

Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение)

В.А. Аксенова, ORCID: 0000-0001-8555-6291, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru
Н.И. Клевно ✉, ORCID: 0000-0003-0973-3289, e-mail: n.i.klevno@mail.ru
А.Д. Пахлавонова, ORCID: 0000-0003-3994-2620, e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru
А.В. Казаков, ORCID: 0000-0003-2367-545X, e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru
Е.А. Сокольская, e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Резюме

В настоящее время проводятся исследования по включению бедаквилина в схему химиотерапии у детей с туберкулезом, вызванным микобактериями (МБТ) с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину.

Данное клиническое наблюдение интересно с точки зрения опыта возможного эффективного и безопасного применения нового противотуберкулезного препарата бедаквилин (Сиртуро) у детей моложе 12 лет, поскольку публикации клинических исследований применения препарата у детей ограничены.

Пациентке на основании эпидемиологического анамнеза (семейного контакта с больными туберкулезом), иммунодиагностических проб – положительный результат пробы с АТР (диаскинтест), патологических изменений в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах на КТ органов грудной клетки поставлен диагноз первичного туберкулезного комплекса, осложненного экссудативным плевритом. Диагноз верифицирован обнаружением микобактерий туберкулеза в плевральной жидкости методом ПЦР и посевом на жидкие среды (ВАСТЕС MGIT-960), устойчивых к изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость, МЛУ).

Девочка включена в клиническое исследование, назначено лечение по IV режиму химиотерапии с включением в схему нового противотуберкулезного препарата бедаквилин, который пациентка получала в течение 6 мес. На протяжении всего курса химиотерапии отмечалась положительная клиническая и рентгенологическая динамика туберкулезного процесса с минимальными остаточными изменениями при констатации клинического излечения туберкулеза (через 24 мес. наблюдения).

На примере данного клинического наблюдения можно сделать вывод о безопасности и хорошей клинической эффективности препарата бедаквилин в схеме химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ у детей младше 12 лет.

Ключевые слова: туберкулез, дети, лечение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, бедаквилин

Для цитирования: Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2020;(17):91–97. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation)

Valentina A. Aksenova, ORCID: 0000-0001-8555-6291, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru
Nadezhda I. Klevno ✉, ORCID: 0000-0003-0973-3289, e-mail: n.i.klevno@mail.ru
Aziza D. Pakhlavonova, ORCID: 0000-0003-3994-2620, e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru
Alexey V. Kazakov, ORCID: 0000-0003-2367-545X, e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru
Ekaterina A. Sokolskaya, e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Dostoevsky St., Bldg. 2, Moscow, 127473, Russia

Abstract

Current trials are underway to design chemotherapy regimens that include bedaquiline to treat children with rifampicin and isoniazid resistant mycobacterium tuberculosis.

This clinical observation is interesting from the viewpoint of experience of the potential effective and safe use of the new anti-tuberculosis drug bedaquiline (Sirturo) in children under 12 years of age, as the publications of clinical trials of the drug use in children is limited.

The female patient was diagnosed with primary tuberculosis complex complicated by infusional pleurisy based on the epidemiological anamnesis (family contact with tuberculosis patients), immunodiagnostic tests – a positive ATR-test result (Diaskin-test), pathological changes in the lung tissue and intrathoracic lymph nodes found on the chest CT scans. The

diagnosis was confirmed by detection of MBT in pleural effusion by PCR and liquid culture method (BACTEC MGIT-960), which are resistant to isoniazid and rifampicin (multidrug resistance, MDR).

The girl was enrolled in a clinical trial and treated according to chemotherapy regimen IV including a new anti-tuberculosis drug, which she received for 6 months. There was a positive clinical and X-ray dynamics of the tuberculosis process with minimal residual changes throughout the entire course of chemotherapy followed by confirmed clinical cure of TB (after 24-month follow-up).

Based on the example of this clinical observation, it can be concluded that bedaquiline is safe and showed good clinical efficacy in the chemotherapy regimen to treat MDR MBT in children under 12 years of age.

Keywords: tuberculosis, children, treatment, multidrug resistant bacteria, bedaquiline

For citation: Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):91–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2017 г. почти полмиллиона человек заразилось туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), определяемым как заболевание, вызываемое штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивыми к рифампицину и изониазиду¹. По оценкам экспертов ВОЗ, около 32 000 из этих случаев приходится на детей младше 15 лет.

Бедаквилин (Сиртуро) – препарат нового поколения для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, широко применяется в лечении взрослых больных туберкулезом, в т. ч. в нашей стране, показывая высокую клиническую эффективность и безопасность [1–7]. Бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие бедаквила обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки.

Последние годы проводятся исследования по включению бедаквила в схему химиотерапии у детей с туберкулезом, вызванным микобактериями (МБТ) с лекарственной устойчивостью к изониазиду и рифампицину. На основе многоцентровых исследований (ограниченном числе пациентов моложе 18 лет) доказана безопасность и эффективность применения бедаквила в детском возрасте [1, 8]. Результаты проведенных исследований легли в основу пересмотра ВОЗ принципов формирования режимов химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, в т. ч. у детей².

По рекомендациям ВОЗ бедаквилин можно назначать детям в возрасте 6 лет и старше с указанием дозировок препарата: старше 6 лет (15–30 кг) 200 мг ежедневно в первые 2 нед., затем 100 мг 3 раза в неделю (с 3-й нед. перерыв между приемом препарата не менее 48 ч); старше

12 лет (более 30 кг) – 400 мг ежедневно в первые 2 нед., затем 200 мг 3 раза в неделю (с 3-й нед. перерыв между приемом препарата не менее 48 ч).

На базе детско-подросткового отдела Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний имеется опыт применения бедаквила (Сиртуро) у детей младше 18 лет при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Приводим клинический случай лечения ребенка с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.

Клинические данные. Пациентка Ю. 6 лет вакцинирована БЦЖ в родильном доме, руб. – 3 мм; остальные прививки по календарю. Ребенок от первой беременности, первых срочных самопроизвольных родов, масса при рождении составляла 3 800 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Росла и развивалась по возрасту. Из перенесенных заболеваний ветряная оспа в возрасте 3 лет, редко респираторно-вирусные инфекции. Наследственность не отягощена.

Пациентка Ю. из тесного семейного контакта с больными туберкулезом. В начале июня 2018 г. сестра пациентки (возраст 4 года) находилась на лечении ГБУЗ МО «Подольская детская городская больница» с диагнозом «J18 – пневмония без уточнения возбудителя». В лечении получала антибиотики широкого спектра действия без положительной динамики. По поводу чего консультирована фтизиатром, проведен иммунодиагностический тест (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – АТР). Реакция на пробу с АТР (диаскинтест) оценена как положительная гиперергическая – папула 20 мм. При обследовании близких родственников в противотуберкулезном диспансере (ПТД) г. Воскресенска у отца выявлен фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) в фазе инфильтрации, МБТ(+); у матери – диссеминированный туберкулез легких, МБТ(-). При обследовании детей в связи с контактом (очаг инфекции) выявлены изменения в легких у пациентки Ю.

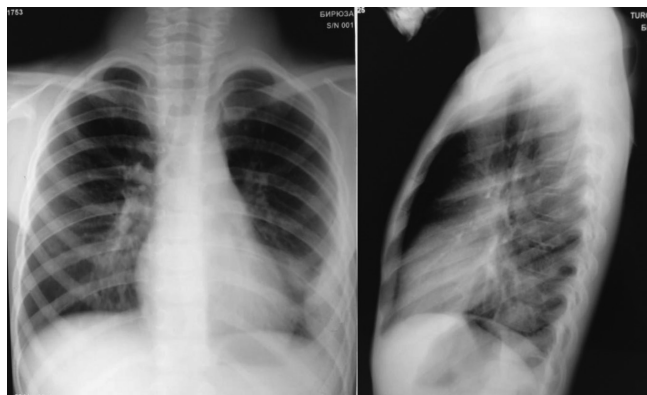
При обследовании по контакту с родителями в ПТД: проба с АТР от 18.06.18 г. – папула 17 мм (положительная гиперергическая), сведений о предыдущих туберкулиновых пробах нет (ранее проживали в Молдавии). На обзор-

¹ World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: The Organization; 2017.
² WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en>.

ной рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) в прямой и боковой проекциях от 18.06.18 г.: в проекции S10 левого легкого обогатненный легочный рисунок, в левой плевральной полости – осумкованный выпот, проецирующийся вдоль латерального контура грудной полости от бокового отрезка 4-го ребра до купола диафрагмы (рис. 1). Консультирована в ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», диагностирован левосторонний туберкулезный плеврит, по поводу чего направлена на госпитализацию в Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний для уточнения диагноза и проведения лечения.

● **Рисунок 1.** Обзорная рентгенограмма в прямой и боковой проекциях пациентки Ю.

● **Figure 1.** Plain X-ray in frontal and lateral projections in patient Yu.



Пациентка Ю. поступила в детско-подростковое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 22.06.2018 г.

На момент поступления в детско-подростковое отделение общее состояние пациентки средней степени тяжести, самочувствие удовлетворительное, жалобы на быструю утомляемость, избирательный аппетит. Девочка астенического телосложения, пониженного питания, масса 17,3 кг при росте 112 см (ИМТ 13,8 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, цвета загара, нормальной влажности. Язык бледно-розовый, влажный, чистый. Костно-

суставная система – без видимой патологии. Подкожно-жировой слой выражен слабо, распределен равномерно. Тургор тканей снижен. Периферические лимфатические узлы множественные, мелкие, пальпируются в II группах до I-II размера, безболезненные. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка симметрично участвует в акте дыхания. ЧДД 21 в 1 мин. Перкуторно над легкими – легочный звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, симметрично проводится во все отделы. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастных норм. ЧСС 92 в 1 мин. АД = 90/55 мм рт. ст. на обеих плечевых артериях. Тоны сердца чистые, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень – по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Область почек визуально не изменена. Стул регулярный, оформленный. Мочепускание свободное. Очаговых/менингеальных знаков нет.

Для уточнения характера изменений в легочной ткани проведена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) (рис. 2).

Диагностическая оценка. На КТ ОГК 06.07.2018 г.: в нижней доле левого легкого и в язычковых сегментах визуализируется участок консолидации легочной ткани (фокус до 12–15 мм в диаметре) с усилением легочного рисунка. В базальных отделах левой плевральной полости определяется участок затемнения с четким выпуклым контуром (осумкованного содержимого мягкотканной плотности) с множественными диффузными гиперденсными включениями до 6 мм. Междолевая плевра слева утолщена, местами до 2 мм. На остальном протяжении легких без очаговых и инфильтративных теней. Трахея и бронхи проходимы, не изменены, визуализируются до субсегментарного уровня. В бифуркационной группе внутригрудных лимфатических узлов визуализируется единичный мелкий кальцинат до 3 мм.

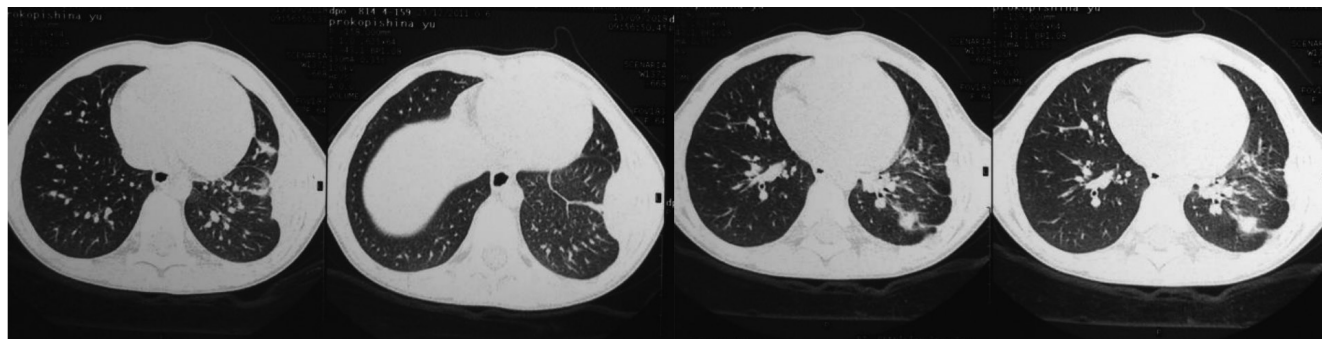
Перед назначением химиотерапии была исследована двукратно индуцированная мокрота на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуральным методом, получены отрицательные результаты.

Осмотрена офтальмологом и отоларингологом – противопоказаний к назначению противотуберкулезных препаратов (ПТП) отмечено не было.

По данным УЗИ плевральной полости от 11.07.18 г. – при исследовании левой плевральной полости по перед-

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 06.07.2018 г.

● **Figure 2.** Chest CT scan dated July 06, 2018



ней подмышечной линии определяется неоднородное по экзогенности образование со скудным жидкостным компонентом, с фибриновыми наложениями, размером около 54,1 x 22,1 x 65,8 мм.

Заключение по УЗИ: левосторонний осумкованный плеврит.

13.07.18 г. и 23.07.18 г. выполнены диагностические пункции плевральной полости слева.

При исследовании плевральной жидкости (получено 10 мл густого содержимого) обнаружены микобактерии туберкулеза методом ПЦР с устойчивостью к изониазиду (H) и рифампицину (R) (табл. 1).

Терапевтическая оценка. На основании анамнеза, специфического характера поражения по данным КТ ОГК, микробиологического исследования плевральной жидкости пациентке установлен диагноз «Первичный туберкулезный комплекс С5 левого легкого, фаза инфильтрации. МБТ(-). Левосторонний осумкованный плеврит. МЛУ (устойчивость R H методом ПЦР в плевральной жидкости)».

Учитывая, что у ребенка подтвердили туберкулез легких с МЛУ возбудителя (МЛУ-ТБ), родителям девочки предложено участие пациентки Ю. в клиническом исследовании с использованием препарата бедаквилин Сиртуро (Bq) в схеме лечения по четвертому режиму химиотерапии (IV PXT) (клиническое исследование одобрено локально этическим комитетом (ЛЭК). Получено информированное согласие родителей пациентки на длительное контролируемое лечение. Все данные пациентки Ю. были деидентифицированы (№11), далее получено одобрение ЛЭК о включении пациентки в клиническое исследование. На скрининге проведено обследование: трехкратная ЭКГ, общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), развернутый биохимический анализ крови (Б/х), повторный осмотр отоларинголога и окулиста. Противопоказаний к назначению препарата отмечено не было (табл. 2).

Схема лечения по IV PXT (режим лечения МЛУ-ТБ) включала бедаквилин (Bq); пиразинамид (Z) 0,5 per os; левофлоксацин (Lfx) 0.25 per os; аминосалициловая кислота (PAS) 3.0 per os; Канамицин (Km) 0.3 в/м [2].

В фазу интенсивной терапии Bq принимала пациентка строго под наблюдением лечащего врача. Одна таблетка Bq содержала 20 мг действующего вещества, препарат назначали по схеме 14 дней 200 мг ежедневно, далее по 100 мг 3 раза в неделю. Препарат Bq пациентка принимала в одно и то же время утром во время еды. Препарат имел диспергируемую форму и для удобства приема препарат растворяли в 100 мл воды.

В процессе лечения проводились ежедневные осмотры лечащим врачом. В первый день приема Bq, а также на 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24-й нед. лечения был проведен клинико-лабораторный контроль, снятие ЭКГ, осмотр узких специалистов для выявления нежелательных реакций (НР). Особое внимание уделяли ЭКГ с обязательным измерением интервала QTcF. Согласно протоколу исследования снятие ЭКГ проводили трехкратно до приема и через 5 ч после приема Bq (табл. 2).

В ходе мониторинга лечения в интенсивную фазу получен тест на лекарственную чувствительность МБТ плевральной жидкости от 13.07.18 г., где методом посева на жидкие среды (ВАСТЕС MGIT-960) выявлена дополнительная устойчивость МБТ к этионамиду (Eto) и определена чувствительность к остальным препаратам второго ряда, включая фторхинолоны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе контролируемой химиотерапии через 1,5 мес. купированы симптомы интоксикации, по данным УЗИ левой плевральной полости от 06.09.18 г. отмечается незначительная динамика.

Всего в интенсивную фазу (ИФ) с 10.07.18 г. по 09.01.19 г. получено 183 дозы: Z 0.5, Lfx 0.25, PAS 3,0 Bq

● Таблица 1. Микобактериологическое исследование плевральной жидкости

● Table 1. Mycobacteriological examination of pleural fluid

Материал	Дата	№ иссл.	Люм. микроскопия из осадка:		ПЦР РВ		Результат исследования мутаций МБТ		
			Дата ответа:	Ответ:	Дата ответа	Ответ	H	R	Fq
Экссудат	13.07.18	2 401	14.07.18	1+	16.07.18	Обнаружены	R	R	S
Экссудат	24.07.18	2 521	24.07.18	2+	25.07.18	Обнаружены	R	R	S

● Таблица 2. Скрининговое обследование перед назначением препарата Bq

● Table 2. Screening before prescribing Bq

	Б/х					ОАК				Электролиты			ОАМ	ЭКГ	
	ALT	AST	BilIT	CreaC	UA	HGB	WBC	PLT	EOS	Ca	Mg	K		Ритм, ЧСС	QTcF (ms)
Скрининг	15	33	5	36	169	133	5,51	253	4,9	4,8	1,7	4.4	б/о	Син., 66	408
														Син., 66	409
														Син., 71	420

Примечание. Аланинаминотрансфераза (ALT) 6–34 U/L; аспарагинаминотрансфераза (AST) 10–48 U/L; общий билирубин (BilIT) 3–21 μ mol/L; креатинин 14–48 μ mol/L; мочевая кислота (UA) 119–303 μ mol/L; гемоглобин (HGB) 112–155 g/L; лейкоциты (WBC) 4,35–13,65 G/L; тромбоциты (PLT) 130–394 G/L; эозинофилы (EOS) 0,0–4,0%; кальций (Ca) 4,2–5,2 mEq/L; магний (Mg) 1,4–1,7 mEq/L; калий (K) 3,4–5,4 mEq/L; измерение интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика QTcF(ms) > 450 мс.

0,2/0,1 №80 Km 0,3 №90 до 01.10.18 г., далее в лечение добавлен Теризидон (Trd) 0,25 – с 02.10.18 г.

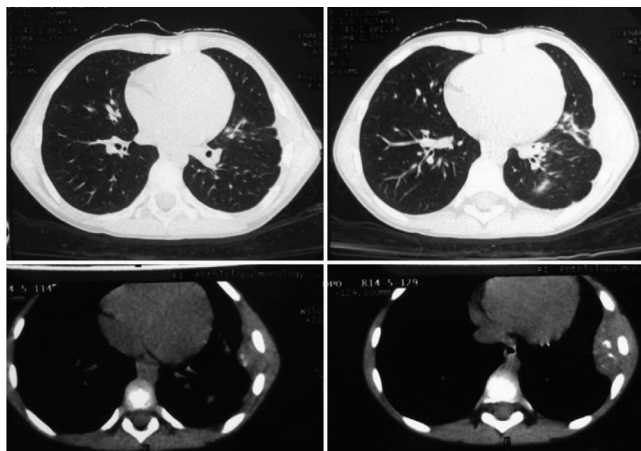
По окончании ИФ-лечения (через 6 мес.) отмечена положительная клиническая динамика (прибавка в весе на 3,5 кг), положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтрации в S6 левого легкого, уменьшения образования на плевре с включениями кальция (формирование туберкулемы) (рис. 3); по УЗИ плевральной полости при исследовании левой плевральной полости по передней подмышечной линии определяется неоднородное по эхогенности жидкостное (густое) образование размером около 40,0 x 20,4 мм (по данным от 11.07.18 – 54,1 x 22,1 x 65,8 мм).

За весь период 6-месячного лечения переносимость препарата Vq удовлетворительная, нежелательных реакций (любых) не зарегистрировали, по данным ЭКГ удлинение интервала QT с коррекцией по формуле Фредерика ($QTcF = 413 \pm 16,9$ ms) отмечено не было (табл. 3). Таким образом, препарат зарекомендовал себя как безопасный, с хорошей переносимостью ребенком в возрасте 6 лет.

Учитывая участие в клиническом исследовании, продолжено дальнейшее наблюдение клинико-лабораторный контроля: ЭКГ на 28, 32, 40, 48, 60, 72-й нед. лечения

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 13.12.2018 г.

● **Figure 3.** Chest CT scan dated December 13, 2018



в фазу продолжения и на фазе последующего наблюдения – 96-й и 108-й нед.

В фазу продолжения химиотерапии (по месту жительства) пациентка Ю. получила 375 доз ПТП: Z, Lfx, PAS, Trd. За все время лечения переносимость ПТП удовлетворительная, побочных реакций отмечено не было.

● **Таблица 3.** Мониторинг ЭКГ на фоне схемы химиотерапии, включающей Vq

● **Table 3.** ECG monitoring during chemotherapy regimen including Vq

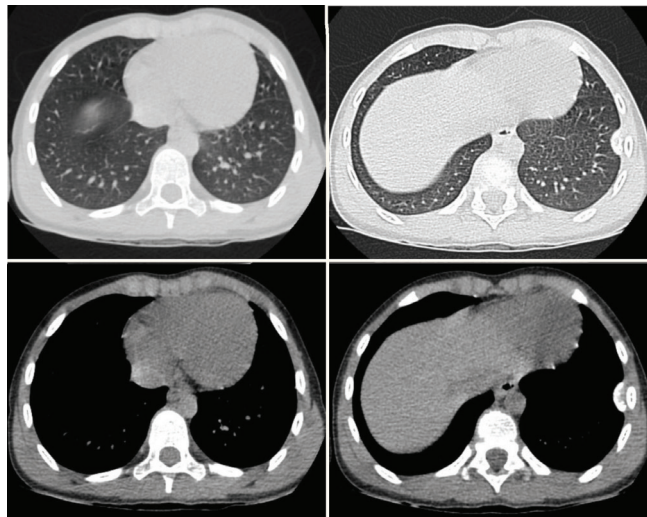
Дата		Ритм, ЧСС (уд/мин)	QTcF (ms):
1-й день приема препарата	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 89	418
		Синусовый, 82	407
		Синусовый, 87	412
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 92	382
		Синусовый, 85	381
		Синусовый, 90	385
Через 2 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 81	429
		Синусовый, 68	400
		Синусовый, 77	421
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 92	413
		Синусовый, 82	398
		Синусовый, 98	420
Через 4 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 81	425
		Синусовый, 76	418
		Синусовый, 82	427
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 83	422
		Синусовый, 85	421
		Синусовый, 81	424
Через 6 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 84	424
		Синусовый, 77	416
		Синусовый, 85	427
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 93	413
		Синусовый, 87	406
		Синусовый, 87	409

Дата		Ритм, ЧСС (уд/мин)	QTcF (ms):
Через 8 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 62	398
		Синусовый, 65	417
		Синусовый, 70	428
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 82	420
		Синусовый, 82	406
		Синусовый, 79	410
Через 12 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 78	425
		Синусовый, 72	417
		Синусовый, 72	421
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 97	414
		Синусовый, 92	411
		Синусовый, 101	419
Через 16 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 78	423
		Синусовый, 85	428
		Синусовый, 78	417
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 91	397
		Синусовый, 95	404
		Синусовый, 96	407
Через 20 нед.	За 30 мин до приема препарата	Синусовый, 74	425
		Синусовый, 74	428
		Синусовый, 68	426
	Через 5 ч после приема препарата	Синусовый, 88	417
		Синусовый, 88	423
		Синусовый, 86	419

Через 24 мес. по окончании основного курса химиотерапии пациентка жалоб не отмечает, самочувствие девочки удовлетворительное, масса 30 кг (+12 кг), рост 129 см (ИМТ 18,03 кг/м²). По органам и системам без особенностей.

● **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 22.08.2020 г.

● **Figure 4.** Chest CT scan dated August 22, 2020



На контрольной КТ ОГК от 22.08.2020 г.: в обоих легких без очаговых и инфильтративных изменений. Небольшие участки линейного уплотнения легочной ткани определяются на уровне S6 левого легкого. В плевральных полостях жидкость не определяется. Визуализируется овоидной формы участок утолщения паракостальной плевры 25 x 22 x 9,5 мм на уровне 7–8-го ребра слева (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Включение препарата бедаквилин (Сиртуро) в схему химиотерапии детей с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на протяжении 6-месячного курса (фаза интенсивной терапии) является безопасным – нежелательных явлений отмечено не было.
2. Схема химиотерапии, включающая препарат бедаквилин (Сиртуро) в комбинации с противотуберкулезными препаратами с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, эффективна, позволяет достичь клинического излечения с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями.



Поступила / Received 13.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2020

Принята в печать / Accepted 30.09.2020

Список литературы

1. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(5):28–42. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
2. Голубчиков П.Н., Шегерцов Д.Ю., Мельникова Т.И., Краснов Д.В., Скворцов Д.А., Грищенко Н.Г. Случай успешного комбинированного лечения большой фиброзно-кавернозный туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.
3. Жукова Е.М., Вохминова Л.Г., Кудлай Д.А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):19–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22.
4. Морозова Т.И., Отпущеникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.

ни легких. 2016;94(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.

5. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62.
6. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):45–50. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
7. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801154. doi: 10.1183/13993003.01154-2018.
8. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1711–1713. doi: 10.3201/eid2310.170303.

References

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Y.Y. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):28–42. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.
2. Golubchikov P.N., Schegertsov D.Y., Melnikova T.I., Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Grischenko N.G. A clinical case of successful combined treatment of a patient with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis and extensive drug resistance. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(6):52–59. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.
3. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):19–22. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22.
4. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848>.

5. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(7):56–62. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62.
6. Tikhonova L.Y., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Eкименко А.М., Черенкова М.А., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):45–50. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50.
7. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Compassionate use of delamanid in combination with bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801154. doi: 10.1183/13993003.01154-2018.
8. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. et al. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(10):1711–1713. doi: 10.3201/eid2310.170303.

Информация об авторах:

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детско-подростковым отделом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Пахлавонова Азиза Дамировна, научный сотрудник детско-подросткового отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Казаков Алексей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник детско-подросткового отдела, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Сокольская Екатерина Анатольевна, заведующая детско-подростковым отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru

Information about the authors:

Valentina A. Aksenova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Aziza D. Pakhlavonova, Researcher, Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Alexey V. Kazakov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Ekaterina A. Sokolskaya, Head of Pediatric and Adolescent Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: SokolskayaEA@nmrc.ru