

Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом

В.А. Аксенова^{1,2}, Н.И. Клевно^{1,2}✉, n.i.klevno@mail.ru, А.В. Казаков^{1,2}, Д.А. Кудлай^{2,3}, А.Д. Пахлавонина¹, Е.А. Сокольская¹, С.Л. Наконечная¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Лечение детей, больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), представляет сложную задачу, обусловленную многими факторами: длительностью лечения, отсутствием препаратов с детскими дозировками, возрастными ограничениями (в соответствии с инструкцией) по применению препаратов резервного ряда.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность режимов химиотерапии с включением бедаквилина у детей, больных туберкулезом органов дыхания с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Материалы и методы. Было проведено несравнительное когортное проспективное исследование на базе детско-подросткового отделения Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний в 2017–2019 гг. В исследование вошли 24 пациента с МЛУ-ТБ (установленным или предполагаемым) в возрасте от 5 до 17 лет, в схему лечения которых был включен прием бедаквилина на протяжении 24 нед. Длительность наблюдения пациентов составила 24 мес.

Результаты. Оценка схемы химиотерапии с включением бедаквилина проведена у 24 пациентов с МЛУ-ТБ. Можно констатировать достаточный уровень безопасности применения препарата в течение 24 нед.: нежелательные явления, предположительно связанные непосредственно с приемом бедаквилина, отмечены лишь у одного пациента из 24 (4,2%; 95% ДИ: 0,7–20,3%). Эффективность режима химиотерапии, включающего бедаквилин в сочетании с другими противотуберкулезными резервными препаратами, не вызывает сомнения: положительная клинико-рентгенологическая динамика и прекращение бактериовыделения к концу 24-недельного курса лечения отмечены у всех исследуемых пациентов. В процессе двухлетнего наблюдения ни в одном случае не наблюдалось обострения туберкулезного процесса. У всех пациентов достигнуто клиническое излечение туберкулеза.

Заключение. Включение нового препарата бедаквилин в схему химиотерапии детей в возрасте 5–17 лет, больных МЛУ-ТБ, является эффективным и безопасным.

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

Для цитирования: Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Пахлавонина А.Д., Сокольская Е.А., Наконечная С.Л. Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом. *Медицинский совет.* 2021;(16):138–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-138-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis

Valentina A. Aksenova^{1,2}, Nadezhda I. Klevno^{1,2}✉, n.i.klevno@mail.ru, Alexey V. Kazakov^{1,2}, Dmitry A. Kudlay^{2,3}, Aziza D. Pakhlavonina¹, Ekaterina A. Sokolskaya¹, Sofya L. Nakonechnaya¹

¹ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. The treatment of children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis (MDR / XDR-TB) is a difficult task due to many factors: the duration of treatment, the lack of drugs with children's dosages, age restrictions (according to the drug instructions).

Purpose of the study. To assess the efficacy and safety of regimen with the inclusion of bedaquiline in children and adolescent with respiratory tuberculosis with drug-resistant tuberculosis.

Materials and methods. The study is prospective, cohort, non-comparative from the period 2017–2019. We included 24 patients aged 5 to 17 years with MDR-TB (established or suspected) began regimen containing bedaquiline for 24 weeks. The duration of observation of patients included in the study was 24 months.

Results. We can state a sufficient level of safety of using the latter for 24 weeks: adverse events presumably associated directly with the intake of bedaquiline were noted in only 1 patient out of 24 (4.2%; 95% CI 0.7-20.3). The efficacy of a regimen containing bedaquiline in combination with other anti-tuberculosis reserve drugs is beyond doubt: positive clinical and radiological dynamics and cessation of bacterial excretion by the end of the 24-week course of treatment were noted in all patients included in the study. In the course of 2-year follow-up, no exacerbation of the tuberculous process was observed in any case. All patients achieved clinical cure of tuberculosis.

Conclusion. Regimen containing bedaquiline for children aged 5–17 years with multidrug-resistant tuberculosis is effective and safe.

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

For citation: Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlavonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L. Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(16):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-138-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение детей, больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ), представляет сложную задачу, обусловленную многими факторами: длительностью лечения, отсутствием препаратов с детскими дозировками, возрастными ограничениями (в соответствии с инструкцией) по применению препаратов резервного ряда. Для детей с МЛУ/ШЛУ-ТБ часто бывает трудно подобрать по крайней мере четыре активных препарата, которые необходимы для составления эффективной схемы лечения [1, 2].

В то же время в последние годы активно идут клинические испытания новых эффективных препаратов для лечения МЛУ-ТБ, таких как даламанид, бедаквилин, линезолид. Однако лишь небольшое число клинических исследований проведено с участием детей для определения оптимальных режимов противотуберкулезной химиотерапии (ХТ) с включением этих препаратов [3–5].

Тем не менее накоплен достаточный опыт, свидетельствующий о том, что для лечения детей с МЛУ/ШЛУ-ТБ следует использовать схемы ХТ, включающие фторхинолоны и новые противотуберкулезные препараты, и, как показывают результаты систематических обзоров, без риска возникновения выраженных нежелательных явлений (НЯ) [3, 6, 7].

Основываясь на самых последних и разносторонних имеющихся фактических данных, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. опубликовала новое Сводное руководство по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза¹. Настоящее руководство заменяет собой другие рекомендации ВОЗ, касающиеся лечения МЛУ-ТБ. ВОЗ настоятельно рекомендует включать в схему лечения МЛУ-ТБ высокоэффективные препараты,

к которым отнесены фторхинолоны (левофлоксацин/моксифлоксацин), бедаквилин (Bdq) и линезолид [8–12]. Разработка и внедрение принципиально новых схем ХТ у детей с включением Bdq являются весьма актуальной задачей, поскольку в России, как и во всем мире, наблюдается рост числа детей с туберкулезом, вызванным микобактериями с МЛУ [13].

Бедаквилин (Сиртуро) представляет собой диарилхинолин – принципиально новый класс противотуберкулезных препаратов с бактерицидным действием [14]. Препарат Bdq имеет уникальную структуру и оказывает мощное подавляющее действие *in vitro* на устойчивые к лекарственным средствам штаммы микобактерии туберкулеза – *M. tuberculosis* (МБТ). Регистрационное удостоверение на Bdq было выдано в США в декабре 2012 г., торговое наименование «СИРТУРО»™ (SIRTURO™). Это было первое новое лекарство от туберкулеза более чем за 40 лет, одобренное Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения мультирезистентного туберкулеза. По состоянию на 2016 г. препарат Bdq был утвержден к применению более чем в 40 странах, включая США, Европейский союз, Южную Корею, Южную Африку, Филиппины, Индию, Перу и Россию. В России уже накоплен достаточный опыт применения Bdq в схемах лечения взрослых пациентов с оценкой их безопасности и эффективности [15–18].

В последние годы возрастает интерес к клиническим исследованиям по применению Bdq, даламанида в схемах лечения детей с МЛУ-ТБ с появлением систематических обзоров эффективности, безопасности и переносимости новых препаратов у пациентов младше 18 лет [2–5, 19, 20]. Активно ведутся разработка и апробация педиатрической рецептуры SIRTURO® (Bdq) в рамках глобальной программы детских исследований компании Johnson & Johnson.

В 2019 г. FDA выдало разрешение на использование таблеток SIRTURO® 100 мг в составе комбинированной

¹ World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

терапии у пациентов подросткового возраста (от 12 до 17 лет и весом не менее 30 кг) с МЛУ-ТБ легких. В мае 2020 г. фармацевтические компании Janssen из Johnson & Johnson объявили о том, что FDA предоставило разрешение на новую, педиатрическую, рецептуру SIRTURO® для применения в составе комбинированной терапии при лечении взрослых и детей пяти лет и старше и весом не менее 15 кг с МЛУ-ТБ². Новая таблетка с дозировкой 20 мг может быть диспергирована в воде, в качестве альтернативы ее можно измельчать и смешивать с мягкой пищей непосредственно перед употреблением. Кроме того, компания Johnson & Johnson планирует дальнейшие исследования по применению Bdq у детей в возрасте от двух до четырех лет и у младенцев младше двух лет.

Таким образом, исследования схем ХТ, включающие новые эффективные препараты, в т. ч. Bdq, для лечения детей различных возрастов с МЛУ-ТБ, являются в настоящее время актуальными.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность режимов ХТ с включением Bdq у детей, больных туберкулезом органов дыхания с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Исследование проспективное, несравнительное, выполнено на базе детско-подросткового отделения Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (НМИЦ ФПИ) в рамках клинической апробации «Метод совершенствования лечения детей, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, идентификационный № 1–4, 2017–2019 гг.).

В исследование вошли 24 пациента обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет включительно.

Выборка пациентов. Перед включением в исследование пациенты и (или) их родители (законные представители) подписывали форму информированного согласия, в котором были указаны цель, задачи и план клинического исследования.

Критериями включения в исследование служили:

- возраст пациента от 5 до 17 лет включительно;
- установленный диагноз легочного туберкулеза с МЛУ возбудителя (устойчивость как минимум к изониазиду и (или) рифампицину) или предполагаемая ЛУ возбудителя (заболевшие путем семейного или бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ);
- установленная клиничко-рентгенологическая активность туберкулезного процесса.

Критериями невключения были:

- ВИЧ-инфекция у пациента;

- высокая активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови, повышение общего билирубина сыворотки выше верхней границы нормы.

Исключали пациента из исследования при получении результата тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) с чувствительностью МБТ к рифампицину; при развитии неустраиваемых НЯ, требующих прекращения приема Bdq.

Перед назначением режима ХТ с включением Bdq уточняли жалобы пациента, проводили осмотр, исследование общих клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (билирубин, трансаминазы, глюкоза), на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, электрокардиографию (ЭКГ) с определением интервала QT, рентгенологическое исследование органов грудной клетки с обязательным проведением компьютерной томографии (КТ). Все пациенты были осмотрены окулистом, оториноларингологом. По показаниям назначались консультации кардиолога, невролога, гинеколога, педиатра.

Всем пациентам проводили микробиологическое исследование доступного биологического материала: мокроты, смыва с бронхов, плеврального экссудата, биоптатов методом люминесцентной микроскопии, ускоренными молекулярно-генетическими методами, методом посева с определением ЛЧ МБТ с использованием автоматизированных систем ВАСТЕС™ MGIT™ 960 и плотных сред.

Контрольные исследования крови, мочи, ЭКГ проводили ежемесячно на фазе интенсивной терапии, КТ легких – в конце 12-й и 24-й недель, затем 1 раз в 6 мес. По показаниям обследование проводили внепланово.

Дозирование бедаквилина в схеме химиотерапии.

Выбор схемы ХТ в каждом конкретном случае основывали на результатах ТЛЧ изолята МБТ, полученного от пациента, или в случае отсутствия бактериовыделения – на данных спектра ЛУ возбудителя предполагаемого источника инфекции. В комбинацию подобранных противотуберкулезных препаратов (ПТП) включали Bdq. Назначение пациенту режима ХТ, включающего Bdq, подтверждала центральная врачебная комиссия НМИЦ ФПИ.

Дозу Bdq подбирали в зависимости от возраста детей (в соответствии с клиническими рекомендациями ВОЗ): пациенты в возрасте от 12 до 18 лет (условно первая когорта) принимали препарат в дозе 400 мг 1 раз в сутки первые 2 нед., затем в дозе 200 мг 3 раза в неделю (интервал между приемами не менее 48 ч) на протяжении 22 нед. (таблетка 100 мг); пациенты в возрасте от 5 до 12 лет (условно вторая когорта) – в дозе 200 мг 1 раз в сутки первые 2 нед., затем в дозе 100 мг 3 раза в неделю на протяжении 22 нед.

Общий курс приема Bdq составлял 24 нед. (фаза интенсивной терапии в соответствии с инструкцией к препарату и рекомендациями ВОЗ). После завершения 24-недельного лечения Bdq пациенты продолжали курс ХТ в течение 18–20 мес., как регламентировано методическими рекомендациями [21].

Критерии безопасности химиотерапии. Оценка безопасности и переносимости схем ХТ с Bdq включала еже-

² Johnson & Johnson. U.S. FDA Approves New Pediatric Formulation of SIRTURO® (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Children with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2020. Available at: <https://www.jnj.com/u-s-fda-approves-new-pediatric-formulation-of-sirturoo-bedaquiline-as-part-of-combination-therapy-to-treat-children-with-pulmonary-multidrug-resistant-tuberculosis>.

месячный мониторинг НЯ, тестирование остроты зрения, оценку результатов лабораторных анализов, ЭКГ. По возможности проводили тестирование слуха у пациентов, получавших инъекционные препараты.

Основным критерием оценки безопасности и переносимости режимов ХТ, включавших Vdq, считали долю больных с необратимыми побочными реакциями на препараты, которая не должна превышать 10% случаев [1, 15, 20].

Ожидаемыми у детей были следующие НЯ (анализ лечения 30 детей в открытом многокогортном исследовании³): в возрастной группе 12–17 лет (15 чел.) наиболее частыми побочными реакциями были артралгия (у 6 из 15 пациентов – 40%), тошнота, боль в животе (у 2 пациентов из 15 – по 13%); в возрастной группе 5–11 лет (15 чел.) наиболее частые побочные реакции были связаны с повышением уровня печеночных ферментов (у 5 из 15 пациентов – 33%).

Кроме того, удлинение интервала QTc более 450 мс служило показателем непереносимости Vdq и критерием его отмены.

Критерии эффективности лечения. Эффективность оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, динамике клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза, отсутствию обострения и рецидива заболевания.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программы MS Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения, вычислением ошибки доли, 95%-е доверительные интервалы частот (95% ДИ).

Характеристика пациентов. В исследование вошли дети (возраст 5–17 лет включительно) с туберкулезом органов дыхания (с установленной или предполагаемой МЛУ возбудителя), направленные в НМИЦ ФПИ на лечение из различных регионов России. Доля детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно (условная первая когорта) составила 83,3% (20 из 24 чел.). Средний возраст детей этой когорты составил $14,0 \pm 3,5$ лет. Моложе 12 лет (условная вторая когорта) были 4 ребенка, из них в возрасте 5 лет – 1 и в возрасте 6 лет – 3 пациента. Преобладали лица женского пола – 20 из 24 чел. (83,3%).

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании результатов микробиологических, клинических, рентгенологических (КТ легких), эпидемиологических и иммунологических (диагностические тесты) исследований⁴.

Поскольку большинство пациентов были старше 12 лет (первая когорта), в структуре клинических форм туберкулеза преобладали вторичные процессы, часто распространенные и осложненные (19 из 24 чел. – 79,2%). Инфильтративный туберкулез легких диагностирован в 45,8% случаев (у 11 из 24 чел. первой когорты). Из них у 10 подростков – с двусторонним поражением или поражением более двух сегментов в одном легком; у 9 – с деструкцией легочной ткани и очагами обсеменения.

У одного подростка из 24 (4,17%) диагностирована казеозная пневмония, в трех случаях (12,5%) – диссеминированный и в четырех (16,7%) – фиброзно-кавернозный туберкулез. Только у одного пациента из 24 (4,17%) диагностирован очаговый туберкулез.

С первичными формами туберкулеза органов дыхания было два ребенка (вторая когорта) из 24 (8,3%): оба с первичным туберкулезным комплексом (ПТК).

Все процессы диагностированы в фазе инфильтрации. Осложнения в виде кровохарканья, пневмоторакса, плеврита наблюдались у трех пациентов из 24 (12,5%), туберкулез бронхов и бронхолегочное поражение – у одного ребенка с диссеминированным туберкулезом и у одного – с ПТК.

В 33,3% случаев туберкулезный процесс у пациентов сочетался с неспецифическими заболеваниями, наиболее значимыми из которых считали: сахарный диабет I типа у трех пациентов, гипотиреоз (узловой зоб) у двух пациентов, по одному пациенту с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), буллезной эмфиземой легких, нейросенсорной тугоухостью и осложненной катарактой.

Таким образом, дети и подростки, вошедшие в исследование, страдали достаточно тяжелым течением туберкулезного процесса, 1/3 из них имела сопутствующие заболевания, что изначально могло оказывать негативное влияние на эффективность лечения.

Контакт с больными МЛУ-ТБ был установлен у 14 из 24 (58,3%) детей. Сведения о ЛУ МБТ у источника инфекции были указаны в направительных документах у 10 из 14 детей (71,4%) с известным контактом. В четырех случаях отмечено, что ребенок из очага смерти больного туберкулезом с МЛУ-ТБ. У всех больных туберкулезом в предполагаемом источнике была установлена ЛУ МБТ к изониазиду и рифампицину (HR) с дополнительной ЛУ к другим противотуберкулезным препаратам: в 64,3% случаев (у 9 из 14 взрослых, больных туберкулезом) наблюдалась ЛУ МБТ не менее чем к четырем препаратам, в 28,6% случаев (у 4 из 14) отмечена пре-ШЛУ МБТ и в 28,6% (у 4 из 14) – ШЛУ МБТ. Наиболее часто дополнительная ЛУ МБТ встречалась к стрептомицину и этамбутолу – в 35,7% (у 5 из 14 больных). ЛУ к канамицину наблюдалась в 28,6% случаев (у 4 из 14 больных). ЛУ к пиперазину, протионамиду, как и к капреомицину, зарегистрирована в двух случаях (14,3%). ЛУ МБТ к препаратам, наряду с ЛУ, определена (отмечена в направительных документах) у 9 из 14 (64,3%) взрослых, больных туберкулезом, что также учитывали при назначении ХТ детям из контакта при отсутствии собственного ТЛЧ.

Более чем у 1/3 детей (8 из 24 – 33,3%) туберкулез был выявлен при обращении к врачу с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, повышенную потливость, снижение аппетита и веса, кашель (часто с мокротой), головную боль. У пяти пациентов (27,7%) отмечались повышение температуры тела до 38–39 °С, одышка, выраженные симптомы интоксикации, в трех случаях – боли за грудиной, кровохарканье.

Все дети до выявления заболевания были инфицированы МБТ (по динамике туберкулиновых проб) в течение

³ Johnson & Johnson. U.S. FDA Approves New Pediatric Formulation of SIRTURO® (bedaquiline) as Part of Combination Therapy to Treat Children with Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2020. Available at: <https://www.jnj.com/u-s-fda-approves-new-pediatric-formulation-of-sirturoo-bedaquiline-as-part-of-combination-therapy-to-treat-children-with-pulmonary-multidrug-resistant-tuberculosis>.

⁴ Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420248060?marker=65001L>.

двух и более лет. Пробы на высвобождение ИФН- γ были положительными у 23 пациентов из 24 (96%). Всем детям проведена проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), в 50% случаев с гиперчувствительностью к белкам СFP-10 и ESAT-6.

До назначения лечения МБТ (*M. tuberculosis complex*) обнаружены у 19 пациентов (в т. ч. у 3 пациентов в смыве с бронхов): методом ПЦР с определением мутаций, ассоциированных с ЛУ в ДНК МБТ у 13 чел., культуральным методом с исследованием ЛЧ МБТ на жидких средах (автоматизированные системы ВАСТЕС) – у 16 больных и на плотных питательных средах (ППС) – у 3 пациентов (у 8 пациентов – методом ПЦР и ВАСТЕС, у 1 пациента – методом ПЦР, ВАСТЕС, ППС).

Следует отметить, что МЛУ МБТ к HR в 100% случаев (у 19 из 19 детей) сочеталась с дополнительной ЛУ к другим антимикробным препаратам, в 59% случаев ЛУ установлена к четырем и более препаратам. У шести пациентов (27,3%) зарегистрирована ШЛУ МБТ (к HR, к фторхинолонам и как минимум к инъекционному ПТП), у 7 больных (31,8%) – пре-ШЛУ (ЛУ к HR в сочетании с ЛУ к инъекционным и другим препаратам, но не фторхинолонам).

Спектр ЛУ МБТ к ПТП у пациентов, вошедших в исследование, представлен в *табл. 1*.

Неожиданно высоким оказался уровень ЛУ МБТ к фторхинолонам (как следует из *табл. 1*) – в половине случаев (57,9%), у трех пациентов определялась одномоментная ЛУ к Ofx, Lfx и Mfx. Часто встречалась дополнительная ЛУ МБТ к этамбутолу (52,6%). Среди инъекционных препаратов наиболее часто ЛУ МБТ наблюдалась

● **Таблица 1.** Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у пациентов, вошедших в исследование (n = 19)

● **Table 1.** Drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in patients included in the study (n = 19)

Препарат	Устойчивость микобактерий туберкулеза		95% ДИ
	Абс.	%	
Изониазид (H)	19	100	–
Рифампицин (R)	19	100	–
Пиразинамид (Z)	7	36,8	19,2–58,9
Этамбутол (E)	10	52,6	31,7–72,7
Стрептомицин (S)	5	26,3	11,8–48,8
Амикацин (Am)	3	15,8	5,5–37,6
Канамицин (Km)	8	42,1	23,2–63,7
Капреомицин (Cap)	3	15,8	5,5–37,6
Протионамид (Pto)	6	31,6	15,4–53,9
Парааминосалициловая кислота (Pas)	1	5,3	0,9–24,6
Левофлоксацин (Lfx)	3	15,8	5,5–37,6
Офлоксацин (Ofx)	8	42,1	23,2–63,7

к канамицину – у 42,1% пациентов. ЛУ МБТ к пиразинамиду и протионамиду приближалась к 40%.

При назначении ХТ учитывали ЛУ и ЛЧ (при наличии данных) МБТ, выделенных у пациента. В случаях, когда МБТ не были обнаружены, учитывали ЛУ возбудителя у предполагаемого источника инфекции.

В схеме ХТ, помимо Vdq, практически все пациенты (21 из 24 – 87,5%; 95% ДИ: 69–95,7) получали левофлоксацин (у трех детей была установлена ЛУ МБТ к левофлоксацину, моксифлоксацин был исключен из схемы ХТ с целью ограничения вероятности дополнительного удлинения интервала QT). Инъекционные препараты получали девять детей из 24 (37,5%; 95% ДИ: 21,2–57,3), преимущественно амикацин (пять из девяти). Трое подростков с тяжелыми процессами получали меропенем в сочетании с клавулановой кислотой (в комбинации с амоксициллином). Более 2/3 детей получали циклосерин/теризидон (21 из 24 – 87,5%; 95% ДИ: 69–95,7), более половины (58,3%; 95% ДИ: 38,8–75,5) – пиразинамид и протионамид (41,6%; 95% ДИ: 24,5–61,2). Для формирования полного режима ХТ (минимум четыре ПТП) назначали аминосалициловую кислоту (PAS) – в 29,2% (95% ДИ: 14,9–49,2) и этамбутол – в 12,5% (95% ДИ: 4,4–31) случаев. У 16 из 24 детей (66,7%; 95% ДИ: 46,7–82) в схему ХТ был включен линезолид.

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначали с учетом массы тела, но не более максимально допустимой суточной дозы.

Основной курс ХТ составил $16,2 \pm 1,5$ мес. (от 12 до 24 мес. в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса). После отмены Vdq ХТ продолжали до завершения основного курса лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Эффективность режимов химиотерапии

Эффективность лечения с включением в схему ХТ Vdq оценивали по завершении основного курса ХТ (через 15–24 мес.) и через 24 нед. – по окончании приема пациентами Vdq, что совпадало с проведением фазы интенсивной терапии.

Завершил 24-недельный курс лечения Vdq 21 пациент из 24 (87,5%; 95% ДИ: 69–95,7), три пациента из 24 (12,5%; 95% ДИ: 4,3–31) не прошли полного обследования к концу 24-й недели (не сделана КТ легких).

Клинико-рентгенологические критерии эффективности лечения: к 24-й неделе лечения жалоб и симптомов интоксикации не зафиксировано ни в одном случае. Бактериовыделение у пациентов первой когорты в конце 8-й недели прекращено у трех пациентов из пяти, у которых МБТ были обнаружены в мокроте методом микроскопии и посева, средний срок обнаружения МБТ составил $2,6 \pm 1,4$ мес. В конце 24-й недели лечения МБТ не определяли в 100% случаев (у пациентов второй когорты наличие МБТ не регистрировали изначально).

Значительная положительная рентгенологическая динамика в конце 24-й недели комплексного лечения Vdq отмечена у 85,7% пациентов (95% ДИ: 65,4–95) –

у 18 из 21. Замедленная регрессия специфических изменений в легких отмечалась у пациентов со склонностью к формированию фиброза в легочной ткани и лимфатических узлах у двух детей (9,5%; 95% ДИ: 2,6–28,9) с первичными формами туберкулеза органов дыхания из второй когорты. Закрытие полостей распада в легочной ткани (КТ легких) к концу 24-й недели лечения зафиксировано в 94,1% случаев (у 16 из 17 больных с деструкцией легочной ткани до начала лечения). У пяти пациентов полости распада в легочной ткани удалось закрыть в сочетании с коллапотерапией, установив клапанный бронхоблокатор в дренирующий бронх. В одном случае проведено хирургическое лечение по поводу ограниченного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

Таким образом, можно с уверенностью заключить, что оптимально подобранная схема ХТ с включением Bdq на протяжении 6 мес. у детей с МЛУ ТБ является эффективной.

Окончательный результат лечения пациентов, входивших в исследование, оценивали по завершении основного курса ХТ и наблюдения через 24 мес.

Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса ХТ (к концу 24-й недели) – клиническое излечение – достигнуто у всех пациентов. Остаточные посттуберкулезные изменения были различны в зависимости от возраста и клинической формы туберкулеза. В первой когорте без остаточных изменений (полное рассасывание инфильтрации в легочной ткани) рентгенологически (КТ легких) отмечено у пяти подростков из 19 (26,3%; 95% ДИ: 11,8–48,8); в виде ограниченных участков фиброза, плотных единичных очагов – у 13 подростков (68,4%; 95% ДИ: 46–84,6). Выраженные остаточные изменения наблюдались у пациентки с казеозной пневмонией: уменьшение правого легкого в объеме, цирроз верхней доли справа, рассеянные немногочисленные плотные очаги. Во второй когорте у детей визуализировались кальцинаты в лимфатических узлах средостения и у одного ребенка – единичный кальцинат в легочной ткани (19%; 95% ДИ: 7,7–40).

Прогрессирования или обострения туберкулезного процесса в обеих когортах на протяжении шестимесячного курса ХТ с включением в схему Bdq и по завершении основного курса лечения и наблюдения не отмечали.

2. Безопасность и переносимость схем химиотерапии, включающих бедаквилин

В целом дети удовлетворительно переносили комбинации противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в сформированных схемах ХТ (по анализу данных 24 больных, получающих Bdq).

Побочные нежелательные реакции на препараты у пациентов, включенных в исследование, обычно возникали на 2-й и 8-й неделях ХТ, их характер представлен в табл. 2.

НЯ (побочные реакции) на прием препаратов у пациентов, получающих схему ХТ с включением Bdq, встречались не очень часто: зарегистрировано 10 эпизодов НЯ у восьми пациентов из 24 (33,3%; 95% ДИ: 17,9–53,3). Практически все НЯ определены как легкие и устрани-

● **Таблица 2.** Нежелательные явления у детей, получающих бедаквилин в схеме химиотерапии (n = 24)

● **Table 2.** Adverse events in children receiving bedaquiline in a chemotherapy regimen (n = 24)

Характер нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 24 недель лечения	Число эпизодов		
	Абс.	%	95% ДИ
Аллергические проявления (кожные высыпания, эозинофилия)	1	4,2	0,7–20,3
Диспепсические нарушения	2	8,3	2,3–25,8
Артралгии и боли в мышцах	1	4,2	0,7–20,3
Гепатотоксические (повышение АЛТ, АСТ)	2	8,3	2,3–25,8
Гиперурикемия	1	4,2	0,7–20,3
Удлинение протромбинового времени	2	8,3	2,3–25,8
Удлинение интервала QT*	1	4,2	0,7–20,3

Примечание. * – Клинически значимых отклонений на ЭКГ (QT > 460 мс) не наблюдалось.

мые [22], серьезные были отмечены у одного пациента (4,2%; 95% ДИ: 0,7–20,3): НЯ было связано с увеличением интервала QT в динамике лечения, однако случай не был необратимым и не потребовали исключения пациента из исследования.

Следует отметить, что НЯ отмечали только у пациентов первой когорты (в возрасте 12 лет и старше), из чего можно предположить, что переносимость комбинации препаратов с включением Bdq у детей от 5 до 12 лет (вторая когорта) более удовлетворительна в сравнении с подростками (выборка детей второй когорты мала). Необходимо дальнейшее изучение схем ХТ у детей с включением новых препаратов, в т. ч. и в возрасте младше 5 лет.

Учитывая относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование, сложно говорить о развитии наиболее частых побочных реакций на прием препаратов.

По характеру побочных реакций можно предположить, что НЯ, связанные с приемом Bdq (учитывая инструкцию по применению лекарственного препарата бедаквилин (Сиртуро)), возможны лишь в одном случае – у подростка с удлинением интервала QT в процессе лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование новой схемы ХТ с включением препарата Bdq на ограниченной когорте детей с МЛУ-ТБ в возрасте от 5 до 17 лет показало достаточный уровень безопасности его применения на протяжении 24 нед. Можно с большой вероятностью утверждать, что НЯ, связанные непосредственно с приемом Bdq, редки (в нашем исследовании предположительно лишь у одного пациента из 24 (4,2%; 95% ДИ: 0,7–20,3)). Следовательно, Bdq не является значимым препаратом в развитии побочных реакций, при этом он удобен для приема в детском возрасте: существуют детские дозировки таблеток, которые легко диспергируют в воде, не вызывают неприятных вкусовых ощущений.

Эффективность режима ХТ, включающего в первую очередь Bdq, Lvf и в отдельных случаях Lzd, в сочетании с другими противотуберкулезными резервными препаратами не вызывает сомнения: положительная клинико-рентгенологическая динамика и прекращение бактериовыделения к концу 24-недельного курса лечения отмечены у всех пациентов с бактериовыделением, включенных в исследование.

В процессе последующего двухлетнего наблюдения и обследования пациентов, вошедших в исследование, обострения туберкулезного процесса не наблюдалось ни в одном случае.

Новые схемы ХТ у детей с МЛУ-ТБ, включающие Bdq, позволят расширить возможности успешного лечения детей, больных туберкулезом с множественной ЛУ возбудителя.

Необходимо отметить, что новые режимы ХТ с включением в них Bdq вошли в клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей [21].

Между тем необходимо продолжать клинические исследования по использованию новых препаратов в режимах ХТ у детей с ЛУ МБТ и изучению их эффективности и риска возникновения НЯ, как рекомендует ВОЗ в Сводном руководстве по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза⁵.



Поступила / Received 08.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2021

Принята в печать / Accepted 01.09.2021

⁵ World Health Organization. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.

Список литературы

- Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furi J., Seddon J.A. Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):831–834. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002087>.
- Donald P.R., Maher D., Qazi S. A Research Agenda to Promote the Management of Childhood Tuberculosis within National Tuberculosis Programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):370–380. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtld/2007/00000011/00000004/art00003;jsessionid=1ogva52po9358.x-ic-live-02>.
- D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A. et al. Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Systematic Review. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2093–2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
- Svensson E.M., du Bois J., Kitschoff R., de Jager V.R., Wiesner L., Norman J. et al. Relative Bioavailability of Bedaquiline Tablets Suspended in Water: Implications for Dosing in Children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2384–2392. <https://doi.org/10.1111/bcp.13696>.
- Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S. et al. Early Safety and Efficacy of the Combination of Bedaquiline and Delamanid for the Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):536–544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2).
- Marks S.M., Mase S.R., Morris S.B. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1670–1677. <https://doi.org/10.1093/cid/cix208>.
- Trébuqç A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J. et al. Treatment Outcome with a Short Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Nine African Countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>.
- Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. Treatment Correlates of Successful Outcomes in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
- Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N. et al. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 9,153 Patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>.
- Harauz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredon T., Seddon J.A. et al. Treatment and Outcomes in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
- Huynh J., Marais B.J. Multidrug-Resistant Tuberculosis Infection and Disease in Children: A Review of New and Repurposed Drugs. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>.
- Seddon J.A., Johnson S., Palmer M., van der Zalm M.M., Lopez-Varela E., Hughes J., Schaaf H.S. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(2):221–237. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1828069>.
- Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;1(1):8–43. Режим доступа: <https://healthproblem.ru/files/pdf/218-pdf.pdf>.
- Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(3): 41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- 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. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
- Морозова Т.И., Отпущеникова О.Н., Докторов 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>.
- Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- 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. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>.
- Schaaf H.S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach. *Indian J Pediatr*. 2019;86(8):717–724. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-02846-8>.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Бармина Н.А., Баронова О.Д., Васильева И.А., Довгалюк И.Ф. и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. 67 с. Режим доступа: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4672307/.
- Munoz F.M., Weisman L.E., Read J.S., Siberry G., Kotloff K., Friedman J. et al. Assessment of Safety in Newborns of Mothers Participating in Clinical Trials of Vaccines Administered during Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 7):S415–S427. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu727>.

References

- Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(8):831–834. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002087>.
- Donald P.R., Maher D., Qazi S. A Research Agenda to Promote the Management of Childhood Tuberculosis within National Tuberculosis Programmes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(4):370–380. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/iautld/ijtld/2007/00000011/00000004/art00003.jsessionid=1ogva52po9358.x-ic-live-02>.
- D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A. et al. Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Systematic Review. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2093–2101. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>.
- Svensson E.M., du Bois J., Kitshoff R., de Jager V.R., Wiesner L., Norman J. et al. Relative Bioavailability of Bedaquiline Tablets Suspended in Water: Implications for Dosing in Children. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2384–2392. <https://doi.org/10.1111/bcp.13696>.
- Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S. et al. Early Safety and Efficacy of the Combination of Bedaquiline and Delamanid for the Treatment of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):536–544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2).
- Marks S.M., Mase S.R., Morris S.B. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1670–1677. <https://doi.org/10.1093/cid/cix208>.
- Trébucq A., Schwoebel V., Kashongwe Z., Bakayoko A., Kuaban C., Noeske J. et al. Treatment Outcome with a Short Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Nine African Countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(1):17–25. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>.
- Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. Treatment Correlates of Successful Outcomes in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Lancet*. 2018;392(10150):821–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).
- Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N. et al. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 9,153 Patients. *PLoS Med*. 2012;9(8):e1001300. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>.
- Haraus E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredt T., Seddon J.A. et al. Treatment and Outcomes in Children with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>.
- Huynh J., Marais B.J. Multidrug-Resistant Tuberculosis Infection and Disease in Children: A Review of New and Repurposed Drugs. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119864737. <https://doi.org/10.1177/2049936119864737>.
- Seddon J.A., Johnson S., Palmer M., van der Zalm M.M., Lopez-Varela E., Hughes J., Schaaf H.S. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(2):221–237. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1828069>.
- Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovskiy E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Epidemiology of Tuberculosis in Children. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;1(1):8–43. (In Russ.) Available at: <https://healthproblem.ru/files/pdf/218-pdf.pdf>.
- Kudlay D.A. Development and Implementation of New Pharmacological Agent of the Diarylquinoline Class in Clinical Practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
- Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. 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.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multi Drug Resistant Tuberculosis in the Countries of the Outer World and in the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(11):5–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
- 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>.
- Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of Treating Extensive Drug Resistant Tuberculosis Patients Including Continuous Use of Bedaquiline, in Tomsk Region: Immediate and Postponed Results. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
- 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. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>.
- Schaaf H.S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach. *Indian J Pediatr*. 2019;86(8):717–724. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-02846-8>.
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Barmina N.A., Baronova O.D., Vasilyeva I.A., Dovgalyuk I.F. et al. *Tuberculosis in Children: Clinical Guidelines*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 67 p. (In Russ.) Available at: https://bazanpa.ru/download/pdf/?target_url=/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4672307/.
- Munoz F.M., Weisman L.E., Read J.S., Siberry G., Kotloff K., Friedman J. et al. Assessment of Safety in Newborns of Mothers Participating in Clinical Trials of Vaccines Administered during Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 7):S415–S427. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu727>.

Информация об авторах:

Аксенова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детско-подростковым отделом, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>; v.a.aksenova@mail.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Казakov Алексей Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Пахлавонова Азиза Дамировна, научный сотрудник детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>; azizapakhlavonova@yandex.ru

Сокольская Екатерина Анатольевна, заведующая детско-подростковым отделением, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9521-8912>; SokolskayaEA@nmrc.ru

Наконечная Софья Левановна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2288-9501>; prostosonya@rambler.ru

Information about the authors:

Valentina A. Aksenova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; Professor of Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8555-6291>; va.aksenova@mail.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; Professor of Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Alexey V. Kazakov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; Associate Professor of Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pharmacology Department, Pharmacy Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher of the Personalized Medicine and Molecular Immunology Laboratory No. 71, National Research Center Institute of Immunology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Aziza D. Pakhlavonova, Researcher of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>; azizapakhlavonova@yandex.ru

Ekaterina A. Sokolskaya, Head of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9521-8912>; SokolskayaEA@nmrc.ru

Sofya L. Nakonechnaya, Postgraduate Student, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2288-9501>; prostosonya@rambler.ru