

Пахлавонова Азиза Дамировна

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

14.01.16 – Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Клевно Надежда Ивановна

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующая кафедрой; главный фтизиатр Южного федерального округа

Плеханова Мария Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», заместитель главного врача по научно-клинической работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «15» декабря 2021 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Несмотря на достигнутые успехи в области борьбы с туберкулезом в Российской Федерации, туберкулез остается приоритетной социально-экономической проблемой здравоохранения не только в нашей стране, но и во многих странах мира [Аксенова В. А., 2017, 2019; Васильева И. А., 2018; Glaziou P., 2015; Singh G., 2019]. По оценкам ВОЗ за 2019 г. во всем 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. В мире уровень заболеваемости туберкулезом снизился на 9 % в период с 2015 по 2019 год (с 142 до 130 новых случаев на 100 000 населения), в том числе сокращение на 2,3 % между 2018 и 2019 гг. [World Health Organization 2020, Global tuberculosis report 2020].

В Российской Федерации за период 2005–2019 гг. основные эпидемические показатели по туберкулезу среди детей и подростков 0–17 лет 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) [Нечаева О. Б., 2020].

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в стране [Аксенова В. А., 2016, 2018, 2019].

Одной из проблем при лечении детей с различными проявлениями туберкулеза является отсутствие детских дозировок противотуберкулезных препаратов [Клевно Н. И., 2017]. Упрощение процедуры приема лекарственных средств пациентами, соблюдение схемы химиотерапии, повышение приверженности к лечению и более четкому контролю со стороны медицинского персонала может быть связано с использованием комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозировками (КПДФ) [Acocella G., 1988; Maher D., 1997; Chauvet P., 1999; Мишин В. Ю., 2001].

Многочисленные исследования по применению комбинированных препаратов у взрослых больных туберкулезом показали, что эффективность и безопасность КПДФ не уступает разделительному приему этих же противотуберкулезных монопрепаратов [Chauvet P., 1995; Albanna A. S., 2013; Wu J. T., 2015; Al-Shaer M., 2017; Iftikhar S., 2017; Ben Ayed H., 2018; Мохирева Л. В. 2011, 2013].

У детей применение комбинированных препаратов с оценкой их эффективности и переносимости освещено в единичных работах, тем не менее по данным M. Nansumba et al. (2018 г.) КПФД при лечении туберкулеза у детей так же эффективны и безопасны, как и применение противотуберкулезных монопрепаратов первого ряда.

Учитывая недостаточный объем информации в научной доступной нам литературе о применении КПФД, включающих препараты первого ряда, в лечении детей с туберкулезом, считаем это направление перспективным, что и определило цель настоящего исследования.

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 фиксированными дозами.

В Российской Федерации фармакокинетика противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пипразинамид 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 + пипразинамид 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 + пипразинамид 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 + пипразинамид 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 с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пипразинамид 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 материала.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пипразинамид 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 + пипразинамид 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 клинко-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 + пипразинамид 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 материала 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) International Congress 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 фиксированной дозой (изониазид 150 мг + пипразинамид 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 161 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, назначении режимов химиотерапии впервые выявленным детям и подросткам. Проведена статистическая обработка клинических показателей пациентов с использованием статистических программ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

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). Для участия детей и подростков в исследовании от родителей или их законных представителей, а также от подростков старше 14 лет было получено добровольное информированное согласие.

Дизайн работы определялся целью и задачами исследования.

В исследовании применялся противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг):

фармакотерапевтическая группа: Противотуберкулезное средство комбинированное;

действующее вещество: Изониазид + Пиразинамид + Рифампицин

Регистрационный номер: ЛП-001810 от 27.08.12 (действующий)

лекарственная форма: диспергируемые таблетки.

АТХ: J.04.A.M Комбинации противотуберкулезных препаратов:

изониазид в комбинации с пиразинамидом и рифампицином;

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-К30 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.

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 получали лечение по первому (I) или третьему (III) режимам химиотерапии.

Характеристика пациентов. Основную группу составили 73 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, которые получали диспергируемый КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) 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, пипразинамид, этамбутол, в отдельных случаях при противопоказаниях к этамбутолу назначали инъекционный препарат амикацин.

Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, так как достоверных различий детей по полу и возрасту в основной и контрольной группах не отличались (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение детей 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		пол М		пол Ж		пол М		
	n	%	n	%	n	%	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	$\chi^2=0,033, p=0,855^*$
7–11 лет	11	15,07	8	10,96	11	15,07	10	13,7	$\chi^2=0,034, p=0,853^*$
12–17 лет	17	23,27	12	16,44	14	19,18	12	16,44	$\chi^2=0,117, p=0,733^*$
Итого	44	60,27	29	39,73	42	57,53	31	42,47	-

Как следует из таблицы 1 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 ($p=0,863$).

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 %; 95 % ДИ 28,05–49,83) пациентов основной и 30 (41 %; 95 % ДИ 30,54–52,55) пациентов контрольной группы.

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.

Клинические формы туберкулеза у пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 2.

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 (13,7 %; 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 (38,35 % против 23,3 % 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 2 – 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		диссеминированный туберкулез		очаговый туберкулез		инфильтративный туберкулез		туберкулема			
		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 $p < 0,05$		$\chi^2=0,054$, $p=0,818^*$		$\chi^2=3,957$, $p=0,05^*$		$p=0,5^{**}$		$\chi^2=1,636$, $p=0,201^*$		$\chi^2=0,570$, $p=0,451^*$		$p=0,5^{**}$		-	

Фазы туберкулезного процесса (по данным КТ) на момент включения детей в исследование представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Фаза туберкулезного процесса у детей и подростков

Группы пациентов	Фаза процесса								Всего	
	инфильтрации и		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*/ Фишера** при $p < 0,05$	$\chi^2=0,042$, $p=0,838^*$		$p=0,369^{**}$		$\chi^2=0,056$, $p=0,814^*$		$p=0,683^{**}$		—	

Как следует из таблицы 3, 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 %) пациентов, аллергический ринит у 11 (7,5 %) и гиперметропический астигматизм у 8 (5,5 %) пациентов.

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.

До начала лечения, затем по окончании интенсивной фазы химиотерапии всем пациентам проводили клинические и лабораторные обследования, принятые во фтизиатрической практике. Рентгенологическое исследование больных (обзорная рентгенограмма или компьютерная томография органов грудной клетки) проводили через 2 мес., по показаниям проводили фибробронхоскопию.

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

Статистический анализ полученных результатов. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием среды для статистических вычислений R версии 3.6.0. (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Количественные данные в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ее стандартная ошибка; 95 % доверительный интервал (ДИ). Для учета уровня статистической значимости различий использовался U-критерий Манна – Уитни. Степени ассоциаций между пропорциями оценивались с помощью 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 ($AUC = C_0/Kel$);
- 2) T_{max} – время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови;
- 3) C_{max} – пик концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови;
- 4) $T_{1/2}$ период полувыведения – это время, за которое сывороточная концентрация вещества (или его общее содержание в организме) снижается вдвое. $T_{1/2} = 0,693/Kel$;

5) Период полуабсорбции ($T_{1/2a}$) – время, необходимое для всасывания половины дозы препарата из места введения в системный кровоток; пропорционален скорости абсорбции ($T_{1/2a} = 0,693/K-a$);

6) $K-el$ константа элиминации – процент уменьшения концентрации лекарственного вещества в крови за единицу времени. $K-el = 0,693 / T_{1/2}$;

7) $K-a$ константа абсорбции (всасывания) – характеризует скорость всасывания лекарственного вещества в организме человека. $K-a = 0,693 / T_{1/2a}$.

Основные результаты исследования. Лечение пациентов, включенных в исследование, проводили в рамках первого (I) и третьего (III) режимов химиотерапии (ХТ)¹.

В ходе исследования пациенты основной группы получали 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. Дополняли схему химиотерапии четвертым препаратом – этамбутолом. Этамбутол назначали в дозе 15–25 мг/кг массы тела (не более 1 000 мг/сутки). При противопоказаниях назначения этамбутола (в соответствии с инструкцией к препарату), применяли амикацин – 15–20 мг/кг массы тела (максимальная доза – 1 000 мг в сутки), пять пациентов из 73 (6,84 %) получали четвертым препаратом амикацин в инъекциях в фазу интенсивной терапии.

Пациенты в контрольной группе получали эту же комбинацию противотуберкулезных препаратов (ППП), но в качестве монопрепаратов: изониазид, пиразинамид, рифампицин и этамбутол/амикацин с учетом возрастных дозировок в соответствии с инструкцией к препарату. Амикацин в инъекциях в ИФ получали три пациента из 73 (4,1 %).

Переносимость комбинированного препарата оценивали по возникновению НЯ в интенсивную фазу лечения (2 или 3 месяца).

Эпизоды НЯ на прием комбинированного препарата в сочетании с этамбутолом в

¹ Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 года № 951 "Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания"

сравнении с НЯ на прием монопрепаратов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – 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).

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 ($\chi^2 = 1,5$, $p = 0,508$; ОШ 0,539; 95% ДИ 0,199-1,458).

Таким образом, в целом дети удовлетворительно переносили лечение с включением комбинированного препарата в схему химиотерапии, токсические реакции регистрировали почти в 2 раза реже, чем при лечении монопрепаратами.

В 70 % случаев длительность фазы интенсивной терапии (ИФ) составила 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.

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

К 2 месяцам 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.

Значительная положительная рентгенологическая динамика по окончании 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 3 пациентов 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 (3 из основной и 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 достигнут 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).

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

Таким образом, можно с уверенностью заключить, что оптимально подобранная схема химиотерапии с включением комбинированного препарата (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) при лечении детей с лекарственно-чувствительным туберкулезом является эффективной.

Фармакокинетика комбинированного препарата (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 монопрепаратами. Исследования фармакокинетики ПТП проведены у 22 пациентов вошедших в исследование (у 11 человек в каждой группе). Пробы крови брали в утренние часы до приема КПФД (основная группа) и рифампицина (контрольная группа) и через 2, 4 и 24 часа.

В ходе исследования средняя концентрация рифампицина в крови детей в основной группе через 2 ч составила $(13,11 \pm 10,626)$ $\mu\text{g/ml}$, в контрольной группе – $(12,82 \pm 9,85)$ $\mu\text{g/ml}$, а через 4 ч составила $(11,48 \pm 6,7)$ $\mu\text{g/ml}$ в основной группе, в контрольной группе – $(7,11 \pm 4,37)$ $\mu\text{g/ml}$ (Рисунок 1). Достоверные различия концентраций препарата наблюдаются через 4 ч ($p = 0,03$).

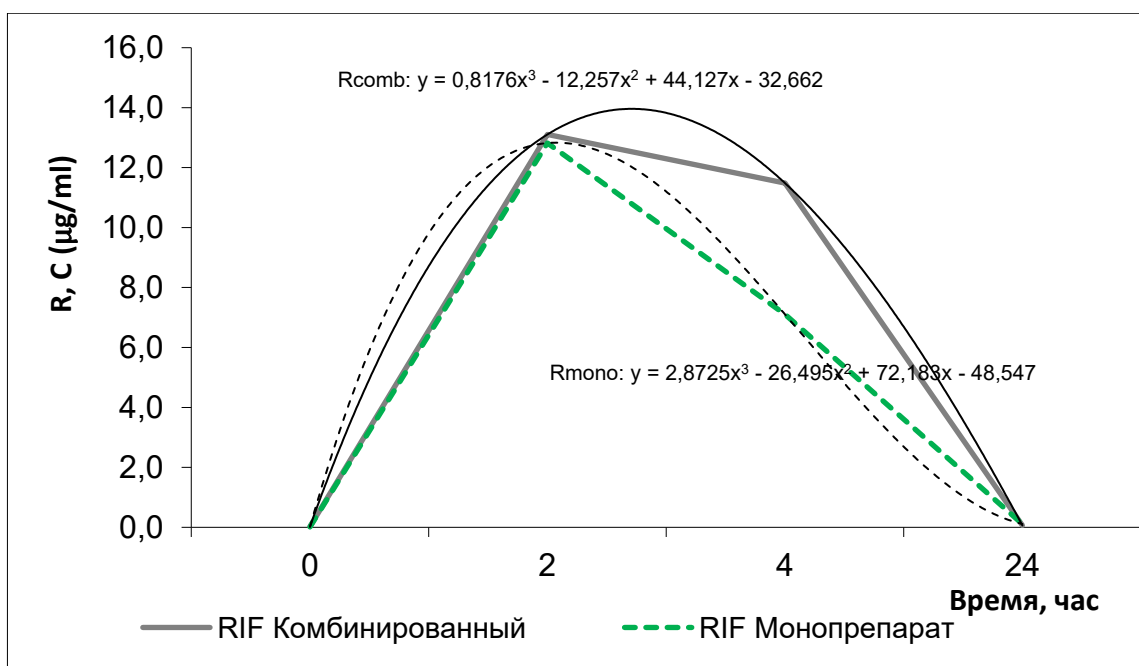


Рисунок 1 – Динамика концентрации рифампицина в сыворотке крови после его приема в виде монопрепарата и рифампицина в составе КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг)

Ситуация с изменением концентрации изониазида иная. Концентрация изониазида в крови детей в основной группе (комбинированные препараты) через 2 ч составила $(1,71 \pm 1,51) \mu\text{g/ml}$, а в контрольной группе (монопрепараты) – $(0,79 \pm 0,89) \mu\text{g/ml}$. Через 4 ч средняя концентрация И составила в основной группе $(1,07 \pm 0,62)$, а в контрольной группе – $(1,67 \pm 1,18) \mu\text{g/ml}$ (Рисунок 2). Сравнение значений концентрации И 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 (И 150 мг + Z 375 мг + R 150 мг) в основной группе осуществлялся натощак за 30 мин до приема пищи, в отличие от контрольной группы, где И получали после приема пищи, в то время как кровь собиралась в точках времени от начала приема рифампицина (т. е. до приема пищи).

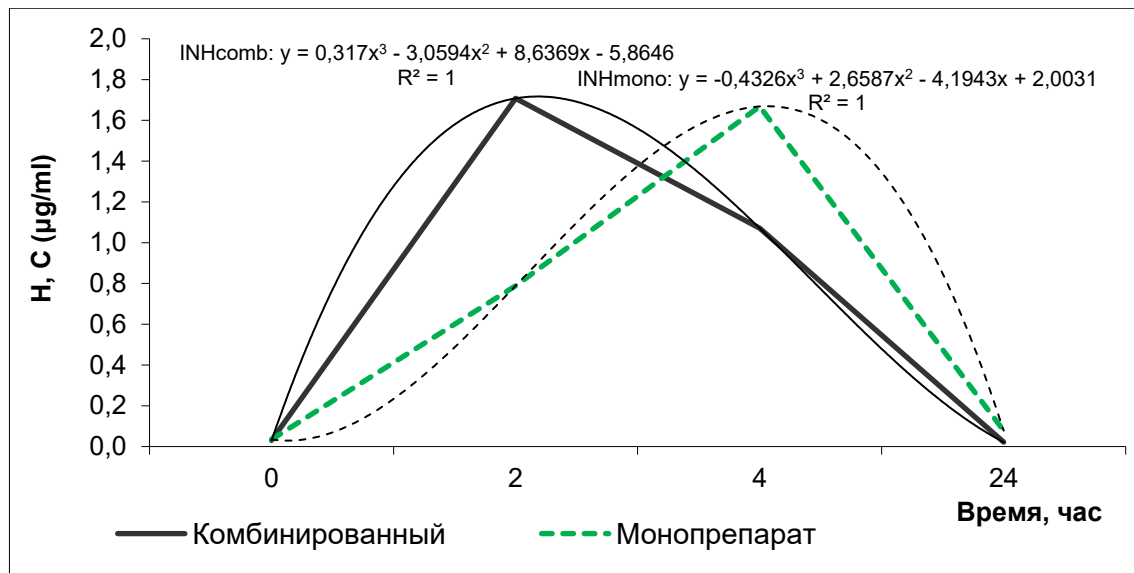


Рисунок 2 – Динамика концентрации изониазида в сыворотке крови после его приема в виде монопрепарата и изониазида в составе КПФД

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.

Однако при расчете фармакокинетических параметров, достоверных различий отмечено не было.

Таким образом, биодоступность препаратов рифампицина и изониазида в составе комбинированного препарата не уступает биодоступности рифампицина и изониазида при приеме внутрь как монопрепаратов.

Дополнительно мы изучили вкусовые качества КПФД (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».

Таким образом, при приеме КПФД уменьшается суточный прием количества таблеток (в зависимости от возраста и веса, при максимальной терапевтической дозе – в 2,5 раза), у детей младшего возраста прием КПФД пользуется преимуществом, поскольку

таблетка легко растворима в воде (диспергируемой форма). Все эти факторы способствуют приверженности к лечению и детей, и родителей.

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 отдельных препаратов первого ряда ($\chi^2 = 1,5$, $p = 0,508$; 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 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, А. Д. Пахлавонова [и др.] // **Туберкулез и болезни легких. (Scopus)** – 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, **А. Д. Пахлавонова** [и др.] // **Туберкулез и болезни легких. (Scopus)** – 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 ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КПФД	Комбинированные препараты с фиксированными дозами
КТ	компьютерная томография
ЛС	лекарственные средства
ЛЧ	лекарственная чувствительность
МБТ	микобактерии туберкулеза
МИК	минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
НЯ	нежелательные явления
ПТП	противотуберкулезные препараты
ПТК	первичный туберкулезный комплекс
ТВГЛУ	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов
Н	изониазид
R	рифампицин
Z	пиразинамид
E	этамбутол