

Применение бедаквилина у детей из очагов туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя

Т. С. ЕГОРОВА, Н. В. РУБЛЕВА, Н. М. БРЫНЦЕВА,
Ю. А. ЖИЛЯЕВА, С. Н. НОВИКОВА, * Ю. И. ЛЕБЕДЕВ

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Резюме

Актуальность. Рост заболеваемости туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя вызывает необходимость применения новых этиотропных препаратов. Одним из них в настоящее время является бедаквлин, данные литературы о безопасности и эффективности которого в лечении туберкулёза у детей раннего и дошкольного возраста ограничены. **Цель** — оценка переносимости и эффективности режимов лечения, включающих бедаквлин, у детей раннего и дошкольного возраста с активным туберкулёзом из очагов с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза. **Клиническое наблюдение** за 7 детьми раннего и дошкольного возраста, получающими бедаквлин, включённый в стандартные режимы химиотерапии туберкулёза из очагов с лекарственной устойчивостью возбудителя. **Результаты.** Получены данные о хорошей переносимости и высокой клинической эффективности применения бедаквилина, включённого в стандартные режимы химиотерапии. **Заключение.** Целесообразно продолжение клинического применения бедаквилина у детей младшего и дошкольного возраста.

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулёз; бедаквлин; дети раннего и дошкольного возраста

Для цитирования: Егорова Т. С., Рублева Н. В., Брынцева Н. М., Жилыева Ю. А., Новикова С. Н., Лебедев Ю. И. Применение бедаквилина у детей из очагов туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (11–12): 51–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-51-57>. EDN: CAIMAD.

The Use of Bedaquiline in Children from Foci of Drug-Resistant Tuberculosis Infection

TATYANA S. EGOROVA, NATALYA V. RUBLEVA, NATALYA M. BRYNTSEVA,
YULIA A. ZHILYAEVA, SVETLANA N. NOVIKOVA, YURI I. LEBEDEV

Kursk State Medical University, Kursk Russia

Abstract

Relevance. The increase in the incidence of drug-resistant tuberculosis necessitates the use of new etiotropic drugs. One of such contemporary drugs is bedaquiline. The literature on the safety and efficacy of bedaquiline in the treatment of tuberculosis in children of early and preschool age is limited. **The aim of the study** was to assess the tolerability and effectiveness of treatment regimens, including bedaquiline, in children of early and preschool age with active tuberculosis with drug-resistant MBT sites. **Clinical observation** of 7 children of early and preschool age receiving bedaquiline included in the standard chemotherapy regimens for tuberculosis with drug-resistant pathogen sites. **Results.** Data were obtained on good tolerability and high clinical efficacy of bedaquiline included in standard chemotherapy regimens. **Conclusion.** It is advisable to continue the clinical use of bedaquiline in children of younger and preschool age.

Keywords: drug-resistant tuberculosis, bedaquiline, children of early and preschool age

For citation: Egorova T. S., Rubleva N. V., Bryntseva N. M., Zhilyaeva Yu. A., Novikova S. N., Lebedev Yu. I. The use of bedaquiline in children from foci of drug-resistant tuberculosis infection. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (11–12): 51–57. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-11-12-51-57>. EDN: CAIMAD. (in Russian)

Введение

Спустя полвека после открытия возбудителя туберкулёза появились первые противотуберкулёзные препараты (ПТП), и в истории фтизиатрии начался новый период, заслуженно названный «эрой антибиотикотерапии» [1]. С этого момента

лечение больных стало более эффективным, однако массовое и длительное применение ПТП закономерно привело к появлению различных видов лекарственной устойчивости возбудителя заболевания — микобактерии туберкулёза (МБТ) [2]. Возникла необходимость в создании но-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: as.prof.lebedev@gmail.com



EDN: CAIMAD

*Correspondence to:
E-mail: as.prof.lebedev@gmail.com



вых видов ПТП. При этом каждый новый препарат уже на стадии разработки рассматривался с точки зрения вероятности побочного токсического эффекта, признаки которого выявлялись и купировались в дальнейшем на этапах экспериментального исследования и клинического наблюдения [3, 4]. Особое внимание уделялось пациентам, у которых имелись сопутствующие заболевания или возрастные изменения [5]. Когортные клинические исследования при этом всегда носили приоритетный характер, однако отдельные клинические случаи также имели значение, особенно, когда широкие исследования провести было невозможно из-за нехватки времени или по другим причинам [6, 7]. Одним из новых ПТП, эффективно используемых при лечении взрослых больных лекарственно устойчивым туберкулёзом с 2012 г. является бедаквилин (Bq) [8]. Этот препарат у детей длительно не применялся, и в литературе имеются лишь единичные публикации на эту тему [9]. С 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) порекомендовала включать Bq в индивидуальные схемы лечения детей любого возраста, несмотря на то что объём данных о его фармакокинетике и безопасности, особенно у детей младше пяти лет, ограничен [10, 11].

Бедаквилин — диарилхинолиновый антими-кобактериальный агент, который является бактерицидным ПТП, рекомендованным к включению в IV и V стандартные режимы химиотерапии туберкулёза [12]. Осторожность в применении Bq у детей обусловлена некоторыми особенностями его бактерицидного воздействия на микобактериальные клетки. Bq является препаратом, воздействующим на АТФ-синтазу микобактерий, играющую важную роль в синтезе АТФ, без которого невозможно выживание как прокариотических, так и эукариотических клеток, в том числе микобактерий туберкулёза (МБТ) [13]. АТФ-синтаза состоит из трансмембранного и цитоплазматического доменов. Поток протонов через трансмембранный домен приводит к вращению субъединиц цитоплазматического домена. Это вращение управляет синтезом АТФ на гексамере $\alpha_3\beta_3$. Основной сайт связывания Bq расположен между субъединицами цитоплазматического домена, рядом с аминокислотным остатком Glu61 [14, 15]. После связывания микобактериальной клеткой Bq ингибирует синтез АТФ, блокируя поток протонов и запуская последующие конформационные изменения, катализирующие образование АТФ из АДФ и неорганического фосфата, и приводит к гибели клеток как реплицирующихся, так и нереплицирующихся бактерий, что делает Bq бактерицидным антибиотиком в отношении МБТ. Следует отметить, однако, что имеется высокое сходство последовательностей микобактериального и человеческого белков [16]. По этой причине возможно повреждение не только

МБТ, но и клеток жизненно важных органов хозяина. Это может быть причиной побочных действий Bq при лечении туберкулёза, особенно у детей младшего и дошкольного возраста [17, 18]. При приёме этого препарата у взрослых пациентов появляются жалобы на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, диарею, боль в суставах и мышцах. При обследовании отмечаются удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение уровня трансаминаз в крови (АСТ, АЛТ) [19].

В некоторых исследованиях зарегистрированы случаи неожиданной смерти пациентов [20]. При клиническом применении бедаквилина у детей следует учитывать их возрастные особенности [21, 22]. Например, гиперсекрецию желудочного сока, повышенную или сниженную перистальтику кишечника, изменение скорости всасывания препаратов [23]. Фактором, требующим внимания, является ослабление связи препарата с белками и повышение его в плазме, что может привести к усилению его действия и даже к проявлениям токсичности [24]. Низкая активность ферментов печени у детей до 4 лет снижает скорость биотрансформации и увеличивает период полувыведения лекарства в 2–3 раза по сравнению со взрослыми [25].

Следует учитывать недостаточную функцию почек у детей раннего возраста [26]. Вероятность токсического воздействия Bq на центральную нервную систему детей обусловлена незрелостью гематоэнцефалического барьера и не до конца сформированной нервной системой [27]. Учитывая рекомендации ВОЗ о применении Bq для лечения больных туберкулёзом детей всех возрастов и полагаясь на современные методы контроля за побочными эффектами этого препарата, мы выдвинули гипотезу о возможности его безопасного применения в лечении детей раннего и дошкольного возраста из очагов лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Цель исследования — контроль за переносимостью и эффективностью бедаквилина, включённого в IV и V режимы химиотерапии детей раннего и дошкольного возраста с первичным туберкулёзом.

Материал и методы

Наблюдения проводились в детском отделении Курского областного клинического областного противотуберкулёзного диспансера (ОКПТД) в течение 2020–2022 гг. Под наблюдением находились 7 детей в возрасте от 7 месяцев до 5 лет, проживающих на территории Курской области. Из анамнеза детей установлено, что все исследуемые заболели вследствие семейного контакта с больными лекарственно-устойчивым туберкулёзом лёгких и проживали в социопатических семьях У всех был установлен диагноз первичного туберкулёза, в том числе, у 1 ребёнка до 3 лет — на фоне первичного иммунодефицита. Клинический диагноз подтверждён в ходе всестороннего обследования и клинического наблюдения. Обследование и лечение с включением в схему химиотерапии

лекарственного препарата Вq было начато после получения информированного согласия родителей или их законных представителей. Во всех случаях заболевания детей были получены консультации в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России с применением телемедицинских технологий.

На основании решения ЦВКК, пациенты получали лечение в IV (МЛУ-ТБ) и V (ШЛУ-ТБ) режимах химиотерапии (РХТ), в интенсивную фазу которых был включён Вq. Мониторинг переносимости препарата проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. С целью наблюдения за состоянием пациентов перед началом приёма Вq, а также через 1, 2, 3, 4 нед. (далее — ежемесячно) выполнялась ЭКГ (контроль интервала QT). Ежемесячно осуществлялся контроль уровня калия и магния крови, билирубина, трансаминаз в течение всего курса лечения. Кроме лабораторных методов обследования, ежедневно проводился мониторинг общего состояния детей, контроль возможных неблагоприятных явлений на фоне приёма комплекса препаратов, включающего Вq. Утверждена следующая схема приёма Вq: ежедневно в течение 14 дней — 100 мг., затем 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница) — 50 мг. Данные дозировки были сформированы с учётом рекомендаций ВОЗ и откорректированы в связи с наличием таблетированной формы препарата по 100 мг. Дозировка Вq в возрасте 0–5 лет (5–15 кг) составила 100 мг/50 мг (6,6–20/3,3–10 мг/кг). Данные дозировки препарата детям до 6 лет входят в коридор дозирования, предложенных ВОЗ для ежедневного приёма в течение двух недель — 30–120 мг (3–20 мг/кг), и незначительно превышают верхнее пороговое значение при дальнейшем применении — 10–60 мг (0,6–6,7 мг/кг). Пациенты получали данный препарат под строгим контролем медицинского персонала. Результаты наблюдения строго фиксировались в медицинской документации.

Результаты

Приводим результаты клинического наблюдения за детьми раннего и дошкольного возраста из очагов туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя, получающими лечение в соответствии с методическими рекомендациями с включением в режим химиотерапии Вq.

Случай 1. (Май 2020 г.). Мальчик. На момент назначения Вq возраст 11 мес., масса тела 9 кг. Не вакцинирован БЦЖ. В анамнезе врождённая ВИЧ-инфекция, гипорезорптивная гидроцефалия, вентрикулоперитонеальное шунтирование (2020 г.). Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен отец, МБТ (+) МЛУ: HRSZKmAмCmEto).

Ребёнок из социально-неблагополучной семьи, поступил в детское отделение ОКПТД после обследования, проведённого при направлении в Дом ребёнка. Результаты иммунологических проб: проба Манту с 2 ТЕ (ПМ2ТЕ): 2020 г. — папула 10 мм; проба с АТР: 2020 г. — папула 20 мм. В ходе рентгенологического исследования (КТ ОГК) в S2 правого лёгкого выявлены немногочисленные, мягкотканые очаговые тени, в S10 — единичный кальцинат; кальциваты во внутригрудных лимфоузлах справа. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки и содержимого желудка на МБТ — отрицательные. В связи с наличием неврологической симптоматики и положительных менингеальных симптомов (Кернига, Брудзинского) ребёнку выполнена

люмбальная пункция. Результаты микробиологического исследования ликвора на МБТ: ПЦР GeneXpert — ДНК МБТ обнаружена, уровень очень низкий, R-устойчивый; лекарственная устойчивость на средах MGIT: HRSZKmAмCmEto. Клинический диагноз: Туберкулёз множественных локализаций: первичный туберкулёзный комплекс (ПТК) справа, фаза неполной кальцинации МБТ (-); Туберкулёзный менингоэнцефалит МБТ (+) МЛУ: HRSZKmAмCmEto. После тщательного обследования, которое не выявило противопоказаний к назначению Вq, было назначено лечение по IV индивидуальному РХТ с включением Вq, левофлоксацина (Lfx), линезолида (Lzd), теризидона (Trd), этамбутола (E). За весь период лечения (6 мес.) переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных реакций не зарегистрировано. Отмечено исчезновение менингеальных симптомов. Ребёнок прибавил в массе тела 3,5 кг. В ходе рентгенологического исследования установлено рассасывание очаговых теней в S2 правого лёгкого, нарастание кальцинации в S10 и во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ). При повторных микробиологических исследованиях ликвора на МБТ отмечается отсутствие роста на плотных средах и средах MGIT.

Случай 2. (Декабрь 2021 г.). Девочка. На момент назначения Вq возраст 2 года 5 мес., масса 10 кг. Вакцинация БЦЖ-М выполнена в родильном доме, поствакцинальный знак (ПВЗ) отсутствует. Сопутствующих заболеваний нет. Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен бабушка, МБТ (+) МЛУ: HRSEZ).

Ребёнок из социально-неблагополучной семьи, поступил в детское отделение ОКПТД совместно с двумя родными сёстрами. Результаты иммунологических проб: ПМ2ТЕ: 2020 г. — данных нет, 2021 г. — папула 2 мм; проба с АТР: 2021 г. — папула 11 мм. На КТ ОГК выявлены инфильтративные изменения в средней доле и очаговые тени в нижней доле правого лёгкого, выраженная внутригрудная лимфаденопатия. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки на МБТ — отрицательные. Клинический диагноз: ПТК справа, фаза инфильтрации и обсеменения, МБТ (-). Назначено лечение по IV стандартному РХТ, включающему: Вq, Lfx, Lzd, Trd, протионамид (Pto). Лабораторный контроль, ЭКГ, осмотр узких специалистов не выявили нежелательных реакций.

Через 6 мес. терапии ребёнок прибавил в массе тела 3 кг, отмечена положительная клиническая динамика, наступило рассасывание инфильтративного компонента в средней доле правого лёгкого, появились признаки кальцинации очага в S9 и включение кальция во ВГЛУ. При повторных микробиологических исследованиях смыва из ротоглотки на МБТ получены отрица-

тельные результаты.

Случай 3. (Март 2022 г.). Мальчик. На момент назначения Вq возраст 2 года 3 мес., масса тела 11 кг. Не вакцинирован БЦЖ. В анамнезе врождённый порок сердца: коарктация аорты (состояние после резекции коарктации аорты с пластикой конец в конец (2019 г.). Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен отец, МБТ (+) ШЛУ: HRSEZKmCmAmEtoOfILfxMfx).

Результаты иммунологических проб: ПМ2ТЕ: 2020 г. — нет данных, 2021 г. — папула 12 мм; проба с АТР: 2021 г. — папула 15 мм. На КТ ОГК выявлены изменения, соответствующие левостороннему ПТК с локализацией лёгочного аффекта в S5 левого лёгкого; единичные очаговые тени в верхней доле правого лёгкого. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки на МБТ — отрицательные. Клинический диагноз: ПТК слева, фаза инфильтрации, МБТ (–). В ходе обследования противопоказаний к назначению Вq не обнаружено, лечение назначено по V PXT с включением: Вq, Lzd, Trd, ПАСК (PAS).

Через 6 мес. лечения наступила положительная клиническая динамика (прибавка массы тела 2 кг), отмечено рассасывание инфильтративного компонента в S5 слева, полное рассасывание ранее определявшейся очаговой тени в S3 правого лёгкого, а также уменьшение количества и размеров ВГЛУ. При повторных микробиологических исследованиях смыва из ротоглотки на МБТ получены отрицательные результаты.

Случай 4. (Апрель 2022 г.). Девочка. На момент назначения Вq возраст 1 год 11 мес., масса тела 11,5 кг. Вакцинация БЦЖ-М выполнена в родильном доме, ПВЗ — 3 мм. Сопутствующих заболеваний нет. Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен дядя, МБТ (+) ШЛУ: HRSEZKmCmAmEtoOfILfxMfx).

Динамика иммунологических проб: ПМ2ТЕ: 2021 г. — гиперемия 3 мм; проба с АТР: 2021 г. — нет данных, 2022 г. — папула 15 мм. В ходе компьютерной томографии в S1,2 правого лёгкого выявлены изменения — немногочисленные фиброзные тяжи и плевропюльмональные спайки; в S1 субплеврально единичная очаговая тень; в бронхопюльмональных лимфоузлах слева — включения кальция. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки на МБТ — отрицательные. Клинический диагноз: ТВГЛ (бронхиальная группа) слева, фаза уплотнения, МБТ (–). Лечение назначено по V PXT, включая: Вq, Lzd, Trd, PAS. За весь период лечения переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных реакций не зарегистрировано.

В результате лечения наступила положительная динамика: прибавка массы тела 2 кг, рассасывание единичной очаговой тени в S1 правого лёгкого, а также нарастание кальцинации в ВГЛУ

(левая бронхопюльмональная группа).

При повторных микробиологических исследованиях смыва из ротоглотки на МБТ получены отрицательные результаты.

Случай 5. (Июнь 2022 г.). Девочка. На момент назначения Вq возраст 5 лет, масса тела 14 кг. Вакцинация БЦЖ-М выполнена в родильном доме, ПВЗ отсутствует. Сопутствующих заболеваний нет. Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен дедушка, МБТ (+) МЛУ: HRSEZCmEto).

Результаты иммунологических проб: ПМ2ТЕ: 2019 г. — папула 2 мм, 2020–2022 гг. — нет данных; проба с АТР: 2019 г. — отрицательная, 2020–2021 гг. — нет данных; 2022 г. — папула 16 мм. На КТ ОГК выявлены частично кальцинированные ВГЛУ (паратрахеальная, бифуркационная и бронхопюльмональная группы лимфоузлов) справа. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки на МБТ — отрицательные. Клинический диагноз: ТВЛУ (паратрахеальная, бифуркационная и бронхопюльмональная группы) справа, фаза уплотнения, МБТ (–). Лечение проводилось по IV стандартному PXT включая: Вq, Lfx, Lzd, Trd. За весь период лечения переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных реакций не зарегистрировано.

По окончании интенсивной фазы лечения отмечена положительная клиническо-рентгенологическая динамика: прибавка массы тела 3,5 кг, нарастание кальцинации в ВГЛУ справа. При повторных микробиологических исследованиях смыва из ротоглотки на МБТ получены отрицательные результаты.

Случай 6. (Июль 2022 г.). Мальчик. На момент назначения Вq возраст 3 года, масса тела 13 кг. Вакцинация БЦЖ-М выполнена в родильном доме, ПВЗ — 4 мм. Сопутствующих заболеваний нет. Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен отец, МБТ (+) МЛУ: HRSEZ).

Результаты иммунологических проб: ПМ2ТЕ: 2019 г. — нет данных, 2020–2021 гг. — отрицательная, 2022 г. — папула 17 мм; проба с АТР: 2022 г. — папула 11 мм. На КТ ОГК выявлены кучно расположенные мягкотканые очаговые тени в S9-10 левого лёгкого, частично кальцинированные ВГЛУ (нижняя паратрахеальная, трахеобронхиальная и бронхопюльмональная группы) справа. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки на МБТ — отрицательные. Клинический диагноз: ПТК в нижней доле левого лёгкого, фаза инфильтрации, МБТ (–). Схема лечения — IV стандартный PXT, включающий: Вq, Lfx, Lzd, Trd, Pto. За весь период лечения переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных реакций не зарегистрировано.

По окончании интенсивной фазы лечения отмечена положительная клиническая динамика (прибавка массы тела 2 кг) и рентгенологическая

динамика в виде рассасывания ранее определявшихся мягкотканых очагов S9-10 левого лёгкого, нарастания кальцинации в ВГЛУ справа. При повторных микробиологических исследованиях смыва из ротоглотки на МБТ получены отрицательные результаты.

Случай 7. (Декабрь 2022 г.). Мальчик. На момент назначения Вq возраст 7 мес., масса тела 8 кг. Вакцинация БЦЖ-М выполнена в родильном доме, ПВЗ — 5 мм. Сопутствующих заболеваний нет. Контакт с больным туберкулёзом семейный (болен отец, МБТ (+) МЛУ: HRSEKmEto).

Результаты иммунологических проб: ПМ2ТЕ: 2022 г. — папула 15 мм; проба с АТР: 2022 г. — папула 17 мм. На КТ ОГК выявлены изменения, соответствующие ПТК справа с локализацией лёгочного аффекта в S2. Результаты микробиологического исследования смыва из ротоглотки на МБТ — отрицательные. Клинический диагноз: ПТК справа, фаза инфильтрации, МБТ (–). Схема лечения — IV стандартный РХТ, включающий: Вq, Lfx, Lzd, Trd, амикацин. Переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных реакций не зарегистрировано.

По окончании интенсивной фазы лечения отмечена положительная клиническая динамика (прибавка массы тела 3,5 кг), положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания большей части инфильтративного компонента в S2 правого лёгкого, появления кальцинированного очага в S2 правого лёгкого и включений кальция в ВГЛУ справа. При повторных микробиологических исследованиях смыва из ротоглотки на МБТ получены отрицательные результаты.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения подтверждают выдвинутую гипотезу о возможности применения Вq для лечения больных туберкулёзом детей раннего и дошкольного возраста. Регулярный контроль за лечением показал хорошую переносимость и эффективность этого препарата, что позволяет сделать вывод о возможности его дальнейшего применения в клинике детского туберкулёза.

Ограничения исследования. Слабыми сторонами исследования являются малый размер выборки и связанная с этим невозможность статистической обработки данных, что объясняется снижением заболеваемости детей первичным ту-

беркулёзом в регионе Курской области более, чем в 2 раза за последнее десятилетие.

Выводы

1. Впервые на территории Курской области использован новый препарат бедаквилин для лечения туберкулёза у детей раннего и дошкольного возраста из достоверных очагов инфекции с лекарственной устойчивостью возбудителя.

2. Бедаквилин, включённый в 6-месячные стандартные режимы химиотерапии туберкулёза у детей раннего и дошкольного возраста из очагов с лекарственной устойчивостью возбудителя, не вызывал описанных в литературе типичных для данного препарата побочных явлений или токсических реакций.

3. Шестимесячная химиотерапия туберкулёза с включением бедаквилина у детей младшего и дошкольного возраста привела к рассасыванию инфильтрации в лёгких, нарастанию кальцинации во внутригрудных лимфоузлах, исчезновению интоксикационного синдрома и прекращению бактериовыделения.

4. Необходимо продолжать наблюдения за эффективностью и безопасностью применения бедаквилина у детей раннего и дошкольного возраста, заболевших из-за контакта с больными туберкулёзом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Дополнительная информация

Благодарности. Авторы выражают признательность главному врачу Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курский областной клинический противотуберкулёзный диспансер» к. м. н. Наталье Владимировне Рачиной за помощь в организации исследования.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Участие авторов. Егорова Т. С. — разработка модели исследования; Рублева Н. В. — регулярный контроль за назначением и приёмом химиопрепаратов; Брынцева Н. М. — анализ полученных результатов; Жилыева Ю. А. — мониторинг переносимости препаратов; Новикова С. Н. — интерпретация результатов, написание текста; Лебедев Ю. И. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

1. Старицкая А. А., Павлова М. В., Яблонский П. К., Сапожникова Н. В., Виноградова Т. И., Чернохаева И. В. и др. Эволюция фтизиатрии — это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулёза. Практическая медицина. 2014; 7 (83): 127–132. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25322933>. [Starshina A. A., Pavlova M. V., Yablonskii P. K., Sapozhnikova N. V., Vinogradova T. I., Chernokhaeva I. V. et al. Evolution of phthisiatry — a search for new methods and drugs effective for the treatment of tuberculosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 7 (83): 127–132. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25322933>. (in Russian)]
2. Барканова О. Н., Гагарина С. Г., Калуженина А. А., Попкова Н. Л. Современный лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких. Вестник ВолГМУ. 2018; 1 (65): 23–25. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32723460>. [Barkanova O. N., Gagarina S. G., Kaluzhenina A. A., Popkova N. L. Pulmonary tuberculosis with multidrug resistance. *Vestnik VolGМУ*. 2018; 1 (65): 23–25. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32723460>. (in Russian)]
3. Мелерзанов А. В., Иваненков Я. А. Инновационные подходы к разработке лекарств. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2017; 9–10: 55–61. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32237008>. 4. [Melerzanov A. V., Ivanenkov Ya. A. Innovative approach for drug design and development. *Problemy Standartizatsii v Zdravookhraneni*. 2017; 9–10: 55–61. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32237008>. 4. (in Russian)]
4. Рузанов Д. Ю., Скрыгина Е. М., Буиневич И. В., Гоняко С. В., Баласанянц Г. С., Химова Е. С. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулёза: шагнем в ногу? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 1: 27–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46170156>. [Ruzanov D. Yu., Skryagina E. M., Buinevich I. V., Goronyako S. V., Balasanyants G. S., Khimova E. S. New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2021; 1: 27–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46170156>. (in Russian)]
5. Кулманов М. Е., Ильин А. И., Ахметова Г. К. Новый подход в лечении туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2015; 9 (53): 62–82. doi: <https://doi.org/10.12731/2218-7405-2015-9-5>. [Kulmanov M. E., Il'in AI, Akhmetova G. K. New approach in the treatment of tuberculosis with the multidrug resistance. *Modern Research of Social Problems*. 2015; 9 (53): 62–82. doi: <https://doi.org/10.12731/2218-7405-2015-9-5>. (in Russian)]
6. Сайгилов Р. Т., Островская А. С. Рекомендации по подготовке рукописей, содержащих описание клинических случаев у детей: поддержка принципов CARE и SCARE. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (5): 352–357. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1798>. [Saigitov R. T., Ostrovskaya A. S. Guidelines for preparation of manuscripts describing clinical cases in children: supporting the CARE and SCARE principles. *Current Pediatrics*. 2017; 16 (5): 352–357. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1798>. (in Russian)]
7. Кекелидзе З. И., Трубецкая С. А. Формат представления клинического случая в научном журнале. Российский психиатрический журнал. 2017; 2: 54–58. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29044270>. [Kekelidze Z. I., Trushchelev S. A. Format for presenting a clinical case report in the medical journal. *Rossiiskii Psikhiatricheskii Zhurnal*. 2017; 2: 54–58. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29044270>. (in Russian)]
8. Морозова Т. И., Докторова Н. П., Отпущеникова О. Н., Николенко Н. Ю. Бедаквилин в лечении туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью. Пульмонология. 2022; 16 (4): 90–96. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>. [Morozova T. I., Doktorova N. P., Otpushchennikova O. N., Nikolenko N. Yu. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2022; 16 (4): 90–96. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>. (In Russ.)]
9. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Пахлавонина А. Д., Казаков А. В., Сокольская Е. А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). Медицинский совет. 2020; 17: 91–97. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97>. [Aksenova V. A., Klevno N. I., Pakhlavonina A. D., Kazakov A. V., Sokol'skaya E. A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2020; 17: 91–97. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-91-97>. (in Russian)]
10. Пискунова О. А., Панова Л. В., Овсянкина Е. С. Применение бедаквиллина в режимах химиотерапии туберкулёза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков. Вестник ЦНИИТ. 2022; 2 (19): 5–17. doi: <https://doi.org/10.7868/S2587667822020017>. [Piskunova O. A., Panova L. V., Ovsyankina E. S. Primenenie bedakvilina v rezhimakh khimioterapii tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoi lekarstvennoy ustoychivost'yu MBT u detei starshego vozrasta i podrostkov. *Vestnik TsNIIT*. 2022; 2 (19): 5–17. doi: <https://doi.org/10.7868/S2587667822020017> (in Russian)]
11. Парпиева Н. Н., Абулкасимов С. П., Пулатов Ж. А., Мухторов Ш. Н., Айтжанова А. У. Побочные нежелательные явления при применении бедаквиллина в режиме лечения больных с ШЛУ ТБ. Молодой учёный. 2018; 10.1 (196.1): 31–33. URL: <https://moluch.ru/archive/196/49419>. [Parpieva N. N., Abulkasimov S. P., Pulatov Zh. A., Mukhtorov Sh. N., Aitzhanova A. U. Pobochnye nezhelatel'nye yavleniya pri primeneni bedakvilina v rezhime lecheniya bol'nykh s ShLU TB. *Molodoi Uchenyi*. 2018; 10.1 (196.1): 31–33. URL: <https://moluch.ru/archive/196/49419>. (in Russian)]
12. Маркелов Ю. М., Лесонен А. С., Костина О. Фармакоэкономический анализ эффективности лечения пациентов с впервые выявленным туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью при введении клиент-ориентированного подхода. Человек и его здоровье. 2019; 2 (51–56). doi: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2>. [Markelov Yu. M., Lesonen A. S., Kostina O. Pharmacoeconomic evaluation of treatment effectiveness after introducing a client-oriented approach for patients with primary multidrug resistant tuberculosis. *Chelovek i Ego Zdorov'e*. 2019; 2: 51–56. doi: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2019-2>. (in Russian)]
13. Lakshmanan M., Xavier A. S. Bedaquiline — the first ATP synthase inhibitor against multi drug resistant tuberculosis. *J Young Pharm*. 2013; 5: 112–115. doi: [10.1016/j.jyp.2013.12.002](https://doi.org/10.1016/j.jyp.2013.12.002)
14. Lu P, Lill H., Bald D. ATP synthase in mycobacteria: special features and implications for a function as drug target. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1837: 1208–18. doi: [10.1016/j.bbabi.2014.01.022](https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.01.022).
15. Matteelli A., Carvalho A. C., Dooley K. E., Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol*. 2010; 5: 849–58. doi: [10.2217/fmb.10.50](https://doi.org/10.2217/fmb.10.50).
16. Haagsma A. C., Abdillahi-Ibrahim R., Wagner M. J., Krab K., Vergauwen K., Guillemont J., Andries K., Lill H., Koul A., Bald D. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 1290–1292. doi: [10.1128/AAC.01393-08](https://doi.org/10.1128/AAC.01393-08).
17. Schluger N. W. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. *esistance in Europe: sunny days, but clouds on the horizon?* *Eur Respir J*. 2007; 30: 825–827. doi: [10.1183/09031936.00102307](https://doi.org/10.1183/09031936.00102307).
18. Cox E., Laessig K. FDA approval of bedaquiline — the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 689–691. doi: [10.1056/NEJMp1314385](https://doi.org/10.1056/NEJMp1314385).
19. Михайлова О. А., Дроздов В. Н., Лазарева Н. Б., Ших Е. В. Проблемы дозирования лекарственных средств у детей: известные факты и нерешённые вопросы. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (4): 350–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i4.1931>. [Mikhailova O. A., Drozdov V. N., Lazareva N. B., Shikh E. V. Dosage Problems in Children: Well-Known Facts and Unresolved Issues. *Current Pediatrics*. 2018; 17 (4): 350–355. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i4.1931>. (in Russian)]
20. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., de los Rios J. M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De M. T., Haxhaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De P. E., van Heeswijk R. P., Dannemann B. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014; 371 (8): 723–32. doi: [10.1056/NEJMoa1313865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865).
21. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020; 38. [WHO European Region. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the Expert opinion. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2020; 38. (in Russian)]
22. Брюхачева Е. О., Лукашова Е. Н., Холодов А. А., Лаврышина М. Б., Пьянзова Т. В. Клинико-социальная характеристика туберкулёзного процесса у детей и подростков в Кузбассе. Вестник современной клинической медицины. 2022; 6: 23–28. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50190559>. [Bryukhacheva E. O., Lukashova E. N., Kholodov A. A., Lavryshina M. B., P'yanzova T. V. Clinical and social characteristics of the tuberculosis in children and adolescents in Kuzbass. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2022; 6: 23–28. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50190559>. (in Russian)]
23. Егорова С. Н., Кондаков С. Э., Гордеев В. В., Белецкий С. О., Хаятов А. Р., Ихалайнен Е. С. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации. Вестник Смо-

- ленской государственной медицинской академии. 2019; 4: 220–227. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-problemy-dozirovaniya-lekarstvennyh-sredstv-dlya-detey-v-rossiyskoy-federatsii>. [Egorova S. N., Kondakov S. E., Gordeev V. V., Beletskii S. O., Khayatov A. R., Ikhalaïnen E. S. Recent problems of children pharmaceutical dosage formulation in Russian Federation. Vestnik Smolenskoï Gosudarstvennoï Meditsinskoi Akademii. 2019; 4: 220–227. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-problemy-dozirovaniya-lekarstvennyh-sredstv-dlya-detey-v-rossiyskoy-federatsii>. (in Russian)]
24. Кривоногова П. Л., Мартусевич А. К., Биткина О. А., Копытова Т. В., Коткова Е. В. Биохимическая и кристаллокопическая характеристика сыворотки крови больных с тяжёлыми формами акне в динамике лечения акнекутаном и роаккутаном. Фундаментальные исследования. 2014; 7–1: 87–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21711842> [Krivonogova P. L., Martusevich A. K., Bitkina O. A., Kopytova T. V., Kotkova E. V. Biokhimičeskaya i kristalloskopicheskaya kharakteristika syvorotki krovi bol'nykh s tyazhelymi formami akne v dinamike lecheniya aknekutanom i roakkutanom. Fundamental'nye Issledovaniya. 2014; 7–1: 87–91. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21711842>. (in Russian)]
 25. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Богородская Е. М., Журавлева М. В. Лекарственное поражение печени у больных туберкулёзом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов. Методические рекомендации №111. М.: 2018; 50. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_010199682/. [Ivanova D. A., Borisov S. E., Ivanushkina T. N., Bogorodskaya E. M., Zhuravleva M. V. Lekarstvennoe porazhenie pečeni u bol'nykh tuberkulezom: lechenie i profilaktika s pomoshch'yu gepatotroponnykh preparatov. Metodicheskie rekomendatsii №111. M.: 2018; 50. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_010199682/. (in Russian)]
 26. Басалай О. Н., Бушма М. И. Токсические нефропатии: патогенез, лечение, профилактика. Медицинские новости. 2017; 8: 7–10. <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskie-nefropatii-patogenez-lechenie-profilaktika>. [Basalai O. N., Bushma M. I. Toxic nephropathy: pathogenesis, treatment, prevention. Meditsinskie Novosti. 2017; 8: 7–10. <https://cyberleninka.ru/article/n/toksicheskie-nefropatii-patogenez-lechenie-profilaktika>. (in Russian)]
 27. Литвинова М. В., Трофимов А. Н., Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Бычков Е. Р., Арсениев Н. А., Тюкавин А. И. Молекулярные механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер как мишени для фармакологического воздействия. Формулы Фармации. 2022; 4 (3): 82–96. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50747025>. [Litvinova M. V., Trofimov A. N., Shabanov P. D., Lebedev A. A., Bychkov E. R., Arseniev N. A., Tyukavin A. I. Molekulyarnye mekhanizmy transporta veshchestv cherez gematoentsefalicheskiy bar'er kak misheni dlya farmakologicheskogo vozdeistviya. Formuly Farmatsii. 2022; 4 (3): 82–96. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50747025>. (in Russian)]

Поступила / Received 19.11.2023

Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Информация об авторах

Егорова Татьяна Сергеевна — врач педиатр, врач фтизиатр, Детское отделение для больных туберкулёзом органов дыхания, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер», Курская область, д. Щетинка, Россия

Рублева Наталья Владимировна — к. м. н., главный внештатный детский специалист фтизиатр Министерства здравоохранения Курской области, заведующий детским отделением для больных туберкулёзом органов дыхания, врач фтизиатр, Детское отделение для больных туберкулёзом органов дыхания, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер», Курская область, д. Щетинка, Россия

Брынцева Наталья Михайловна — заведующая амбулаторным отделением для детей, врач фтизиатр, Амбулаторное отделение для детей, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер», Курская область, д. Щетинка, Россия

Жилыева Юлия Александровна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия. SPIN-код: 9825-0932

Новикова Светлана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования (ИНО), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия. SPIN-код: 9841-4907. ORCID ID: 0000-0001-7177-7229

Лебедев Юрий Иванович — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования (ИНО), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия. SPIN-код: 5921-4313. ORCID ID: 0000-0003-4620-6787

About the authors

Tatyana S. Egorova — pediatrician, phthisiologist, Children's Department for Patients with Respiratory Tuberculosis, Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Kursk Region, Shchetinka village, Russia

Natalya V. Rubleva — Ph. D. in Medicine, Chief Pediatric Phthisiologist, Ministry of Health of the Kursk Region, Head of the Children's Department for Patients with Respiratory Tuberculosis, phthisiologist, Children's Department for Patients with Respiratory Tuberculosis, Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Kursk Region, Shchetinka village, Russia

Natalya M. Bryntseva — Head of the Children's Outpatient Department, phthisiologist, Children's Outpatient Department, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Kursk Region, Shchetinka, Russia

Yulia A. Zhilyaeva — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. SPIN: 9825-0932

Svetlana N. Novikova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. SPIN: 9841-4907. ORCID ID: 0000-0001-7177-7229

Yuri I. Lebedev — Ph. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. SPIN: 5921-4313. ORCID ID: 0000-0003-4620-6787