкулезные монопрепараты основного ряда

Imp	имипенем+ циластатин
Kel	константа скорости элиминации
Km	канамицин
K_a	константа скорости абсорбции
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Mfx	моксифлоксацин
Mp	меропенем
PAS	аминосалициловая кислота
Pto	протионамид
R	рифампицин
Rb	рифабутин
Sfx	спарфлоксацин
Tmax	время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови
Trd	теризидон
Z	пиразинамид

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили [и др., в том числе **А. Д. Пахлавонова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2018. – Т. 96. – № 1. – С. 11–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-11-17.

3. Частота гепатотоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с генетическим полиморфизмом геном-ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков / А. В. Казаков, Г. Н. Можокина, Н. И. Клевно [и др., в том числе **А. Д. Пахлавонова**] // **Туберкулез и болезни легких**. – 2019. – Т. 97. – № 5. – С. 72–73. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-72-73.

4. Особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида, входящих в состав комбинированного препарата для лечения детей с туберкулезом органов дыхания / **А. Д. Пахлавонова**, А. В. Казаков, В. А. Аксенова [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2020. – № 6. – С. 119. DOI: 10.17513/spno.30258.

5. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение) / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, **А. Д. Пахлавонова** [и др.] // **Медицинский совет**. – 2020. – № 17. – С. 91–97. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, В. А. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации / В. А. Аксенова, А. В. Гордина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 80–84. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-80-84.

2. Аксенова, В. А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей / В. А. Аксенова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61. – С. 5.

3. Аксенова, В. А. Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Н. Н. Моисеева // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – С. 58.

4. Аксенова, В. А. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили [и др.; в том числе А. Д. Пахлавонова] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11–17.

5. Арутюнов, А. Г. Тройные комбинации препаратов в кардиологии / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова // Consilium Medicum. – 2018. – № 20 (10). – С. 72–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.72-78.

6. Баласанянц, Г. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. – СПб. : Тактик-Студио, 2011. – 88 с.

7. Барышникова, Л. А. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков / Л. А. Барышникова, В. А. Аксенова, Н. И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (9). – С. 34–39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39.

8. Богадельникова, И. В. Антибактериальная терапия туберкулеза легких : учебное пособие / под ред. И. В. Богадельниковой, М. И. Перельмана. – М., 1997. – 80 с.

9. Вирусологическая и иммунологическая эффективность метаболически благоприятных схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения / Е. И. Веселова, К. А. Кочарян, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 24–31. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-24-31.

10. Вопросы совершенствования противотуберкулезной помощи подросткам / В. А. Фирсова, Е. С. Овсянкина, Т. В. Яцкова, З. П. Григорьева // Проблемы туберкулеза. – 1987. – № 7. – С. 8–10.

11. Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной терапии в условиях снижения артериального давления до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога и клинического фармаколога / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, Г. Ю. Захарова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15 (2). – С. 265–270. DOI: 10.20996/1819- 6446-2019-15-2-265-270.

12. Добровольский, А. В. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства / А. В. Добровольский // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – № 9 (1). – С. 14–27. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27.

13. Докторова, Н. П. Использование комбинированных препаратов в стационаре: взгляд фтизиатров / Н. П. Докторова, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С 66–67.

14. Дорожкова, И. Р. Проблема лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на современном этапе / И. Р. Дорожкова, И. М. Медведева // Туберкулез и экология. – 1997. – № 2. – С. 25–27.

15. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева,

Е. М. Белиловский, С. Е. Борисов, С. А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95 (6). – С. 9–21.

16. Захарова, И. Н. Возможности современных лекарственных фитопрепаратов в лечении заболеваний органов мочевой системы у детей (обзор литературы) / И. Н. Захарова, А. Н. Касьянова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 2. – С. 73–78. DOI: 10.26442/26586630.2019.2.190448.

17. Изучение проблем использования комбинированных препаратов для лечения больных туберкулезом в Новгородской области (по результатам анкетирования) / А. В. Карпов, Л. В. Мохирева, Т. В. Максимовская, С. Н. Цветова // Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом : материалы юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН. – Москва, 2011. – С. 85–88.

18. Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования / М. А. Романова, А. В. Мордык, Е. А. Мерко, Е. С. Леонтьева // Педиатрическая фармакология. – 2016. – № 13 (2). – С. 95–100. DOI: 10.15690/pf.v13i2.1549.

19. Использование комбинированных препаратов в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / О. М. Котешкова, Н. А. Демидов, М. Б. Анциферов, О. В. Духарева // Лечебное дело. – 2020. – № 2. – С. 25–30. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12208.

20. Кавтарашвили, С. М. Приверженность к лечению туберкулеза при применении диспергируемых таблеток у детей и подростков / С. М. Кавтарашвили, А. В. Казаков // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 76–79.

21. Келасова, Н. Эффективность лечения препаратом «ЛОМЕКОМБ» молодых больных туберкулезом легких / Н. Келасова, В. А. Аксенова // Врач. – 2007. – № 8. – С. 32–34.

22. Климов, Г. В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом / Г. В. Климов, Н. Г. Ершова, Е. В. Богданова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42–50.

23. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей» (утв. Минздравом

России) – последняя редакция, 2020. База НПА (bazanpa.ru). – URL: https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4672307. – Текст : электронный.

24. Комбинированные антиретровирусные препараты, содержащие ламивудин и зидовудин, для лечения ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни / Н. В. Сизова, Т. С. Корнеева, В. В. Браткова [и др.] // Актуальные вопросы. – 2017. – № 1. – С. 58–65.

25. Комбинированные препараты с фиксированными дозами. Кому назначают, какая переносимость и эффективность / Н. В. Козлов, И. Н. Охотина, Н. Д. Пирогова [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 36–49.

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

27. Кузьмина, Н. В. Применение комбинированного препарата Фтизамакс при проведении химиотерапии больных туберкулезом. Методические рекомендации для врачей-фтизиатров и ординаторов, обучающихся по специальности 31.08.51 – фтизиатрия / Н. В. Кузьмина, Н. В. Нелидова. – Сургут, 2018. – URL: https://elib.surgu.ru/fulltext/umm/2645. – Текст : электронный.

28. Левашов, Ю. Н. Оценка эффективности и безопасности комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких / Ю. Н. Левашов, А. В. Елькин, Л. А. Скворцова // Человек и лекарство : тезисы докладов XV Российского национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 196.

29. Лечение туберкулеза : рекомендации – 4-е изд. – ВОЗ, 2011. – 185 с. – URL: www.who.int. – Текст : электронный.

30. Мартьянова, Е. П. Переносимость антибактериальных препаратов при длительной терапии туберкулеза у детей и подростков : специальность : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мартьянова Елена Петровна ; ЦНИИ туберкулеза. – Москва, 1987. – 172 с. : ил. –

Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

31. Мишин, В. Ю. Лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких комбинированными таблетками с фиксированными дозами / В. Ю. Мишин, Ю. Г. Григорьев, А. Е. Дитятков // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 58–60.

32. Мишин, В. Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины / В. Ю. Мишин // Consilium Medicum. – 2008. – № 3. – С. 20–25.

33. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. П. Аксютина, Л. В. Пузырёва // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22 (22). – С. 92–97.

34. Мохирева, Л. В. Эффективность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных впервые выявленным туберкулезом легких : специальность : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мохирева Л. В. ; – Москва, 2013. – 28 с. : ил. – Библиогр.: с. – Место защиты: – Текст : непосредственный.

35. MYRIN возможности применения у больных туберкулезом легких / Б. Л. Медников, В. И. Литвинов, Т. А. Румянцева [и др.] //В кн.: Химиотерапия туберкулеза. – Москва : НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сетаюва, 2000. – С. 44–45.

36. Нарышкина, С. Л. Особенности клиники и терапии больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью / С. Л. Нарышкина, В. А. Краснов, В. А. Поташова // Туберкулез сегодня : материалы VII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2003. – С. 246.

37. Нечаева, О. Б. Туберкулез у детей России / О. Б. Нечаева // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.

38. Нечаева, О. Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 года / О. Б. Нечаева,

С. А. Стерликов, Н. Б. Хуриева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 25–34.

39. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90. – № 6. – С. 62–63.

40. Овчинникова, Ю. Э. Эффективность применения комбинированного препарата изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг в терапии туберкулеза органов дыхания у детей / Ю. Э. Овчинникова, А. А. Старшинова, И. Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 7 – С. 48–53.

41. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016–2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – С. 81.

42. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2017–2018 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М. : РИО ЦНИИОИЗ, 2019. – 32 с.

43. Пахлавонова, А. Д. Особенности фармакокинетики рифампицина и изониазида, входящих в состав комбинированного препарата для лечения детей с туберкулезом органов дыхания / А. Д. Пахлавонова, А. В. Казаков, В. А. Аксенова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 119-119.

44. Похитонова, М. П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей / М. П. Похитонова. – М. : Медицина; 1965. – С. 258.

45. Пропедевтика детских болезней : учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008 – 464 с.

46. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2016–2017 гг. (статистические материалы). – М. РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 95 с.

47. Романова, М. А. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей

патологией / М. А. Романова, А. В. Мордык // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 77–82.

48. Российская Федерация. Приказы. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания : вступ. в силу с 27.03.2015 : [Утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 года № 951]. – Москва, 2015. – 34 с. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

49. Российская Федерация. Распоряжения. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств : вступ. в силу 18.01.2010 : [утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 года № 2135-р]. – Москва, 2010. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

50. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции / В. А. Аксенова, Д. Т. Леви, Н. В. Александрова, Д. А. Кудлай // БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145–151.

51. Соколова, Г. Б. Клиническая и экспериментальная фармакология как основа стратегии и тактики химиотерапии туберкулеза (1970–2008 гг.) / Г. Б. Соколова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86. – № 12. – С. 22–27.

52. Соколова, Г. Б. Новые отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты Фтизоэтам и Фтизопирам / Г. Б. Соколова, Г. И. Можокина, Н. А. Елистратова // Большой Целевой Журнал о туберкулезе. – 2000. – № 9. – С. 15, 27.

53. Соколова, Г. Б. Основы экспериментальной и клинической фармакологии / Г. Б. Соколова, А. Д. Куничан, В. А. Корякин // Эксперим. и клин. фармакология противотуберкулезных препаратов : сб. науч. тр. – Москва : Московский НИИ туберкулеза, 1992. – С. 3–7.

54. Спивак, Л. Г. Эффективность и безопасность применения препарата витапрост® плюс у пациентов с хроническим бактериальным простатитом, а также у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы до и после

трансуретральной резекции для профилактики осложнений / Л. Г. Спивак, Д. В. Платонова // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 24. – С. 16–21.

55. Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке) / В. А. Аксенова, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно, В. Н. Лапшина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 3 (10). – С. 7–11.

56. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики / В. А. Аксёнова, Д. Т. Леви, Н. В. Александрова [и др.] // Педиатрия. – 2017. – № 15 (144). – С. 9–15.

57. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике / Л. В. Мохирева, Е. Н. Хосева, О. О. Каркач [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 141–148.

58. Фармакоэпидемиологическое исследование эффективности фиксированных комбинированных препаратов при лечении пациентов с артериальной гипертонией в амбулаторной практике / Е. В. Якухная, Е. В. Соляник, В. В. Хитрина, Ю. В. Кузнецова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15 (2). – С. 191–197. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-191-197.

59. Фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов: стандарты применения в РФ, США и Европе / Ю. А. Сорокина, Д. М. Гаврилова, М. В. Копылова, А. Л. Барсук // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 12 (78). – С. 173–176. DOI: 10.23670/IRJ.2018.78.12.031.

60. Фтизоэтам В6 и Фтизопирам В6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий / А. П. Зуев, Л. В. Мохирева, Н. И. Юрченко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44–52.

61. Хоменко, А. Г. Эффективность комбинированных таблеток рифатер и рифинаг при лечении больных с впервые выявленным туберкулезом легких / А. Г. Хоменко, В. Ю. Мишин // Новые лекарственные препараты. – 1997. – № 12. – С. 14–21.

62. Чучалин, А. Г. Диагностика респираторных заболеваний // Респираторная медицина : Руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 16 с.

63. Эпидемиология туберкулёза у детей / В. А. Аксенова, С. А. Стерликов, Е. М. Белиловский [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8–43. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.

64. Эргешов, А. Динамика эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации / А. Эргешов, Л. Русакова, С. Стерликов // Buletinul Academie ideŞtiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale. – 2021. – Т. 69. – №. 1. – С. 12–15.

65. Эффективность и безопасность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением и высоким риском развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / В. А. Краснов, А. В. Свистельник, Д. В. Степанов, Л. В. Мохирева / Человек и лекарство : тезисы докладов XV Российского национального конгресса. – Москва, 2008. – С. 181–182.

66. Эффективность и побочное действие комбинированного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев [и др.] // Учебное пособие для врачей «Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя». – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.

67. Эффективность комбинированного препарата протиокомб при лечениибольных рецидивами туберкулеза легких / В. Ю. Мишин, А. С. Кононец, Л. И. Голубева [и др.]. – Туберкулез в России : материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – Москва, 2007. – С. 441–442.

68. A mathematical model of tuberculosis (TB) transmission with children and adults groups: A fractional model / M. A. Khan, E. Bonyah, Z. Hammouch, E. M. Shaiful // AIMS Mathematics. – 2020. – Vol. 5 (4). – P. 2813–2842. DOI: 10.3934/math.2020181.

69. Acceptability, compliance, and adverse reactions when isoniazid, rifampin, and pyrazinamide are given as a combined formulation or separately during three-times-weekly antituberculosis chemotherapy / Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council // American Review of Respiratory Disease. – 1989. – Vol. 140. – P. 1618–1622. DOI: 10.1164/ajrccm/140.6.1618.

70. Accuracy of Xpert Ultra in diagnosis of pulmonary tuberculosis among children in Uganda: a substudy from the SHINE trial / W. Ssengooba, J. D. D. Iragena, L. Nakiyingi [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2020. – Vol. 58 (9). – P. e00410–20. DOI: 10.1128/JCM.00410-20.

71. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data / D. A. Jolliffe, D. Ganmaa, C. Wejse [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53. – P. 1802003. DOI: 10.1183/13993003.02003-2018.

72. Albanna, A. S. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis / A. S. Albanna // Eur Res. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 721–732. DOI: 10.1183/09031936.00180612.

73. Anonymous. The promise and the reality of fixed-dose combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization // Tuber Lung Dis. – 1994. – Vol. 75. – P. 180–181. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90004-3.

74. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance surveillance 1994–1997 / World Health Organization and IUATLD. – Geneva : WHO, 1997. – 229 p.

75. Antituberculosis fixed multi-dose combination and single drug therapy in active tuberculosis: What is about drug hypersensitivity reactions? / S. Majdoub, H. Daghfouss, S. Saad [et al.] // Eur Resp Soc. – 2016. – Vol. 2016. – P. a1112. DOI: 10.1183/13993003.

76. Bacillus Calmette-Guérin strains with defined resistance mutations: a new tool for tuberculosis laboratory quality control / S. N. Danchuk, F. McIntosh, F. B. Jamieson [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – Vol. 26, Iss. 3. – P. 384.e5–384.e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.10.033.

77. Chabala, C. Sorter treatment for minimal tuberculosis in children (SHINE): a study protocol for a randomized controlled trial / C. Chabala, A. Turkova, Margaret J. Thomason // BioMed Center. – 2018. – Vol. 19. – P. 237. DOI: 10.1186/s13063-018-2608-5.

78. Chaulet, P. Clinical trial of a combination of three drugs in fixed proportions in the treatment of tuberculosis. Groupe de Travail sur la Chimiothérapie de la Tuberculose./ P. Chaulet, F. Boulahbal // Tuberculosis and Lung Disease. – 1995. – Vol. 76 (5). – P. 407–412. DOI: 10.1016/0962-8479(95)90006-3.

79. Clinical treatment outcomes of tuberculosis treated withthe basic regimen recommended by the Brazilian National Ministry of Health using fixed-dose combination tablets in the greater metropolitan area of Goiânia, Brazil / A. C. Ferreira, J. L. Silva Júnior, M. B. Conde, M. F. Rabahi // Jornal Brasileiro de Pneumologia. – 2013. – Vol. 39 (1). – P. 76–83. DOI: 10.1590/s1806-37132013000100011.

80. Comparison of a four-drug fixed dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis / A. Bartacek, D. Schutt, B. Panosch, M. Borek // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2009. – Vol. 13. – P. 760–766. PMID: 19460254.

81. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment / J. T. Wu, C. T. Chiu, Y. F. Wei, Y. F. Lai // Clinics (SãoPaulo). – 2015. – Vol. 70 (6). – P. 429–434. DOI: 10.6061/clinics/2015(06)08.

82. Connor, J. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence A systematic review / J. Connor, N. er Raft, A. Rodgers // Bulletin of the World Health Organization. – 2004. – Vol. 82. – P. 935–939. PMID: 15654408.

83. Considerations about the efficiency of treatment regimens with fixed Rifampicin-Isoniazid combinations in pulmonary tuberculosis / I. Munteanu, I. Husar, C. Didilescu, I. P. Stoicescu // Pneumologia. – 2004. – Vol. 53 (1). – P. 23–25. PMID: 18210717.

84. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifapentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a

decision analysis study / T. N. Doan, G. J. Fox, M. T. Meehan [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2019. – T. 74, №. 1. – P. 218–227. DOI: 10.1093/jac /dky403.

85. Design and optimization of a child-friendly dispersible tablet containing isoniazid, pyrazinamide, and rifampicin for treating tuberculosis in pediatrics / J. Suárez-González, A. Santoveña – Estévez, M. Soriano, J. B. Fariñahttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944867/ - affiliation-2 [et al.] // Drug development and industrial pharmacy. – 2020. – T. 46. – №. 2. – C. 309–317. DOI: 10.1080/03639045.2020.1717516.

86. Determination of isoniazid acetylation patterns in tuberculosis patients receiving DOT therapy under the Revised National tuberculosis Control Program (RNTCP) in India / F. Imam, M. Sharma, K. U. Khayyam [et al.] // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2020. – T. 28. – №. 6. – P. 641–647. DOI: 10.1016/ j.jsps.2020.04.003.

87. Donald, P. R. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in children / P. R. Donald // Pediatr Rep. – 2011. – Vol. 3. – P. e16. DOI: 10.4081/pr.2011.e16.

88. Donald, P. R. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rifampicin in adults and children in relation to the dosage recommended for children / P. R. Donald, J. S. Maritz, A. H. Diacon // Tuberculosis. – 2011. – Vol. 91 (3). – P. 196–207. DOI: 10.1016/j.tube.2011.02.004.

89. Effectiveness of interventions for diagnosis and treatment of tuberculosis in hard-to-reach populations in countries of low and medium tuberculosis incidence: a systematic review / C. C. Heuvelings, S. G. de Vries, P. F. Greve [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2017. – T. 17. – №. 5. – P. e144-e158. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30532-1.

90. Efficacy and Safety of a 4-Drug Fixed-Dose Combination Regimen Compared With Separate Drugs for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. The Study C Randomized Controlled Trial / C. Lienhardt, S. V. Cook, M. Burgos [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 305 (14). – P. 1415–1423. DOI: 10.1001/jama.2011.436.

91. Efficacy and safety of a four-drug fixed-dose combination regimen versus separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-

analysis / G. C. Lima, E. V. Silva, P. de O Magalhães, J. S. Naves // Braz J Microbiol. – 2017. – Vol. 48 (2). – P. 198–207. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.12.003.

92. El-Kholy, M. Fixed-dose combination versus separate drug formula for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis / M. El-Kholy, S. Sadek, O. Mahran // Egyptian Journal of Bronchology. – 2018. – Vol. 12 (3). – P. 346. DOI: 10.4103/ ejb.ejb_61_17.

93. Elucidation of drug resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis isolates from North India by whole-genome sequencing / S. Sethi, Y. Hao, S. M. Brown, [et.al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2020. – Vol. 20. – P. 11–15. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.05.019.

94. Ethambutol dosage for the treatment of children: Literature review and recommendations / P. R. Donald, D. Maher, J. S. Maritz, S. Qazi // Int J Tuberculosis Lung Dis. – 2006. – Vol. 10. – P. 1318–1330. PMID: 17167947.

95. First WHO Global Ministerial Conference on Ending TB in the Sustainableи Development Era: A Multisectoral Response. – Moscow, 2017. – P. 16–17.

96. Fixeddose combination chemotherapy versus multiple, singledrug chemotherapy for tuberculosis / L. X. Zhang, G. Q. Kan, D. H. Tu [et al.] // Current Therapeutic Research. – 1996. – Vol. 57 (11). – P. 849–856.

97. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis : Report of an informal meeting held in Geneva Tuesday, 27 April 1999 / R. Laing, B. Fourie, G. Ellard [et al.]. – WHO : Communicable Diseases Cluster, 1999. – 47 p.

98. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis / C. R. Gallardo, D. R. Comas, A. V. Rodríguez [et al.] // Cochrane Database SystRev. – 2016. – Vol. 2016 (5). – P. CD009913. DOI: 10.1002/14651858.

99. Frydenberg, A. R. Toxicity of first-line drugs for treatment of tuberculosis in children: review / A. R. Frydenberg, S. M. Graham // Trop Med Int Health. – 2009. – Vol. 14. – P. 1329–1337. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2009.02375.x.

100. GBD Tuberculosis Collaborators. Global, regional, and national burden of tuberculosis from 1990 to 2016: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and

Risk Factors (GBD) 2016 Study // Lancet Infect Dis. – 2018. – Vol. 18. – P. 1329–1349. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30625-X.

101. Global epidemiology of tuberculosis / P. Glaziou, C. Sismanidis, K. Floyd [et al.] // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2015. – № 5. – P. a017798. DOI: 10.1101/cshperspect.a017798.

102. Global tuberculosis control / World Health Organization. – WHO, 2010.

103. Global Tuberculosis Control. WHO report 1998 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 1998. – 157 p.

104. Global tuberculosis report 2013 / World Health Organization. – France : WHO, 2013. – 303 p.

105. Global tuberculosis report 2018 / World Health Organization. – France : WHO, 2018. – 243 p.

106. Global tuberculosis report 2019 / World Health Organization. – France : WHO, 2019. – 283 p.

107. Global tuberculosis report 2020 / World Health Organization. – WHO, 2020. – 232 p.

108. Graham, S. M. The background and rationale for a new fixed-dose combination for first-line treatment of tuberculosis in children / S. M. Graham, M. Grzemska, R. P. Gie // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 3–8. DOI: org/10.5588/ijtld.15.0416.

109. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. – URL: http://www.who.int/tb/. – Текст : электронный.

110. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. – 2nd ed. – Geneva : WHO, 2014. – 146 p.

111. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care / World Health Organization. – Geneva, 2017. – 74 p.

112. Health technology assessment of fixed-dose combination regimen in treatment of newly diagnosed smear-positive pulmonary tuberculosis: A meta-analysis Article / G. Singh, S. Patrikar, D. R. Basannar, V. K. Bhatti // Medical Journal Armed Forces India. – 2019. – Vol. 76 (2). – P. 192–200. DOI: 10.1016/j.mjafi.2018.12.002.

113. High-dose rifapentine with or without moxifloxacin for shortening treatment of pulmonary tuberculosis: Study protocol for TBTC study 31/ACTG A5349 phase 3 clinical trial / S. E. Dorman, P. Nahid, E. V. Kurbatova [et al.] // Contemporary Clinical Trials. – 2020. – Vol. 90. – P. 105938. DOI: 10.1016/j.cct.2020.105938.

114. Hussels, H. Ethambutol and rifampicin serum levels in children: Second report on the combined administration of ethambutol and rifampicin / H. Hussels, U. Kroening, K. Magdorf // Pneumonologie. – 1973. – Vol. 149. – P. 31–38. DOI: 10.1007/BF02179950.

115. Identification of Mycobacterium tuberculosis peptides in serum extracellular vesicles from persons with latent tuberculosis infection / C. Mehaffy, N. A. Kruh-Garcia, B. Graham [et.al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2020. – Vol. 58, Iss. 6. – P. e00393-20. DOI: 10.1128/JCM.00393-20.

116. Iftikhar, S. Potential Disadvantages Associated with Treatment of Active Tuberculosis Using Fixed-Dose Combination / S. Iftikhar, M. Sarwar // A Review of Literature Journal of Basic and Clinical Pharmacy. – 2017. – Vol. 8. – P. S131–136.

117. Incorporating social justice and stigma in cost-effectiveness analysis: drug-resistant tuberculosis treatment / A. Zwerling, D. Dowdy, A. Von Delft [et al.] //The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2017. – Vol. 21. – №. 11. – P. S69-S74. DOI: 10.5588/ijtld.16.0839.

118. Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia? / A. A. Suryanto, J. Van den Broek, M. Hatta [et al.] // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2008. – Vol. 12 (2). – P. 174–179. PMID: 18230250.

119. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis / H. S. Schaaf, D. P. Parkin, H. I. Seifart [et al.] // Arch Dis Child. – 2005. – Vol. 90. – P. 614–618. DOI: 10.1136/adc.2004.052175.

120. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for pediatric dosing guidelines / H. McIlleron, M. Willemse, C. J. Werely [et al.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 1547–1553. DOI: 10.1086/598192.

121. Isoniazid, Pyrazinamide and Rifampicin Content Variation in Split Fixed-Dose Combination Tablets / T. Pouplin, P. N. Phuong, P. V. Toi [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. e102047. DOI: 10.1371/journal.pone.0102047.

122. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers / S. S. Wu, C. S. Chao, J. H. Vargas [et al.] // Transplantation. – 2007. – Vol. 84. – P. 173–179. DOI: 10.1097/01.tp.0000269104.22502.d2.

123. Kotti, A. Antituberculosis fixed multi-dose combination and single drug therapy in active tuberculosis: What is the benefit? / A. Kotti // Eur Resp Soc. – 2011.

124. Laing, R. O. Tuberculosis drug issues: prices, fixed-dose combination products and second-line drugs / R. O. Laing, K. M. McGoldrick // INT J TUBERC LUNG DIS. – 2000. – Vol. 4 (12). – P. S194–S207. PMID: 11144553.

125. Levin, S. Principles of combination therapy / S. Levin, A. A. Harris // Bulletin of the New York Academy of Medicine. – 1975. – Vol. 51 (9). – P. 1020–1038.

126. Levy, G. Fixed-ratio drug combinations: Pharmacokinetic considerations; in Lasagna (Ed) Combination Drugs Their Use and Regulation / G. Levy. – New York : Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, 1975. – P. 16–21.

127. Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection / S. M. Graham, D. J. Bell, S. Nyirongo [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – P. 407–413. DOI: 10.1128/AAC.50.2.407-413.2006.

128. Managing Tuberculosis at National Level. Plan Supplies (WHO training modules for TB managers). Global Tuberculosis Programme (GTB) / World Health Organization.. – Geneva : WHO, 1996. – P. 24–25.

129. New Chemical Entity Exclusivity Determinations for Certain Fixed Combination Drug Products. Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – Procedural, 2014. – 11 p.

130. Olliaro, P. L. Designing noninferiority tuberculosis treatment trials: Identifying practical advantages for drug regimens with acceptable effectiveness / P. L. Olliaro, M. Vaillant // PLoS medicine. – 2019. – Т. 16. – №. 7. – P. e1002850.

DOI: 10.1371/journal.pmed.1002850.

131. Operational guide for national tuberculosis control programmers on the introduction and use of fixed-dose combination drugs / S. Phanouvong, H. Vrakking, L. Blanc [et al.]. – World Health Organization, 2002. – 81 p.

132. Overview of Tuberculosis Tuberculosis Control in Migrating Population / W. Yu, Y. Wang, J. Mei [et al.]. – Springer, 2020. – P. 1–10.

133. Pharmacokinetic studies on antituberculosis regimens in humans. 1. Absorption and metabolism of the compounds used in the initial intensive phase of the short-course regimens: single administration study / G. Acocella, R. Conti, M. Luisetti [et al.] // AmRevRespirDis. – 1985. – Vol. 132. – P. 510–515. DOI: 10.1164/arrd. 1985.132.3.510.

134. Pharmacokinetics of anti-TB drugs in Malawian children: reconsidering the role of ethambutol / R. Mlotha, D. Waterhouse, F. Dzinjalamala [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2015. – Vol. 70. – P. 1798–1803. DOI: 10.1093/jac/dkv039.

135. Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in Venezuelan children younger than 16 years of age: Supportive evidence for the implementation of revised WHO dosing recommendations / L. M. Verhagen, D. Lopez, P. W. Hermans [et al.] // Trop Med Int Health. – 2012. – Vol. 17. – P. 1449–1456. DOI: 10.1111/tmi.12003.

136. Pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs using WHO revised dosage in children with tuberculosis with and without HIV coinfection / A. Kwara, F. S. Gillani, H. Yang [et al.] // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2016. – Vol. 5. – №. 4. – P. 356–365. DOI: 10.1093/jpids/piv035.

137. Pharmacokinetics of the first-line antituberculosis drugs in Ghanaian children with tuberculosis with or without HIV coinfection / S. Antwi, H. Yang, A. Enimil [et al.] // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2017. – T. 61. – №. 2. – P. e01701–16. DOI: 10.1128/AAC.01701-16.

138. Pramudita, A. Fixed-dose Combination Antituberculosis Therapy as a Risk Factor for Tuberculosis Recurrence: an Evidence-based Case Report / A. Pramudita, C. M. Rumende, A. Findyartini // Acta Med Indones – Indones J Intern Med. – 2017. – Vol. 49. – № 2. – P. 175–182. PMID: 28790234.

139. RCTAI. Research Committee of the Tuberculosis Association of India. Fifth tuberculosis association of India: short course chemotherapy trial // Indian Journal of Tuberculosis. – 1989. – Vol. 36 (2). – P. 95–101.

140. Report of the meeting to review the paediatric antituberculosis drug optimization priority list / World Health Organization. – Geneva, 2021. – 46 p.

141. Requirements for the clinical evaluation of new anti-tuberculosis agents in children / P. R. Donald, A. Ahmed, W. J. Burman [et al.] // Int J Tuber Lung Dis. – 2013. – Vol. 17. – P. 794–799. DOI:10.5588/ijtld.12.0567.

142. Results at 30 months of a randomized trial of FDCs and separate drugs for the treatment of tuberculosis / A. J. Nunn, S. V. Cook, M. Burgos [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. – Vol. 18 (10). – P. 1252–1254. DOI: 10.5588/ijtld.14.0281.

143. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis / H. S. Schaaf, M. Willemse, K. Cilliers [et al.] // BMC Med. – 2009. – Vol. 7. – P. 19. DOI: 10.1186/1741-7015-7-19.

144. Safety and Disease Evolution of Fixed-Dose Combination of Antitubercular Treatment Compared to Separate-Drugs Preparation in Extra-Pulmonary Tuberculosis / H. Ben Ayed, M. Koubaa, K. Rekik, C. Marrakchi [et al.] // Current Pharmacology Reports Springer Nature Switzerland AG. – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 1–7. DOI: 10.1007/s40495-018-0154-1.

145. Schipani, A. A simultaneous population pharmacokinetic analysis of rifampicin in Malawian adults and children / A. Schipani // Br J Clin Pharmacol. – 2016. – Vol. 81. – P. 679–687. Doi: 10.1111/bcp.12848.

146. Semenova, O. V. Assessment of the use of a multicomponent drug in the treatment of new cases of pulmonary tuberculosis / O. V. Semenova // Problemy Tuberkuleza I Bolezne Legkikh. – 2003. – Vol. 11. – P. 22–25. PMID: 14689793.

147. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis / A. G. Grace, A. Mittal, S. Jain [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – Iss. 12. DOI: 10.1002/14651858.

148. Side effects of tuberculosis treatment with fixed dose combinations / H. Q. Zhang, X. E. Xi, Y. L. Wang [et al.] // Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 379–388. PMID: 26122226.

149. Su, W. J. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up / W. J. Su, R. P. Perng // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2002. – Vol. 6 (11). – P. 1029–1032. PMID: 12475151.

150. Teo, S. K. Assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in the initial phase of chemotherapy in three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis: a five-year follow-up report / S. K. Teo // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 1999. – Vol. 3 (2). – P. 126–132. PMID: 10091877.

151. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era / K. Floyd, P. Glaziou, A. Zumla, M. Raviglione // Lancet Respir Med. – 2018. – Vol. 6. – P. 299–314. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30057-2.

152. The promise and reality of fixed-dose combinations with rifampicin. A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization // Tubercule Lung Dis. – 1994. – Vol. 75. – P. 180–181. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90004-3.

153. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis / B. Blomberg, S. Spinaci, B. Fourie, R. Laing // Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – Vol. 79 (1). – P. 61–68. PMID: 11217670.

154. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis / L. Martinez, O. Cords, C. R. Horsburgh [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10228). – P. 973–984. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.

155. Toujani, S. Contribution of fixed-dose combinations in the treatment of tuberculosis / S. Toujani // Tunis Med. – 2016. – Vol. 94. – P. 401–405. PMID: 28051229.

156. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes / D. Maher, P. Chaulet, S. Spinaci, A. D. Harries. – Geneva : World Health Organization, 1997. – P. 25–31. (Chapter 4. Standardised treatment regimens), P. 71–74. (Annex 3: Fixeddose combinations of anti-tuberculosis drugs).

157. Treatment of tuberculosis: guidelines / World Health Organization. – 4th ed. – WHO, 2009. – 139 p.

158. Treatment outcomes and tolerability of the revised WHO anti-tuberculosis drug dosages for children / M. Nansumba, E. Kumbakumba, P. Orikiriza [et al.] // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2018. – Vol. 22 (2). – P. 151–157. DOI: 10.5588/ijtld.17.0535.

159. Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar / M. Al-Shaer, H. Mansour, H. Elewa [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 17. – P. 118. DOI: 10.1186/s12879-017-2231-1.

160. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial 21: preliminary results of an evaluation of a combination tablet of isoniazid, rifampin and pyrazinamide / Geiter LJ, O'Brien RJ, Combs DL, Snider DE Jr // Tubercle. – 1987. – Vol. 68 (2). – P. 41–46. DOI: 10.1016/0041-3879(87)90021-3.

161. Zaka-Ur-Rehman, Z. Clinical evaluation and monitoring of adverse effects for fixed multidose combination against single drug therapy in pulmonary tuberculosis patients / Z. Zaka-Ur-Rehman, M. Jamshaid, A. Chaudhry // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 21 (2). – P. 185–194. PMID: 18390450.

162. Zhu, L. Controlled clinical study on efficacy of fixed-dose compounds rifater/rifinah in antituberculous chemotherapy / L. Zhu, B. Yan, W. Ma // Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease. – 1998. – Vol. 21 (11). – P. 645–647. PMID: 11477887.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Основные показатели по туберкулезу среди детей 0–17 лет в России в 2005–2019 гг. (на 100 000 детей). . . . . С. 13
2. Рисунок 2 – Структура заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет в России в 2005–2019 гг. (%). . . . . С. 14
3. Рисунок 3 – Графическое изображение дизайна исследования. . . . . С. 37
4. Рисунок 4 – Сканы КТ ОГК на момент поступления в ДПО (от 01.2019). . . . . С. 54
5. Рисунок 5 – КТ ОГК по окончанию ИФ (через 2 месяца лечения). . . С. 56
6. Рисунок 6 – Прибавка в массе тела по окончанию интенсивной фазы. . . . . С. 58
7. Рисунок 7 – КТ ОГК на момент поступления в ДПО (от 14.06.2019). С. 61
8. Рисунок 8 – КТ ОГК по окончанию полного курса лечения ПТП. . . С. 63
9. Рисунок 9 – КТ ОГК в возрасте 4-х месяцев. . . . . С. 64
10. Рисунок 10 – КТ ОГК при поступлении в ДТО НМИЦ ФПИ (возраст 1 год). . . . . С. 66
11. Рисунок 11 – КТ ОГК через 8 мес. лечения. . . . . С. 67
12. Рисунок 12 – Количество таблеток КПФД и монопрепаратов. . . . . С. 69
13. Рисунок 13 – Динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови после его приема виде монопрепарата и рифампицина в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). . . . . С. 79
14. Рисунок 14 – Быстрые и медленные ферментаторы рифампицина в составе КПФД, динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови. . . . . С. 81
15. Рисунок 15 – Динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови после его приема в виде монопрепаратов и в комбинированной форме в группах быстрых и медленных ферментаторов рифампицина. . . . . С. 82

16. Рисунок 16 – Динамика концентрации изониазида в сыворотке крови после его приема виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). . . . . С. 84
17. Рисунок 17– Фармакокинетические кривые изониазида у быстрых (группа 1) и медленных ферментаторов (группа 2) изониазида в составе КПФД. . . . . С. 86
18. Рисунок 18 – Фармакокинетические кривые изониазида у быстрых и медленных ферментаторов изониазида в виде монопрепаратов. . . С. 86
19. Рисунок 19 – Хроматограммы плазмы крови после приема КПФД. . С. 88
20. Рисунок 20 – Хроматограммы плазмы крови после приема КПФД пациента 3 из основной группы. . . . . С. 89
21. Рисунок 21 – Хроматограммы плазмы крови после приема КПФД пациента 05 из контрольной группы. . . . . С. 89
22. Таблица 1 – Режимы химиотерапии (ХТ) пациентов с туберкулезом. С. 17
23. Таблица 2 –Дозы лекарственных ПТП для детей и подростков. . . . . С. 18
24. Таблица 3 – Детские дозировки препаратов (ВОЗ, 1997). . . . . С. 23
25. Таблица 4 – Комбинированные препараты с фиксированными дозами, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов (ВОЗ, 2002). . . . . С. 23
26. Таблица 5 – Количество КПФД, используемых при лечении детей. . С. 27
27. Таблица 6 – Дозировки основных противотуберкулезных препаратов (ВОЗ, 2014). . . . . С. 29
28. Таблица 7 – Использование КПФД при лечении детей весом не более 25 кг. . . . . С. 30
29. Таблица 8 – Использование КПФД при лечении детей весом более 25 кг. . . . . С. 30
30. Таблица 9 – Комбинированные противотуберкулезные препараты для лечения туберкулеза у детей и подростков. . . . . С. 32

31. Таблица 10 – Дозировки основных противотуберкулезных препаратов*. . . . . С. 33
32. Таблица 11 – Распределение детей и подростков по полу и возрасту. . . . . С. 39
33. Таблица 12 – Структура клинических форм туберкулёза по возрастам у детей в исследуемых группах. . . . . С. 42
34. Таблица 13 – Фаза туберкулезного процесса у детей и подростков. . С. 43
35. Таблица 14 – Сопутствующие заболевания. . . . . С. 44
36. Таблица 15 – Нежелательные явления на фоне приема ПТП. . . . . С. 51
37. Таблица 16 – Длительность лечения в интенсивную фазу ХТ. . . . . С. 52
38. Таблица 17 – Рентгенологическая динамика процесса по окончанию ИФ ХТ. . . . . С. 60
39. Таблица 18 – Группы пациентов. . . . . С. 72
40. Таблица 19 – Результаты бинарного насоса. . . . . С. 76
41. Таблица 20 – Фармакокинетические параметры рифампицина в виде монопрепарата и рифампицина в составе КПФД. . . . . С. 79
42. Таблица 21 – Средние концентрации быстрых и медленных ферментатороврифампицина и рифампицина в составе КПФД. . . . . С. 83
43. Таблица 22 – Фармакокинетические параметры изониазида в виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД. . . . . С. 85
44. Таблица 23 – Средние концентрации быстрых и медленных ферментаторов изониазида в виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД. . . . . С. 87

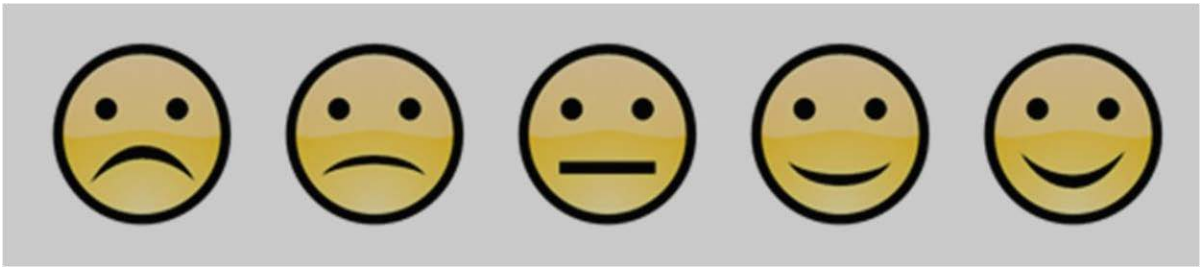
ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Опросник о вкусовой привлекательности КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

Кто указал ответ в опроснике?
Пациент:_____ ☐
Родитель / лицо, осуществляющее уход:_____
_____ ☐

Заполните визуальную аналоговую шкалу, поставив галочку или крестик в квадратике под оценкой, которая соответствует одному из вариантов 5-балльной гедонической шкалы.



Препарат очень не понравился	Препарат немного не понравился	Не уверен(а)	Препарат немного понравился	Препарат очень понравился
☐	☐	☐	☐	☐