



Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза

М. Э. ЛОЗОВСКАЯ, И. Ю. МОТОВ, Г. А. НОВИК

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре приводятся данные из 61 источника литературы. Актуальность темы определяется тем, что клинические испытания препаратов и схем химиотерапии обычно проводятся с участием взрослых, лишь небольшое число проведено на детском контингенте. Назначение противотуберкулезных препаратов у детей в клинической практике часто производится не по инструкции (off-label). Частота нежелательных реакций на препараты у детей колеблется в широких пределах в зависимости от подходов к их регистрации. Наиболее тяжелые и частые нежелательные явления связаны с поражением печени. В последние годы с участием педиатрических больных лекарственно-устойчивым туберкулезом прошли испытания фторхинолонов, бедаквилаина, деламанида, показавшие их удовлетворительную переносимость и безопасность.

Ключевые слова: дети, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, химиотерапия, противотуберкулезные препараты, нежелательные реакции.

Для цитирования: Лозовская М. Э., Мотов И. Ю., Новик Г. А. Переносимость детьми химиотерапии туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 5. – С. 69–76. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76>

Tolerability of Tuberculosis Chemotherapy in Children

M.E. LOZOVSKAYA, I.YU. MOTOV, G.A. NOVIK

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents the review of 61 publications. The topic is highly relevant due to the fact that clinical trials of drugs and chemotherapy regimens usually enroll adults, while children participate only in a small number of them. Often in clinical practice, anti-tuberculosis drugs are prescribed to children off-label. The frequency of adverse reactions in children varies widely depending on approaches to their reporting. The most severe and frequent adverse events are associated with liver injury. In recent years, clinical trials of fluoroquinolones, bedaquiline, and delamanid were run in pediatric patients with drug resistant tuberculosis demonstrating satisfactory tolerability and safety of these drugs.

Key words: children, tuberculosis, multiple drug resistance, chemotherapy, anti-tuberculosis drugs, adverse reactions.

For citation: Lozovskaya M.E., Motov I.Yu., Novik G.A. Tolerability of tuberculosis chemotherapy in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 5, pp. 69–76 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-69-76>

Для корреспонденции:

Лозовская Марина Эдуардовна
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Correspondence:

Marina E. Lozovskaya
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

По данным ВОЗ, в 2021 году в мире заболело туберкулезом (ТБ) 10,6 млн человек, 11% из которых – дети [38]. Непереносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) – одна из основных причин неэффективного лечения туберкулеза как у взрослых, так и у детей [4, 13]. По механизму возникновения нежелательные реакции (НР) на ПТП разделяют на токсические, аллергические и токсико-аллергические [24]. Переносимость ПТП детьми представляет собой отдельную проблему в связи с их анатомо-физиологическими особенностями, своеобразием фармакокинетики лекарственных средств в различные периоды детства, меньшим числом клинических исследований, возрастными ограничениями, назначением препаратов «off-label» («не по прямому назначению») из-за отсутствия адекватных инструкций по применению их в детском возрасте [16].

Общие нежелательные реакции (НР) на препараты у детей

Принято считать, что у детей НР встречаются реже, чем у взрослых [43, 52]. Однако детям для достижения тех же концентраций препаратов в воротке крови требуются более высокие дозы, чем взрослым (мг/кг массы тела), но увеличение доз повышает вероятность НР. Ранний возраст (до 3 лет) с характерными для него функциональной незрелостью органов и тканей, скоростью метаболизма, распределения и клиренса лекарств, сопутствующие заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, патология желудочно-кишечного тракта, печени, почек, нервной системы, увеличивают риск НР [2, 6, 14, 20, 43]. Вероятность НР у детей возрастает при тяжелых формах туберкулеза, увеличении числа ПТП в схеме лечения [7, 48].

Частота НР у детей варьирует в широких пределах: от долей процента до 70% и более [22, 26, 44, 45], что определяется страной проживания, спектром применяемых препаратов, возрастом, методами оценки НР. У детей преобладают токсические и токсико-аллергические реакции, на аллергические приходится менее 20–30% [20, 45]. Доказано участие иммунных механизмов в непереносимости рифампицина [11].

По наблюдениям Г. В. Климова и соавт., у 167 пациентов 6–18 лет, получавших курс химиотерапии (ХТ) ТБ, НР развились в 40% случаев. В структуре токсических реакций – гепатотоксические (66,7%), нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 47,7%, артропатии – 36% случаев, реже – другие локализации [14]. S. Morris et al. (2021) при наблюдении в Канаде 200 детей отмечали НР в 9% случаев: в 5% – НР вызваны пиразинамидом (PZA), в 3% – изониазидом (INH), в единичных случаях – рифампицином (RIF), этамбутолом, линезолидом, циклосерином [45]. Брюхачева Е. О. с соавт. представили данные о высокой частоте (22,3% из 243 детей) диспепсических реакций с преобладанием тошноты и рвоты (78%) у детей при лечении туберкулеза [5]. Следует отметить, что у детей больше вкусовых рецепторов, чем у взрослых, и они более чувствительны к неприятному вкусу ПТП. Так, Keating A.V. et al. использовали инструмент «электронный язык» и эксперименты на животных для оценки вкуса ПТП с целью разработки привлекательных лекарственных форм для детей и установили, что изониазид и этамбутол требуют маскировки вкуса [42].

В странах Азии и Африки исследователи реже отмечают НР у детей, чем в России. Nansumba M. et al. фиксировали у 144 детей до 5 лет, получавших схему INH, RIF, PZA, только 2 серьезных случая НР: повышение активности АЛТ и периферическую нейропатию [46]. Li Y. et al. при наблюдении 599 детей, получавших ПТП, описывают редкие серьезные НР: гепатотоксичность (1,8%), сыпь с лихорадкой или без нее (1%), нарушение слуха (0,3%), поражение почек (0,2%) [56]. В исследовании Laghari M. et al. из 508 детей, получавших ПТП 1-ряда, НР зарегистрированы у 13,2%, среди них гепатотоксичность – 3,8%, реакции со стороны ЖКТ – 65,7%, артралгии без артрита – 24,8% [57]. Авторы считают, что участие клинического фармаколога поможет в правильном использовании лекарств, профилактике и лечении НР [43]. По-видимому, столь большой разброс в частоте НР связан с разными методами их определения и учета по степени тяжести. Дети младшего возраста при появлении НР не могут адекватно предъявить жалобы, что увеличивает значение мониторинга [15], особенно препаратов, применяемых «off label».

Согласно большинству исследований, гепатотоксические НР у детей являются основными по частоте и тяжести, частота их развития может превышать

50% [6, 17, 18, 43]. Установлено, что у детей лекарственно-индуцированное поражение печени может протекать с большим объемом разрушения гепатоцитов, развитием фульминантного гепатита, острой печеночной недостаточности и, как следствие, летального исхода [28, 33]. По наблюдениям С. Н. Борзаковой и соавт., лекарственно-индуцированное поражение печени протекало бессимптомно у 48% детей и диагностировалось по повышению трансаминаз, причем уровень АЛТ повышался в 5 и более раз. Поэтому необходимо проводить лабораторный контроль на фоне приема ПТП во избежание фатального поражения печени [4]. Возможно, в развитии гепатотоксических реакций имеет значение тип ацелирования INH [59], но у детей этот вопрос не изучен. Частота гепатотоксических явлений у детей выше всего при назначении схемы INH, RIF, PZA [19, 43]. Особенно стоит отметить RIF, который сам по себе является сильнодействующим фермент-индуцирующим препаратом [10]. Steele M. A. с соавт. отметили, что частота лекарственного гепатита у детей, получавших схему INH, RIF, в 4 раза выше, чем у получавших только INH [53]. У 26% из 157 подростков, получавших в течение 6 мес. RIF с профилактической целью, развились НР [58]. Риск гепатотоксических НР уменьшается при замене RIF на его производное пролонгированного действия – препарат рифапентин [8].

В 21 веке основной проблемой фтизиатрии стал туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ). В последние годы число детей с МЛУ-ТБ увеличивается [51]. В 2022 году вышли Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу, модуль 5: «Ведение туберкулеза у детей и подростков», в которых сообщается, что ежегодно в мире примерно у 25 000–32 000 детей развивается МЛУ/РУ-ТБ [60]. МЛУ-ТБ у детей часто имеет тяжелое течение, в том числе, с летальным исходом [51]. Лечение МЛУ-ТБ быстро меняется с добавлением новых и перепрофилированных препаратов [3,15,60]. В России, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава (2022 г.), лечение МЛУ/ШЛУ ТБ проводится детям не только на основании собственной резистогаммы МБТ, но и по данным установленного контакта с больным ТБ [15]. Согласно исследованиям, ПТП 2-го ряда чаще вызывают НР, чем 1-го ряда, как у взрослых, так и у детей [8, 26, 52]. При лечении детей из очагов МЛУ- и ШЛУ-ТБ преобладают токсические НР, на аллергические приходится примерно 1/3 [7, 25]. При комплексной терапии МЛУ-ТБ режимами, включающим фторхинолоны, инъекционные препараты (капреомицин или канамицин) и бактериостатические препараты 2-го ряда, частота НР доходит до 73,1% у детей и 27,0% у подростков [21]. Лечение этионамидом (ЕТА) может вызвать гипотиреоз. Уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина в сыворотке были оценены у 137 детей, получавших ХТ, включая ЕТА, у 79 (58%) были за-

регистрованы нарушения функции щитовидной железы. Риск гипотиреоза был выше у детей, получавших схемы, включающие ЭТА и парааминосалициловую кислоту [56].

Проблема использования фторхинолонов (FQ) у детей

Данная проблема была обусловлена опасениями их возрастной токсичности, в частности, для хрящей суставов и ростовых зон, что было отмечено во время доклинических опытах на молодых животных [40]. Однако исследования в клинике показали, что у детей НР со стороны костно-мышечной системе при приеме Fq встречаются редко, являются обратимыми и не влияют на рост [30]. В настоящее время фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) активно используются в лечении МЛУ-ТБ у детей [29, 36, 55]. При этом НР встречаются редко – в 1–2% случаев: расстройств ЖКТ, анемия, сыпь, явления нейротоксичности [53]. Среди частых НР на фторхинолоны авторы отмечают повышение билирубина и печеночных ферментов [29], диспепсические реакции в виде тошноты и рвоты [55]. Dixit A. et al. при анализе курсов моксифлоксацина (Mfx) у 220 педиатрических пациентов отметили НР в 14,3% [34]. Наиболее частыми НПР, связанными с Mfx, были удлинение интервала QT (6%) на ЭКГ, повышение уровня трансаминаз (2,7%) и билирубина (1%). Отмечалось по 2 случая нейтропении, периферической нейропатии и судорог. Примечательно также, что частота удлинения QT (6%) была чаще, чем у взрослых (<2%) [34]. Для определения принадлежности НР к Mfx авторы использовали шкалу Naranjo С. А. [47]. Jantarabenjakul W. при лечении туберкулеза с применением левофлоксацина у 10 детей 1–15 лет отмечает НР в легкой форме (головная боль, миалгия, тошнота, раздражительность), которые исчезли через 2 недели [41]. Губкиной М. Ф. и соавт. проанализирована группа из 89 детей от 2–12 лет из очагов МЛУ- и ШЛУ-ТБ: в целом ХТ резервными препаратами с включением фторхинолонов переносили удовлетворительно только 50,6% детей, среди НР встречались тендовагиниты [7]. Учитывая недостаточность и противоречивость данных о безопасности применения фторхинолонов у детей, эксперты ВОЗ рекомендуют соблюдать осторожность назначения с проведением мониторинга для выявления неблагоприятных реакций [23], эти же рекомендации дают отечественные специалисты [15].

Антибиотик линезолид, который в настоящее время вошел в схемы лечения МЛУ-ТБ у детей, как наиболее эффективный препарат [15], в большинстве случаев переносится удовлетворительно [31, 54]. Однако Garcia-Prats et al. отмечали у 10 из 17 детей больных МЛУ-ТБ, длительно получавших линезолид, осложнение в виде анемии [37]. У ВИЧ-положительных детей с МЛУ-ТБ реакции

на линезолид приобретают характер жизнеугрожающих, развивался лактоацидоз, панкреатит, периферическая нейропатия, бессимптомная гипоплазия костного мозга [49].

Общие вопросы переносимости детьми препаратов резервного ряда

В последние годы в лечении детей с МЛУ-ТБ стали чаще использоваться деламаид и бедаквилин [3, 32]. Современные рекомендации по лечению МЛУ-ТБ у детей в основном базируются на данных взрослых, однако имеются данные о фармакокинетике деламаида у детей всех возрастов и бедаквилина у детей в возрасте 6 лет и старше [23]. Педиатрические испытания деламаида в противотуберкулезной практике закончились в 2020 году. Отмечено незначительное удлинение интервала QT, что вряд ли будет клинически значимым у детей с МЛУ-ТБ, получающих деламаид. [50]. Другими НР, которые могут встречаться у детей, принимающих деламаид, является рвота, почечная недостаточность и электролитные нарушения [32].

Применение бедаквилина (Bdq) в детской практике началось off-label на основании результатов лечения взрослых, постепенно возрастная планка снижалась. Так, Achar J. et al. проанализировали НР у 27 детей и подростков 10–17 лет с МЛУ-ТБ. У 4 пациентов на ЭКГ наблюдалось увеличение интервала QTcF более, чем на 60 мс и у 1 ребенка удлинение QTcF > 500 мс (рецидивирующее удлинение, потребовало отмены Bdq). Авторами сделано заключение, что Bdq можно рассматривать у детей младшего возраста в определенных обстоятельствах, когда польза перевешивает риски [27]. Hughes J. A. et al. применили бедаквилин у 15 детей с МЛУ-ТБ в Южной Африке. У 10 детей выявлены 27 НР, 2 реакции были тяжелыми [39]. Панова Л.В. с соавт. изучили у 23 детей старшего возраста и подростков переносимость укороченных до 12 мес. курсов ХТ МЛУ-ТБ, у 8 детей – с включением Bdq. У 17 детей зарегистрированы 24 НР: некупируемая эозинофилия – 7, суставной синдром – 4, нейротоксические расстройства – 3, гепатотоксическая реакция – 2, угнетение лейкопоэза – 2 (линезолид, спарфлоксацин), развитие кохлеарного неврита (амикацин), развитие фотодерматоза – 1, DRESS-синдрома – 1 [19]. Аксенова В.А. с соавт. при включении Bdq в режим ХТ у 24 детей в возрасте 5–17 лет в течение 24 недель отметили НР у 8 (33,3%) пациентов, из них серьезные у 1 (4,2%) ребенка (обратимое удлинение интервала QT на ЭКГ). Учитывая, что только эта НР предположительно была вызвана приемом Bdq, сделан вывод, что Bdq не является значимым препаратом в развитии НР у детей при лечении МЛУ-ТБ [1].

Зубова Е. Д. и соавт. анализировали НР у 109 детей 0–18 лет, получавших препараты резервного ряда, в том числе левофлоксацин/моксифлоксацин,

линезолид, бедаквилин. В 1 группе детей (71 чел.) в схемы лечения, помимо ПТП 1 и 2 ряда, включали фторхинолон, во 2 группе – фторхинолон и линезолид (28 чел.), в 3 группе (10 чел., дети раннего и дошкольного возраста не включались) – бедаквилин, линезолид. Развитие НР в трех группах пациентов отмечено в пределах 32,4–42,8%, статистически значимых различий не было. НР были следующими: на фторхинолоны – гепатотоксические, артралгии, кожная сыпь, угнетение кроветворения (по 2 чел.), удлинение интервала QT (1), судороги (1); на линезолид – полинейропатия (2); на бедаквилин – обмороки (1) ребенок [12]. Бедаквилин в настоящее время официально разрешен детям старше 6 лет. Однако «по жизненным показаниям препараты могут назначаться независимо от возраста пациента (ограничения указаны в инструкции по применению препарата) при условии согласия родителей/законного представителя» [15]. Так, описан опыт применения Vd_d в течение 6 месяцев у ребенка раннего возраста с МЛУ-ТБ при отсутствии НР [9].

При лечении МЛУ-ТБ у детей со значительной частотой встречается необратимая ототоксичность при применении аминогликозидов и полипептидов, что может приводить еще и к нарушению речи [51]. Это одна из причин того, что в настоящее время активно внедряются новые безинъекционные схемы лечения [51, 60]. Еще одна возможность уменьшения НР – сокращение сроков лечения туберкулеза с нетяжелыми проявлениями. Turkova A. et al. на основании исследования, включавшего 1204 ребенка (возраст 2 мес. – 15 лет) пришли к заключению, что при легком течении лекарственно-чувствительного туберкулеза возможен 4-месячный курс лечения, не уступающий по эффективности 6-месячному [57]. В настоящее время эксперты ВОЗ официально рекомендуют 4-месячный режим для детей и подростков в возрасте 3 мес. – 16 лет с нетяжелым лекарственно-чувствительным ТБ [60]. В сводном руководстве ВОЗ по туберкулезу (2022), также сказано, что у детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 6 лет можно использовать полностью пероральную схему лечения, содержащую бедаквилин, но это «условная рекомендация, основанная на очень низкой достоверности доказательств». Вместе с тем,

фармакодинамическое моделирование показало, что клинически значимое удлинение интервала QT маловероятно у детей до 3 лет. Экспертами ВОЗ подчеркивается, что применении деламанида, вызывающего НР со стороны ЦНС (парестезия, тремор, тревога, депрессия и бессонница), особенно проблемно при применении совместно с циклосерином. Отмечена важность исключения возможности НР, затрагивающих ЦНС, особенно у детей раннего возраста, учитывая динамическое развитие мозга у них [60]. Помимо классического скрининга на НР при ХТ у детей и подростков с МЛУ-ТБ, рекомендуют рассматривать и психоэмоциональные переживания, так как данные явления обычно не учитываются при анализе НР [61]. Эксперты высказываются о необходимости расширения разработок специальных лекарственных форм для детей в виде растворимых таблеток с приятным вкусом и комбинированных препаратов с фиксированными дозировками [23, 42].

Заключение

Переносимость противотуберкулезной ХТ детьми является самостоятельной проблемой фтизиатрии. Дети переносят ПТП лучше, чем взрослые при использовании тех же дозировок в мг/кг массы тела, но для достижения терапевтических концентраций им нужны большие дозировки, которые не изучены.

Спектр НР на ПТП у детей чрезвычайно широк и тяжесть их колеблется от легких до фатальных поражений. Клинические испытания обычно проводятся с участием взрослых, и лишь небольшое число выполнено с привлечением детей. В последнее время число таких исследований увеличивается, появляются детские лекарственные формы. В то же время детские фтизиатры до сих пор вынуждены назначать ряд ПТП с нарушением инструкции по применению (off-label), что усиливает необходимость тщательного документирования назначений, мониторинга и профилактики НР в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [15]. Лечение детей должны заниматься специалисты, имеющие соответствующую подготовку и опыт работы с детьми.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Кудлай Д. А., Пахлавонова 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. – С. 138–146.
2. Ароян А. Р., Леонтьева Е. С., Мордык А. В. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 20–22.
3. Баронова О. Д., Аксенова В. А., Лугинова Е. Ф., Долженко Е. Н. Использование рифапентина для превентивной химиотерапии детей из групп риска развития туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 31–36.
4. Борзакова С. Н., Рейзис А. Р. Принципы диагностики и терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у детей, больных туберкулезом. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 91–97.
5. Брюхачева Е. О., Холодов А. А., Иванов В. И., Казуль Г. А., Пьянзова Т. В. Факторы риска диспепсического синдрома при проведении противотуберкулезной химиотерапии у детей // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 9. – С. 6–10.
6. Васильева (Платова) Е. Б. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков при поражениях печени вирусной и токсической этиологии. Авт. к.м.н., Москва, 1990. – 19 с.
7. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Петракова И. Ю., Юхименко Н. В. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29–33.
8. Гуляева Н. А., Иванова О. Н., Лугинова Е. Ф., Гурьева О. И., Золотарева Н. А., Андреева С. К. Случай гемотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 27.
9. Данилова Т. И., Бармина Н. А., Борисова Е. С., Максимова Л. А., Корнев Ю. В. Опыт применения препарата бедаквилин у ребенка раннего возраста с лекарственно-устойчивым туберкулезом на фоне первичного иммунодефицита // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 47–53.
10. Дробот Н. Н. Лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: гепатотоксические реакции. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 8. – С. 63–64.
11. Дубровская Н. А. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении туберкулеза легких. Авт. к.м.н., Москва, 1984. – 21 с.
12. Зубова Е. Д., Тахтоходжаева Г. Р., Сенчихина О. Ю., Киселевич О. К., Юсубова А. Н., Власова Е. Е. Нежелательные побочные реакции у детей и подростков при применении в схемах химиотерапии туберкулеза препаратов второго и третьего ряда // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – № 1 – С. 45–53.
13. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М., Иванушкина Т. Н. Частота и характер нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 73–75.
14. Климов Г. В., Ершова Н. Г., Богданова Е. В. Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2018. – № 4. – С. 42–47.
15. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 [Дата обращения 28 июля 2023]
16. Колбин, А. С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие / А. С. Колбин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022 – 288 с.
17. Лозовская М. Э., Курова А. С., Васильева Е. Б., Ключкова Л. В. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 22–27.
18. Панова Л. В. Гепатотоксические реакции на химиотерапию и их коррекция у подростков больных туберкулезом: Авт. дис. к. м. н. – Москва, 2001. – 17 с.
19. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А., Хитева А. Ю., Пискунова О. А. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 10. – С. 35–39.
1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kudlay D.A., Pakhlaonova A.D., Sokolskaya E.A., Nakonechnaya S.L. Efficacy and safety of regimen containing bedaquiline in children with drug-resistant tuberculosis *Meditsinskiy Sovet*, 2021, no. 16, pp. 138-146. (In Russ.)
2. Aroyan A.R., Leontyeva E.S., Mordyk A.V. Changes to approaches to chemotherapy in the children of tender age over 30-year period. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 20-22. (In Russ.)
3. Baronova O.D., Aksenova V.A., Luginova E.F. Dolzhenko E.N. The use of rifapentine for preventive chemotherapy in children from risk groups of developing tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 31-36. (In Russ.)
4. Borzakova S.N., Reyzis A.R. Principles of diagnosis and therapy of drug-induced liver injury in children with tuberculosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*, 2018, vol. 63, no. 3, pp. 91-97. (In Russ.)
5. Bryukhacheva E.O., Kholodov A.A., Ivanov V.I., Kazul G.A., Pyanzova T.V. Risk factors of dyspepsia development during anti-tuberculosis chemotherapy in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 9, pp. 6-10. (In Russ.)
6. Vasilyeva (Platova) E.B. *Tuberkulyoz organov dykhaniya u detey i podrostkov pri porazheniyakh pecheni virusnoy i toksicheskoy etiologii. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Respiratory tuberculosis in children and adolescents in viral lesions of liver and of toxic etiology. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1990, 19 p.
7. Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Petrakova I.Yu., Yukhimenko N.V. Tolerability of individual chemotherapy regimens in children suffering from respiratory tuberculosis and exposed to multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 3, pp. 29-33. (In Russ.)
8. Gulyaeva N.A., Ivanova O.N., Luginova E.F., Guryeva O.I., Zolotareva N.A., Andreeva S.K. A clinical case of hemotoxic adverse reaction during anti-tuberculosis chemotherapy. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2018, no. 6, pp. 27. (In Russ.)
9. Danilova T.I., Barmina N.A., Borisova E.S., Maksimova L.A., Korneev Yu.V. Experience of using bedaquiline in a young child with drug resistant tuberculosis and concurrent primary immunodeficiency. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 8, pp. 47-53. (In Russ.)
10. Drobot N.N. Treatment of respiratory tuberculosis in children and adolescents: hepatotoxic reactions. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*, 2011, no. 8, pp. 63-64. (In Russ.)
11. Dubrovskaya N.A. *Kliniko-immunologicheskiye proyavleniya pobochnogo deystviya rifampitsina pri lechenii tuberkuleza legkikh. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Clinical and immunological manifestations of adverse reactions to rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 1984, 21 p.
12. Zubova E.D., Takhtokhodzhaeva G.R., Senchikhina O.Yu., Kiselevich O.K., Yusubova A.N., Vlasova E.E. Adverse reactions in children and adolescents when treated with 2 and 3 line drugs within anti-tuberculosis chemotherapy regimens. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2021, no. 1, pp. 45-53. (In Russ.)
13. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency and profile of adverse reactions during treatment of new tuberculosis cases. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 1, pp. 73-75. (In Russ.)
14. Klimov G.V., Ershova N.G., Bogdanova E.V. Adverse reactions during treatment of children ill with tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 4, pp. 42-47. (In Russ.)
15. *Klinicheskiye rekomendatsii Tuberkulez u detey.* [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. 2022, Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2 Accessed July 28, 2023.
16. Kolbin A.S. *Klinicheskaya farmakologiya dlya peditatrov: uchebnoye posobiye*. [Clinical pharmacology for pediatricians: a handbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022, 288 p.
17. Lozovskaya M.E., Kurova A.S., Vasilyeva E.B., Klochkova L.V. Specific features of the clinical course and chemotherapy of tuberculosis in children exposed to tuberculosis with different drug resistance patterns. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 22-27. (In Russ.)
18. Panova L.V. *Gepatotoksicheskiye reaktzii na khimioterapiyu i ikh korrektsii u podrostkov bolnykh tuberkulyozom. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Hepatotoxic reactions to chemotherapy and their management in adolescents suffering from tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2001, 17 p.
19. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A., Khiteva A.Yu., Piskunova O.A.. Efficacy and safety of short-course chemotherapy regimens in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistant respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 10, pp. 35-39. (In Russ.)

20. Романова М. А., Мордык А. В., Мерко Е. А., Леонтьева Е. С. Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 95–100.
21. Сапожникова П. А., Никишова Е. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – Т. 89, № 8. – С. 44–49.
22. Ташпулатова Ф. К., Абдусаломова М. И., Лозовская М. Э. Переносимость химиотерапии у больных детей туберкулезом. // Евразийский вестник педиатрии. – 2020. – № 2. – С. 35–38.
23. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. ВОЗ 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf>
24. Хоменко А. Г. Туберкулёз. Руководство для врачей – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
25. Хохлова Ю.Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: Авт. дис. к. м. н. – Москва, 2020. – 18 с.
26. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva, N., Sodikov A. Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019 //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 14. – P. 7574.
27. Achar J., Hewinson C., Cavalheiro A. P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 1711–1713.
28. Alam S., Lal B. B., Khanna R., Sood V., Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Yung Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. // The Indian Journal of Pediatrics. – 2015. – № 82. – P. 879–883.
29. Alsuhaibani, M., Felimban, G., Shoukri, M., Alosaimi, A., Almohaizee, A., Al Hajjar, S. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children //International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 47–50.
30. Bradley J. S., Kauffman R. E., Balis D. A., et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 146–153.
31. Cui-ping L. I., Xiang L. I., Shao-mei H. U. A. N. G., Xiao-xia W. A. N. G., Xiao-qi L. I., Hai-xia H. U., Yi-min F. A. N. G. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of children with severe tuberculous meningitis // China Tropical Medicine. – 2021. – Vol. 21, № 11. – P. 157–165.
32. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Esposito S., Migliori G. B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drugresistant tuberculosis in children: a systematic review // J. Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9, № 7. – P. 2093–2101.
33. Devarbhavi H., Karanth D., KS P, CK A, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, № 4. – С. 1344–1350.
34. Dixit A., Rarandikar M. V., Jones S., Nakamura M. M. Safety and tolerability of moxifloxacin in children // J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. – 2018. Vol. 7 (Sept). – P. e-92-e101.
35. Ettehad D, Schaaf H. S., Seddon J. A., Cooke G. S., Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis// Lancet Infect. Dis. – 2012. – № 12 – P. 449–456.
36. Garcia-Prats Anthony J., Heather R. Draper, Heather Finlayson, Jana Winckler, André Burger, Barend Fourie, Stephanie Thee, Anneke C. Hesselning, H. Simon Schaaf Author Notes. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug- resistant Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 67, № 11. – P. 1777–1780.
37. Garcia-Prats A. J., Schaaf H. S., Draper H. R., Garcia-Cremades M., Winckler J., Wiesner L., Savic R. M. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: combined data from two prospective observational studies //PLoS medicine. – 2019. – Vol. 16, № 4. – P. e1002789.
38. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> [Available at 23 Aug 2023]
39. Jackson M. A., Schutze G. E. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138, № 5 – P. 1–14.
20. Romanova M.A., Mordyk A.V., Merko E.A., Leontyeva E.S. Study of association of concomitant diseases with chemotherapy tolerability in children with active tuberculosis: results of a retrospective cohort research. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2016, vol. 13, no. 2, pp. 95-100. (In Russ.)
21. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshv A.O. Diagnostics and treatment of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 44-49. (In Russ.)
22. Tashpulatova F.K., Abdusalomova M.I., Lozovskaya M.E. The tolerability of chemotherapy by children ill with tuberculosis. *Evraziysky Vestnik Peditrii*, 2020, no. 2, pp. 35-38. (In Russ.)
23. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region: expert opinion. WHO, 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331888/9789289054966-rus.pdf>
24. Khomenko A.G. *Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis. Doctors' Manual]. Moscow, Meditsina Publ., 1996, 496 p.
25. Khokhlova Yu.Yu. *Khimioterapiya tuberkuleza organov dykhaniiyu detey iz ochagov s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Chemotherapy for respiratory tuberculosis in children exposed to the infection with multiple and extensive drug resistance. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2020, 18 p.
26. Abdusalomova M., Denisiuk O., Davtyan H., Gadoev J., Abdusamatova B., Parpieva N., Sodikov A. Adverse Drug Reactions among Children with Tuberculosis in Tashkent, Uzbekistan, 2019. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, vol. 18, no. 14, pp. 7574.
27. Achar J., Hewinson C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.*, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1711-1713.
28. Alam S., Lal B.B., Khanna R., Sood V., Rawat D. Acute Liver Failure in Infants and Yung Children in a Specialized Pediatric Liver Centre in India. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2015, no. 82, pp. 879-883.
29. Alsuhaibani, M., Felimban, G., Shoukri, M., Alosaimi, A., Almohaizee, A., Al Hajjar, S. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2019, vol. 6, no. 2, pp. 47-50.
30. Bradley J.S., Kauffman R.E., Balis D.A. et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*, 2014, vol. 134, no. 1, pp. 146-153.
31. Cui-ping L.I., Xiang L.I., Shao-mei H.U.A.N.G., Xiao-xia W.A.N.G., Xiao-qi L.I., Hai-xia H.U., Yi-min F.A.N.G. Efficacy and safety of linezolid in the treatment of children with severe tuberculous meningitis. *China Tropical Medicine*, 2021, vol. 21, no. 11, pp. 157-165.
32. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, Tadolini M, Dalcolmo M, Rendon A, Esposito S, Migliori GB. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drugresistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thorac. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 7, pp. 2093-2101.
33. Devarbhavi H., Karanth D., KS P, CK A, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 4, pp. 1344-1350.
34. Dixit A., Rarandikar M.V., Jones S., Nakamura M.M. Safety and tolerability of moxifloxacin in children. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.*, 2018, vol. 7, Sept. pp. e-92-e101.
35. Ettehad D, Schaaf H.S., Seddon J.A., Cooke G.S., Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug resistant tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, 2012, 24, no. 12, pp. 449-456.
36. Garcia-Prats Anthony J., Heather R. Draper, Heather Finlayson, Jana Winckler, André Burger, Barend Fourie, Stephanie Thee, Anneke C. Hesselning, H. Simon Schaaf Author Notes. Clinical and Cardiac Safety of Long-term Levofloxacin in Children Treated for Multidrug- resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, vol. 67, no. 11, pp. 1777-1780.
37. Garcia-Prats A.J., Schaaf H.S., Draper H.R., Garcia-Cremades M., Winckler J., Wiesner L., Savic R.M. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: combined data from two prospective observational studies. *PLoS Medicine*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. e1002789.
38. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> Accessed August 23, 2023
39. Jackson M.A., Schutze G.E. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*, 2016, vol. 138, no. 5, pp. 1-14.

40. Jantarabenjaku W., Suntarattiwong P., Wacharachaisurapol N., Ayudhya, P. S. N., Phaisal, W., Tawan, M., Puthanakit, T. Pharmacokinetics and Safety of WHO-Recommended Dosage and Higher Dosage of Levofloxacin for Tuberculosis Treatment in Children: a Pilot Study // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 122. – P. 603–608.
41. Hughes, J. A., Solans, B. P., Draper, H. R., Schaaf, H. S., Winckler, J. L., van der Laan, L., Garcia-Prats, A. J. Pharmacokinetics and Safety of Bedaquiline in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and Negative Older Children and Adolescents with Rifampicin-Resistant Tuberculosis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 75, № 10. – P. 1772–1780.
42. Keating A. V., Soto J., Forbes C., Zhao M., Craig D. Q. Multi-methodological quantitative taste assessment of anti-tuberculosis drugs to support the development of palatable paediatric dosage forms // *Pharmaceutics*. – 2020. – T. 12, № 4. – C. 369.
43. Laghari M., Talpur B. A., Sulaiman S. A. S., Khan A. H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis // *International journal of mycobacteriology*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 281.
44. Li Y., Zhu Y., Zhong Q., Zhang X., Shu M., Wan C. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis. // *The pediatric infectious disease journal*. – 2017. – № 36. – P. 720–725.
45. Morris S. K., Giroux R. J., Consunji-Araneta R., Stewart K., Baikie M., Kakkar F., Kitai I. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study // *Archives of Disease in Childhood*. – 2021. – Vol. 106, № 12. – P. 1165–1170.
46. Nansumba M., Kumbakumba E., Orikiriza P., Bastard M., Mwanga J. A., Boum Y., Bonnet M. Treatment outcomes and tolerability of the revised WHO anti-tuberculosis drug dosages for children // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 151–157.
47. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – № 30. – P. 239–245.
48. Puspaningrum N. R., Aryani T., Setyoningrum R. A., Husna N. A. Anti Tuberculosis Medicine in Children with Miliary Tuberculosis or Tuberculosis Meningitis // *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. – 2021. – Vol. 18, № 1–2. – P. 82–89.
49. Rose P. C., Hallbauer U. M., Seddon J. A., Hesselting A. C., Schaaf H. S. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2012. – Vol. 16, № 12. – P. 1588–1593.
50. Sasaki T., Svensson E. M., Wang X., Wang Y., Hafkin J., Karlsson M. O., Mallikaarjun S. Population pharmacokinetic and concentration-qtq analysis of delamanid in pediatric participants with multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2022. – Vol. 66, № 2. – P. e01608-21.
51. Schaaf H. S. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 86, № 8. – P. 717–724.
52. Schaaf H. S., Thee S., van der Laan L., Hesselting A. C., Garcia-Prats A. J. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children // *Expert opinion on drug safety*. – 2016. – Vol. 15, № 10. – P. 1369–1381.
53. Steele M. A., Burk R. F., DesPrez R. M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis // *Chest*. – 1991. – Vol. 99, № 2. – C. 465–471.
54. Swaminathan A., Du Cros P., Seddon J. A., Quinnell S. et al. Treating children for drug-resistant tuberculosis in Tajikistan with Group 5 medications // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 474–478.
55. Thee S., Garcia-Prats A. J., Donald P. R., Hesselting A. C., Schaaf H. S. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 229–4502.
56. Thee S., Zöllner E. W., Willemsse M., Hesselting A. C., et al. Abnormal thyroid function tests in children on ethionamide treatment // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2011. – T. 15, № 9. – P. 1191–1193.
57. Turkova A., Wills G. H., Wobudeya E., Chabala C., Palmer M., Kinikar A., Crook A. M. Shorter treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian children // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, № 10. – P. 911–922.
58. Villarino M. E., Ridzon R., Weismuller P. C., Elcock M., Maxwell R. M., Meador J., Geiter L. J. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 1997. – Vol. 155, № 5. – P. 1735–1738.
40. Jantarabenjaku W., Suntarattiwong P., Wacharachaisurapol N., Ayudhya, P.S.N., Phaisal W., Tawan M., Puthanakit T. Pharmacokinetics and Safety of WHO-Recommended Dosage and Higher Dosage of Levofloxacin for Tuberculosis Treatment in Children: a Pilot Study. *International Journal of Infectious Diseases*, 2022, vol. 122, pp. 603-608.
41. Hughes J.A., Solans B.P., Draper H.R., Schaaf H.S., Winckler J.L., van der Laan L., Garcia-Prats A.J. Pharmacokinetics and safety of bedaquiline in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and negative older children and adolescents with rifampicin-resistant tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, vol. 75, no. 10, pp. 1772-1780.
42. Keating A.V., Soto J., Forbes C., Zhao M., Craig D.Q. Multi-methodological quantitative taste assessment of anti-tuberculosis drugs to support the development of palatable paediatric dosage forms. *Pharmaceutics*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 369.
43. Laghari M., Talpur B.A., Sulaiman S.A.S., Khan A.H., Bhatti Z. Adverse drug reactions of anti-tuberculosis treatment among children with tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 281.
44. Li Y., Zhu Y., Zhong Q., Zhang X., Shu M., Wan C. Serious adverse reactions from anti-tuberculosis drugs among 599 children hospitalized for tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2017, no. 36, pp. 720-725.
45. Morris S.K., Giroux R.J., Consunji-Araneta R., Stewart K., Baikie M., Kakkar F., Kitai I. Epidemiology, clinical features and outcomes of incident tuberculosis in children in Canada in 2013–2016: Results of a national surveillance study. *Archives of Disease in Childhood*, 2021, vol. 106, no. 12, pp. 1165-1170.
46. Nansumba M., Kumbakumba E., Orikiriza P., Bastard M., Mwanga J.A., Boum Y., Bonnet M. Treatment outcomes and tolerability of the revised WHO anti-tuberculosis drug dosages for children. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 151-157.
47. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther.*, 1981, no. 30, pp. 239-245.
48. Puspaningrum N.R., Aryani T., Setyoningrum R.A., Husna N.A. Anti-tuberculosis medicine in children with miliary tuberculosis or tuberculosis meningitis. *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 2021, vol. 18, no. 1-2, pp. 82-89.
49. Rose P.C., Hallbauer U.M., Seddon J.A., Hesselting A.C., Schaaf H.S. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 16, no. 12, pp. 1588-1593.
50. Sasaki T., Svensson E.M., Wang X., Wang Y., Hafkin J., Karlsson M.O., Mallikaarjun S. Population pharmacokinetic and concentration-qtq analysis of delamanid in pediatric participants with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2022, vol. 66, no. 2, pp. e01608-21.
51. Schaaf H.S. Diagnosis and management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a practical approach. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2019, vol. 86, no. 8, pp. 717-724.
52. Schaaf H.S., Thee S., van der Laan L., Hesselting A.C., Garcia-Prats A.J. Adverse effects of oral second-line antituberculosis drugs in children. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016, vol. 15, no. 10, pp. 1369-1381.
53. Steele M.A., Burk R.F., DesPrez R.M. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest*, 1991, vol. 99, no. 2, pp. 465-471.
54. Swaminathan A., Du Cros P., Seddon J.A., Quinnell S. et al. Treating children for drug-resistant tuberculosis in Tajikistan with Group 5 medications. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 20, no. 4, pp. 474-478.
55. Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R., Hesselting A.C., Schaaf H.S. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2015, vol. 95, no. 3, pp. 229-4502.
56. Thee S., Zöllner E.W., Willemsse M., Hesselting A.C. et al. Abnormal thyroid function tests in children on ethionamide treatment. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 15, no. 9, pp. 1191-1193.
57. Turkova A., Wills G.H., Wobudeya E., Chabala C., Palmer M., Kinikar A., Crook A.M. Shorter treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian children. *New England Journal of Medicine*, 2022, vol. 386, no. 10, pp. 911-922.
58. Villarino M.E., Ridzon R., Weismuller P.C., Elcock M., Maxwell R.M., Meador J., Geiter L.J. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, vol. 155, no. 5, pp. 1735-1738.

59. Wang P. Y., Xie S. Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B. F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis // *The International journal of tuberculosis and lung disease*. – 2012. – Vol. 16. – № 5. – P. 589–595.
60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764> [Available at 15 Aug 2023]
61. Zimri K., Casper R., Hoddinott G., Schaaf H. S., Garcia-Prats A. J., Rose P. C., Viljoen L. A novel approach for eliciting adolescent MDR-TB treatment tolerability: qualitative data from South Africa // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 43–47.
59. Wang P.Y., Xie S.Y., Hao Q., Zhang C., Jiang B.F. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 589-595.
60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764> Accessed August 15, 2023
61. Zimri K., Casper R., Hoddinott G., Schaaf H.S., Garcia-Prats A.J., Rose P.C., Viljoen, L. A novel approach for eliciting adolescent MDR-TB treatment tolerability: qualitative data from South Africa. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 24, no. 1, pp. 43-47.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Лозовская Марина Эдуардовна

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии
Тел.: +7 (812) 321-33-36
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Мотов Игорь Юрьевич

Ассистент кафедры фтизиатрии
Тел.: +7 (812) 321-33-36
E-mail: jesuigor123@mail.ru

Новик Геннадий Айзикович

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
им. профессора И. М. Воронцова факультета
послевузовского и дополнительного профессионального
образования
Тел.: +7 (812) 295-14-04
E-mail: ga_novik@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Russian Ministry of Health,
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100

Marina E. Lozovskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department
lozovskaja-marina@rambler.ru
Phone: +7 (812) 321-33-36

Igor Yu. Motov

Assistant of Phthisiology Department
jesuigor123@mail.ru
Phone: +7 (812) 321-33-36

Gennady A. Novik

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pediatric Diseases Department
Named after Professor I.M. Vorontsov,
Faculty of Post-Graduate and Additional
Professional Education
ga_novik@mail.ru
Phone: +7 (812) 295-14-04

Поступила 23.01.2023

Submitted as of 23.01.2023