



Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза

О. Д. БАРОНОВА^{1,2}, В. А. АКСЕНОВА^{3,4}, Е. Ф. ЛУГИНОВА^{5,6}, Е. Н. ДОЛЖЕНКО⁷

¹ГБУЗ СК «Красовой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

²ФГБОУВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь, РФ

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁵ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», г. Якутск, РФ

⁶ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, РФ

⁷ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Рязань, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией при использовании различных схем противотуберкулезных препаратов и оценить риск развития нежелательных явлений при них.

Материалы и методы. В проспективное исследование взято 117 детей 2-17 лет с латентной туберкулезной инфекцией [положительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)], которым проведено превентивное лечение схемой, включающей изониазид и рифапентин. В группу сравнения включено 84 ребенка, получавших схему изониазид и рифампицин.

Результаты. По безопасности и эффективности схем химиотерапии в проведенном исследовании наилучшие результаты получены при использовании схемы изониазид и рифапентин: переносимость терапии была удовлетворительная, гепатотоксические реакции зарегистрированы у 1,7% детей.

При проведении полного курса превентивного лечения через 24 мес. наблюдения зарегистрировано статистически значимое снижение доли гиперергических тестов при кожной пробе с АТР с 44 (41,9%) до 0 (0%) χ^2 МакНемар 43,00; $p < 0,01$, конверсия положительной пробы с АТР в отрицательную у 18,1% детей.

Ключевые слова: дети, туберкулез, латентная туберкулезная инфекция, превентивное лечение

Для цитирования: Баронова О. Д., Аксенова В. А., Лугинова Е. Ф., Долженко Е. Н. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 31-36. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-31-36>

The Use of Rifapentine for Preventive Chemotherapy in Children from Risk Groups of Developing Tuberculosis

O. D. BARONOVA^{1,2}, V. A. AKSENOVA^{3,4}, E. F. LUGINOVA^{5,6}, E. N. DOLZHENKO⁷

¹Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

³National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵E. N. Andreev Scientific Practical Phthisiology Center of Sakha Republic, Yakutsk, Russia

⁶M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

⁷Ryazan Regional Clinical TB Dispensary, Ryazan, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare efficacy of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection using various regimens of anti-tuberculosis drugs and assess the risk of adverse events to these drugs.

Subjects and Methods. 117 children of 2-17 years old with latent tuberculosis infection [a positive result of the test with tuberculous recombinant allergen (TRA)] were enrolled in the prospective study. They received preventive treatment with the regimen containing isoniazid and rifapentine. The comparison group included 84 children who received isoniazid and rifampicin.

Results. In terms of safety and efficacy of chemotherapy regimens in the study, the best results were obtained when using the regimen containing isoniazid and rifapentine: the therapy was well tolerated, hepatotoxic reactions were registered in 1.7% of children.

After a full course of preventive treatment in 24 months of follow-up, there was a statistically significant decrease in the proportion of hyperergic results of the skit test with TRA from 44 (41.9%) to 0 (0%) χ^2 McNemar 43.00; $p < 0.01$; and conversion of the TRA test result from positive to negative was observed in 18.1% of children.

Key words: children, tuberculosis, latent tuberculosis infection, preventive treatment

For citations: Baronova O. D., Aksenova V. A., Luginova E. F., Dolzhenko E. N. The use of rifapentine for preventive chemotherapy in children from risk groups of developing tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 8, P. 31-36 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-31-36>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Olga D. Baronova
Email: baronova_stav@mail.ru

В Российской Федерации в последние годы отмечено улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу среди всех возрастных групп, в том числе среди детского населения. За 10 лет наблюдения показатель заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет снизился на 61,5% (с 16,1 в 2011 г. до 6,2 на 100 000 населения в 2020 г.). Заболеваемость подростков снизилась на 59,7% (с 31,5 в 2011 г. до 12,7 на 100 000 населения в 2020 г.). В ряде исследований приводятся данные, свидетельствующие об уменьшении числа очагов туберкулеза с бактериовыделением и снижении численности групп риска развития туберкулеза среди детского населения [2, 8].

Для дальнейшего улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу необходимо организовать не только выявление новых случаев заболевания и их излечение, но и своевременное выявление лиц с латентной туберкулезной инфекцией и проведение эффективного превентивного лечения (ПЛ) в соответствии с нормативными документами [1, 7, 10, 14].

В Российской Федерации превентивная химиотерапия противотуберкулезными препаратами (ПТП) используется в клинической практике с 1962 г. До настоящего времени сохраняются противоречивые взгляды на вопросы организации ПЛ, обязательности его проведения, а также продолжается поиск эффективных и безопасных схем химиотерапии с использованием ПТП, обладающих высокой бактерицидной активностью [5]. Новым подходом в организации ПЛ является использование рифапентина, пролонгированного препарата бактерицидного действия. Рифапентин является полусинтетическим антибиотиком, циклопентиловым производным рифамицина. В инструкции к препарату рифапентин имеются ограничения: использование препарата рекомендовано у детей старше 12 лет. Суточная доза назначается из расчета 10-15 мг/кг массы тела. Вместе с рифапентином изониазид назначается в дозировке 10-15 мг/кг массы тела. Схема с включением изониазида и рифапентина предполагает прием ПТП один раз в неделю. Общий курс лечения составляет 3 мес., всего предусмотрено 12 приемов ПТП [5].

Число публикаций об использовании рифапентина в детской практике малочисленно. В них отражен опыт применения рифапентина как среди детей, получающих основной курс лечения активного туберкулеза, так и среди детей, которым проводится превентивная химиотерапия латентной туберкулезной инфекции. Практически всеми авторами отмечена удовлетворительная переносимость рифапентина, что позволяет рекомендовать его в клинической практике для пациентов детского возраста. При этом использование схемы изониазид и рифапентин возможно только при отсутствии лекарственной

устойчивости возбудителя туберкулеза к изониазиду и рифампицину у предполагаемого источника инфекции, а также при наличии достаточных финансовых ресурсов [9, 11, 12, 15].

В ряде литературных источников обращается внимание на то, что прием ПТП 1 раз в неделю позволяет осуществлять контроль со стороны медицинских работников за приемом каждой дозы ПТП и чаще добиваться завершения полного курса лечения. В проведенных исследованиях также было зарегистрировано преимущество схемы с включением изониазида и рифапентина по клинической эффективности химиотерапии [5, 15].

Опубликованные результаты по фармакокинетике рифапентина у детей различных возрастных групп позволяют сделать вывод, что у детей 2-12 лет отмечается более высокая скорость трансформации рифапентина в метаболиты по сравнению с более старшими детьми [11, 12, 16]. В руководстве Всемирной организации здравоохранения по латентной туберкулезной инфекции в связи с активностью метаболических процессов у детей до 12 лет рекомендовано назначение более высоких доз рифапентина в расчете на массу тела (25 мг/кг) [9].

В 2020 г. исследователями были оценены результаты использования рифапентина в группе детей 0-2 года с латентной туберкулезной инфекцией и активным туберкулезом [12, 13]. Рифапентин у них применялся в виде диспергируемой таблетированной формы препарата со вкусом манго, растворимой в воде (150 мг), при этом отмечена хорошая переносимость препарата.

Как и в случае с другими ПТП, обсуждается необходимость разработки новой формы рифапентина с детскими дозировками (20 и 100 мг в таблетке), что упростит применение лекарственного средства [12, 13].

Основным критерием эффективности проведенного курса ПЛ является отсутствие случаев развития туберкулеза у пациентов в течение 2 лет наблюдения. Накоплены клинические данные, свидетельствующие, что в процессе лечения активного или латентного туберкулеза изменяется реакция на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) с положительной на отрицательную [3, 4, 6].

Цель исследования: сравнить эффективность ПЛ детей с латентной туберкулезной инфекцией при использовании различных схем ПТП и оценить риск развития нежелательных явлений при них.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективные и ретроспективные мультицентровые наблюдения, про-

веденные в 2016-2021 гг. на базе ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» Ставропольского края, ГБУ «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева» Республики Саха (Якутия), ГБУ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» Рязанской области.

Проведен анализ 201 амбулаторной карты детей в возрасте от 2 до 17 лет. Критерии включения в исследование: наличие у детей и подростков положительной реакции на пробу с АТР, отсутствие клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Критерии исключения: наличие у детей и подростков ВИЧ-инфекции и иммуносупрессивных состояний, лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза к препаратам 1-го ряда у взрослого, предполагаемого источника инфекции.

Все родители или законные представители подписали информированное согласие на проведение ПЛ детям с указанием схемы химиотерапии.

Пациенты были распределены в 2 группы. В основной группе (ОГ) было 117 детей, получавших ПЛ с использованием схемы изониазид и рифапентин (HRpt). Рифапентин назначался один раз в неделю из расчета 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г/сут). Изониазид также назначается один раз в неделю в дозировке 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г/сут). Общее число приемов препаратов – 12. Длительность курса лечения составила 3 мес. В группе сравнения (ГС) было 84 ребенка, у которых в химиотерапии использовалась схема изониазид и рифампицин (HR). Дозы изониазида и рифампицина назначались из расчета 10-15 мг/кг массы тела (не более 0,6 г/сут). Препараты принимались ежедневно в течение 3-6 мес.

Группы были сопоставимы по полу. По возрасту пациентов группы были неоднородны (табл. 1).

Схему HRpt дети принимали в амбулаторных условиях в присутствии медицинских работников после еды, запивая водой, так как прием пищи не ухудшает адсорбцию и биодоступность рифапентина. Схема HR назначалась в условиях детского стационара или санатория и сопровождалась контролем за приемом ПТП.

Перед началом лечения, а затем ежемесячно выполняли обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, включая общий

билирубин и его фракции, ферменты печени. При необходимости выполнялись другие клинико-инструментальные исследования.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013. Данные количественных признаков представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проводили вычисления 95%-ного доверительного интервала. Для оценки достоверности различий качественных показателей между группами использовались таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 по критерию Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведена оценка физического развития, особенностей питания и клинических проявлений в виде интоксикационного и респираторного синдрома в группах. Отставания в физическом развитии детей не определялось. Только у 3 детей из 201 зафиксирована недостаточность питания (1,5%; 95%-ный ДИ 0,5-3,5%). Интоксикационные и респираторные проявления отмечены у 2 из 117 детей ОГ (1,7%; 95%-ный ДИ 0,5-4,7%) и у 4 из 84 детей ГС (4,8%; 95%-ный ДИ 2,0-10,1%), $p > 0,05$. Все дети с интоксикационными и респираторными проявлениями – 6 из 201 пациента (3,0%; 95%-ный ДИ 1,4-5,7%) – имели сопутствующие заболевания органов дыхания.

Изучена частота нежелательных реакций (НР) среди детей обеих групп. Учитывались клинические проявления, а также изменения биохимических и гематологических показателей. Всего НР были зарегистрированы у 15/201 детей (7,5%; 95%-ный ДИ 4,6-11,4%) (табл. 2).

Как следует из табл. 2, статистически значимо чаще НР в виде клинических проявлений и изменений биохимических показателей регистрировали у детей ГС – у 13/84 детей (15,5%; 95%-ный ДИ 9,4-23,6%). Среди клинических проявлений преобладали диспептические нарушения (тошнота, рвота, снижение аппетита). Повышение уровня билирубина и его фракций, в также ферментов печени более чем в 3 раза от нормального уровня было отмечено у 10 детей, у 3 детей повышение уровня ферментов печени не сопровождалось изменениями уровня билирубина и его фракций.

Таблица 1. Возрастной состав детей в группах

Table 1. The age of children divided into the groups

Группы	Число детей		
	2-6 лет, абс. (%)	7-14 лет, абс. (%)	15-17 лет, абс. (%)
ОГ, n = 117	0	60 (51,3)	57 (48,7)
p	< 0,001	< 0,05	> 0,05
ГС, n = 84	20 (23,8)	31 (36,9)	33 (39,3)

Таблица 2. Частота НР на схемы лечения у детей в группах при проведении превентивной химиотерапии

Table 2. The frequency of adverse reactions to treatment regimens in children in the groups during preventive chemotherapy

Группы	Изменения биохимических показателей (АСТ, АЛТ, билирубин и его фракции)		Гематологические изменения в ОАК	
	абс	%	абс	%
ОГ, n = 117	2	1,7	5	4,3
p	< 0,01		< 0,05	
ГС, n = 84	13	15,5	11	13,1
Всего, n = 201	15	7,5	16	8,0

Примечание: p – по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; ОАК – общий анализ крови

Среди детей из ОГ гепатотоксические проявления отмечены в 2/117 случаях (1,7%; 95%-ный ДИ 0,5-4,7%). У 1 ребенка через 1 мес. лечения появились боли в животе при отсутствии изменений в лабораторных анализах. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечалось увеличение размеров печени, которое было расценено гастроэнтерологом как реактивная гепатопатия. От продолжения ПЛ родители ребенка отказались. Еще у 1 ребенка при лабораторном скрининге через 1 мес. лечения определено повышение уровня общего билирубина и непрямой фракции более чем в 2 раза без повышения уровня ферментов печени при отсутствии токсических проявлений и изменений по УЗИ печени. На фоне патогенетических средств показатели билирубинового обмена нормализовались, отмена химиотерапии не потребовалась. Таким образом, в ОГ только у 1 ребенка превентивный курс лечения был прекращен из-за развития гепатотоксических явлений (0,9%; 95%-ный ДИ 0,2-3,1%).

Эозинофилия ($9,5 \pm 1,9\%$) при ежемесячном мониторинге в общем анализе крови была в ОГ у 5/117 детей (4,3%; 95%-ный ДИ 1,9-8,5%) без клинических проявлений, а в ГС – у 11/84 детей (13,1%; 95% ДИ 7,6-20,8%), также без клинических проявлений. В ГС у 2/84 пациентов (2,4%, 95%-ный ДИ 0,7-6,5%) развилась лейкопения ($3,7 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$) через 2 мес. от начала ПЛ, в ОГ таких случаев не было.

В целом завершили курс ПЛ в ОГ 114/117 детей (97,4%; 95%-ный ДИ 94,0-99,1%) и в ГС – 76/84 детей (90,5%; 95%-ный ДИ 83,6-95,0%), $p < 0,05$. После купирования НР у 5/76 детей ГС (6,6%; 95%-ный ДИ 3,0-12,9%) схема химиотерапии была изменена на комбинацию изониазид с пиперазином, что позволило завершить полный курс ПЛ.

Основным критерием медицинской эффективности профилактического лечения является от-

сутствие случаев развития активного туберкулеза в течение 2 лет после химиотерапии. В ОГ проведена оценка эффективности ПЛ через 24 мес. у 102/114 пациентов (89,5%). Среди 102 детей локальных форм туберкулеза через 2 года наблюдения не зарегистрировано. У остальных 12 детей эффективность химиотерапии будет оценена позже.

В ГС (76 детей, получивших полный курс лечения) через 2 года наблюдения случаев развития активного туберкулеза также не было.

По окончании исследования (через 2 года после завершения лечения) были проанализированы особенности питания и наличие клинических и физикальных изменений у всех детей, завершивших исследование. Недостаточность питания у них не выявлена, клинические и физикальные изменения после ПЛ не определялись.

Для оценки эффективности проведенного лечения изучить в динамике результаты иммунодиагностической пробы с АТР через 24 мес. наблюдения удалось у 181 ребенка из 201 в связи с тем, что длительность наблюдения 12 детей ОГ не превышала 12 мес., а 8 детей ГС выбыли из наблюдения в связи с развитием неустраняемых нежелательных явлений (табл. 3).

После проведения курса ПЛ наблюдалось уменьшение числа детей с гиперергическими реакциями по пробе с АТР через 24 мес.: в ОГ с 44 (41,9%) до 0 (0%) χ^2 МакНемар 43,00; $p < 0,01$ и в ГС с 33 (44,7%) до 6 (7,9%) χ^2 МакНемар 28,00; $p < 0,01$, что свидетельствует о статистически значимом снижении активности туберкулезной инфекции у детей в обеих группах детей.

Доля детей из ОГ с конверсией пробы с АТР из положительной в отрицательную составила 19 (18,1%), в ГС – 5 (6,6%). Статистически значимых различий между группами не установлено.

Таблица 3. Динамика пробы с АТР после ПЛ в группах

Table 3. Changes in the TRA test results after preventive treatment in the groups

Результаты иммунодиагностики	ОГ, n = 105		ГС, n = 76	
	до ПЛ, абс, %	через 24 мес. наблюдения после ПЛ, абс, %	до ПЛ, абс, %	через 24 мес. наблюдения после ПЛ, абс, %
Отрицательный	0 (0)	19 (18,1)	0 (0)	5 (6,6)
Гиперергический	44 (41,9)	0 (0)	34 (44,7)	6 (7,9)

У 6 детей ГС с сохранившейся гиперергической чувствительностью к пробе с АТР через 24 мес. наблюдения проведено повторное обследование, включавшее КТ ОГК, по результатам которой патологических изменений не выявлено.

Выводы

1. Использование для ПЛ детей из групп риска развития туберкулеза комбинации препаратов изониазид – рифапентин и изониазид – рифампи-

цин статистически значимо снижают частоту гиперергических реакций при кожной пробе с АТР с 44(41,9%) до 0 (0%) χ^2 МакНемар 43,00; $p < 0,01$ и с 33 (44,7%) до 6 (7,9%) χ^2 МакНемар 28,00; $p < 0,01$ соответственно.

2. Комбинация препаратов изониазид – рифапентин является более удобной по сравнению с комбинацией изониазид – рифампицин для применения при ПЛ детей с латентной туберкулезной инфекцией прежде всего из-за возможности приема один раз в неделю, то есть всего 12 доз за 3 мес. лечения.

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

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Методические рекомендации «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®». – М., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – 12 с.
2. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 1. – С. 8-48.
3. Баласаянц Г. С., Скотникова Н. С. Возможности диагностики активности туберкулезного процесса у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 37-44.
4. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Рейхард В. В. и др. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 69-74.
5. Баронова О. Д., Аксенова В. А., Клевно Н. И. и др. Безопасность и медико-экономическая эффективность превентивного лечения детей с латентной туберкулезной инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 25-31.
6. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74.
7. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальук И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 93, № 3. – С. 121-129.
8. Нечаева О. Б. Туберкулез у детей России // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 12-20.
9. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2015. – Режим доступа: https://www.who.int/tb/publications/tb_document_page/ru/.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
11. Blake M. J., Abdel-Rahman S. M., Jacobs R. F., Lowery N. K. et al. Pharmacokinetics of rifapentine in children // Ped. Infect. Dis. J. – 2006. – Vol. 25, № 5. – P. 405-409.
12. Hibma J., Radtke K., Dorman S., Jindani A., Dooley K. et al. Population pharmacokinetics of rifapentine and dosage recommendations for latent TB infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202, № 6. – P. 866-877. doi: 10.1164/rccm.201912-2489OC.PMID: 32412342.
13. Radtke K., Hibma J., Hesselting A., Savic R. Pragmatic global dosing recommendations for a 3-month, once-weekly prophylactic rifapentine and isoniazid prophylaxis regimen in children // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 57, № 1. – 2001756; 10.1183/13993003.01756-2020.
14. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. *Metodicheskiye rekomendatsii Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest®*. [Guidelines on detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen- Diaskintest®]. Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2011, 12 p.
2. Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M. et al. Tuberculosis epidemiology in children. *Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki*, 2019, no. 1, pp. 8-48. (In Russ.)
3. Balasanyants G.S., Skotnikova N.S. Opportunities to diagnose active tuberculosis in the patients with clinically cured respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 37-44. (In Russ.)
4. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Reykhard V.V. et al. Criteria of tuberculosis treatment efficiency in children under current conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 69-74. (In Russ.)
5. Baronova O.D., Aksenova V.A., Klevno N.I. et al. Safety and medical cost effectiveness of preventive treatment of children with latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 9, pp. 25-31. (In Russ.)
6. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.)
7. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 93, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
8. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 11, pp. 12-20. (In Russ.)
9. *Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey*. (Russ. Ed.: WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection). 2015. Available: https://www.who.int/tb/publications/tb_document_page/ru/.
10. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical guidelines on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, 36 p.
11. Blake M.J., Abdel-Rahman S.M., Jacobs R.F., Lowery N.K. et al. Pharmacokinetics of rifapentine in children. *Ped. Infect. Dis. J.*, 2006, vol. 25, no. 5, pp. 405-409.
12. Hibma J., Radtke K., Dorman S., Jindani A., Dooley K. et al. Population pharmacokinetics of rifapentine and dosage recommendations for latent TB infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, vol. 202, no. 6, pp. 866-877. doi: 10.1164/rccm.201912-2489OC.PMID: 32412342.
13. Radtke K., Hibma J., Hesselting A., Savic R. Pragmatic global dosing recommendations for a 3-month, once-weekly prophylactic rifapentine and isoniazid prophylaxis regimen in children. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 57, no. 1, 2001756. 10.1183/13993003.01756-2020.
14. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins

- CFR-10-ECAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2013. - Vol. 14, № 2. - P. S65.
15. Villarino M. E., Scott N. A., Weis S. E., Weiner M., Conde M. B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R. N., Shang N., Goldberg S. V., Sterling T. R. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid // *JAMA Pediatr.* - 2015. - Vol. 169, № 3. - P. 247-255.
16. Weiner M., Savic R. M., Kenzie W. R., Wing D., Peloquin C. A. et al. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection // *J. Pediatrics Infect. Dis. Soc.* - 2014. - Vol. 3, № 2. - P. 132-145. doi: 10.1093/pids/pit 077.
- CFR-10-ECAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. S65.
15. Villarino M.E., Scott N.A., Weis S.E., Weiner M., Conde M.B., Jones B., Nachman S., Oliveira R., Moro R.N., Shang N., Goldberg S.V., Sterling T.R. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr.*, 2015, vol. 169, no. 3, pp. 247-255.
16. Weiner M., Savic R.M., Kenzie W.R., Wing D., Peloquin C.A. et al. Rifapentine pharmacokinetics and tolerability in children and adults treated once weekly with Rifapentine and Isoniazid for latent tuberculosis infection. *J. Pediatrics Infect. Dis. Soc.*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 132-145. doi: 10.1093/pids/pit 077.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Баронова Ольга Дмитриевна

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
доктор медицинских наук,
заместитель главного врача по поликлинической работе.
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.
Тел./факс: (8652) 28-76-68, (8652) 28-69-52.
E-mail: baronova_stav@mail.ru
ORCID 0000-0002-2350-4418

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID 0000-0001-8555-6291

Лугинова Евдокия Федоровна

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова»,
доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины Медицинского института.
677005, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 93.
E-mail: luginovaef@mail.ru
ORCID 0000-0002-4695-2811

Долженко Елена Николаевна

ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
заведующая амбулаторно-поликлинической помощью.
390046, г. Рязань, Голенчинское шоссе, д. 15.
ORCID 0000-0001-6655-3693
E-mail: Dolgenko.rokptd@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Olga D. Baronova

Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor Medical Sciences,
Deputy Chief Physician for Polyclinic Activities.
56, Dostoevskiy St.,
Stavropol, 355019.
Phone/Fax: (8652) 28-76-68, (8652) 28-69-52.
Email: baronova_stav@mail.ru
ORCID 0000-0002-2350-4418

Valentina A. Aksenova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Tuberculosis Department.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID 0000-0001-8555-6291

Evdokiya F. Luginova

M.K. Ammosov North-Eastern Federal University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Family Medicine Department of Medical University.
93, P. Alekseev St., Yakutsk, 677005.
Email: luginovaef@mail.ru
ORCID 0000-0002-4695-2811

Elena N. Dolzhenko

Ryazan Regional Clinical TB Dispensary,
Head of Out-Patient and Polyclinic Care.
15, Golenchinskoye Rd,
Razyan, 390046.
ORCID 0000-0001-6655-3693
Email: Dolgenko.rokptd@mail.ru

Поступила 27.01.2022

Submitted as of 27.01.2022