



Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков

В. А. АКСЕНОВА^{1,2}, Н. И. КЛЕВНО^{1,2}, А. В. КАЗАКОВ^{1,2}, А. Д. ПАХЛАВОНОВА¹, В. А. РОМАНЕНКО¹,
Н. Ю. НИКОЛЕНКО³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
г. Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» МЗ РФ, г. Москва, РФ

³ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города
Москвы», г. Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и безопасность (переносимость) безинъекционных схем химиотерапии, включающих бедаквилин, у детей, больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы. У 45 детей основной группы (ОГ) в возрасте от 5 до 17 лет включительно, больных туберкулезом с МЛУ возбудителя (МЛУ ТБ), изучена эффективность и безопасность схем лечения безинъекционных препаратов на основе Bdq. В группе контроля (ГК) были пациенты этого же возраста с МЛУ ТБ, получавшие инъекционные препараты в схемах ХТ (ретроспективное исследование).

Результаты. Клиническая эффективность схем химиотерапии через 24 недели (срока приема пациентами бедаквилина) достигнута у всех пациентов. К концу 24-й недели лечения значительная положительная рентгенологическая динамика отмечена у 84,4% пациентов ОГ и у 75,7% в ГК (ОШ 1,741; 95% ДИ 0,658–4,611), закрытие полостей распада – у 42 (93,3%) и у 66 (94,3%) пациентов соответственно (ОШ 0,848, 95% ДИ 0,181–3,982). МБТ не определялись в 100% случаев в обеих группах к 6 месяцу химиотерапии. Число нежелательных реакций (НР) на 1 пациента составляло в среднем 1,25 и 1,26 в ОГ и ГК. НР возникали у пациентов, получавших аминогликозиды в 41,4%: в ОГ – в 33,3%; у 4/70 (5,7%) детей ГК, получавших инъекционные препараты, отмечали НР, требующие замены ПТП. Неустранимых НР в ОГ не отмечено.

Ключевые слова: дети, туберкулез, МЛУ микобактерий, бедаквилин, эффективность и безопасность безинъекционных схем химиотерапии.

Для цитирования: Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д., Романенко В. А., Николенко Н. Ю. Безинъекционные режимы химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 20–27. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-20-27>

Non-Injection Chemotherapy Regimens for Drug Resistant Tuberculosis in Children and Adolescents

V.A. AKSENOVA^{1,2}, N.I. KLEVNO^{1,2}, A.V. KAZAKOV^{1,2}, A.D. PAKHLAVONOVA¹, V.A. ROMANENKO¹,
N.YU. NIKOLENKO³

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to determine the effectiveness and safety (tolerability) of non-injection chemotherapy regimens containing bedaquiline in pediatric patients with multiple drug resistant respiratory tuberculosis.

Subjects and Methods. Effectiveness and safety of treatment regimens containing non-injection drugs and Bdq were studied in 45 children from Main Group (MG) aged from 5 to 17 years old inclusive who were ill with multiple drug resistant tuberculosis. Control Group (CG) included patients of the same age with MDR TB who were treated with chemotherapy regimens containing injectable drugs (a retrospective study).

Results. After 24 weeks (the period during which patients took bedaquiline), clinical effectiveness of chemotherapy regimens was achieved in all patients. By the end of week 24 of treatment, significant positive radiographic changes were noted in 84.4% of patients in MG and in 75.7% in CG (OR 1.741; 95% CI 0.658–4.611), healing of cavities was achieved in 42 (93.3%) and 66 (94.3%) patients, respectively (OR 0.848, 95% CI 0.181–3.982). No tuberculous mycobacteria were not detected in 100% of cases in both groups by month 6 of chemotherapy. The number of adverse reactions (AR) per patient averaged 1.25 and 1.26 in MG and CG. ARs occurred in patients receiving aminoglycosides in 41.4%: in MG – in 33.3%; 4/70 (5.7%) children from CG receiving injectable drugs developed adverse reactions requiring replacement of anti-tuberculosis drugs. No irreversible ARs were observed in MG.

Key words: children, tuberculosis, multiple drug resistant mycobacteria, bedaquiline, effectiveness and safety of non-injection chemotherapy regimen.

For citation: Aksanova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D., Romanenko V.A., Nikolenko N.Yu. Non-injection chemotherapy regimens for drug resistant tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 20–27. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-20-27>

Для корреспонденции:

Аксенова Валентина Александровна
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Correspondence:

Valentina A. Aksanova
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Введение

Актуальность проблемы: за последние 5 лет режимы химиотерапии (РХТ) претерпели значительные изменения. Появление новых противотуберкулезных препаратов изменило современную стратегию лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. В сводном руководстве (2019 г.) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза были представлены актуальные группы лекарственных средств по приоритетности формирования РХТ: А, В и С. Группа А: левофлоксацин и моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными препаратами и настоятельно рекомендованы для включения во все режимы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) при отсутствии противопоказаний; группа В: клофазимин и цикloserин или теризидон – условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора; группа С – все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, когда РХТ не может быть составлен из препаратов групп А и В [16]. Применение новых противотуберкулезных препаратов изучалось и российскими учеными [1, 2, 3]. Несколько позднее (2022 г.) опубликовано сводное руководство ВОЗ (Модуль 5) по ведению туберкулеза у детей и подростков [17], в котором представлены принципы противотуберкулезной терапии, выбора наиболее рациональной схемы лечения, мониторинга, а также другие практические аспекты, связанные с лечением.

С появлением новых препаратов, в перечень которых входят деламанид и бедаквилин, ВОЗ рекомендует шире использовать их в схемах лечения МЛУ ТБ у детей, в том числе младшего возраста, поскольку они переносятся лучше, чем другие препараты второй линии [5]. Одновременно ВОЗ в своем руководстве рекомендует перейти на безинъекционные «бедаквилинсодержащие» РХТ, исключив аминогликозиды и капреомицин из схем химиотерапии. Основанием для таких рекомендаций послужили сводные оценки нежелательных реакций на инъекционные препараты. Распространенность потери слуха у пациентов, получавших терапию канамицином, составила 49,65%, [ДИ 3 2,77-66,61%], амикацином – 38,93%, [ДИ 26,44-53,07%], капреомицином – 10,21%, [ДИ 4,33-22,21%], что может приводить к тяжелейшим последствиям для развития интеллекта и речи, образования и социализации ребенка [9, 11].

В настоящее время опыт применения полностью пероральных режимов у детей с МЛУ ТБ весьма ограничен. Поиск (PubMed, Google Scholar, OVID и Кокрейновской базы) данных систематических обзоров и реестров испытаний (clinicaltrials.gov и South African National Clinical Trials Register), опубликованных до декабря 2022 года, показал, что ведутся текущие клинические исследования по безопасности и оптимальной дозировке применения деламанида у детей в возрасте с 3 лет и старше [13,14] и бедаквилина у детей раннего возраста [7,15]. Опубликованы некоторые данные по безопасности их совместного применения в схемах химиотерапии детей и подростков [6, 10].

Необходимость изучения безопасности, переносимости и эффективности новых препаратов в РХТ детей продиктована тем, что МЛУ возбудителя часто сочетается с дополнительной лекарственной устойчивостью (ЛУ) к другим препаратам. По данным Jay Achar и соавт. (2017 г.), оценочная ЛУ к фторхинолонам и инъекционным препаратам определяется более чем у 33% детей с МЛУ ТБ [4]. Помимо того, последние годы возрос интерес к сокращению продолжительности лечения МЛУ ТБ, в связи с чем активно изучаются короткие режимы химиотерапии (9-12 мес.), основанные на включении бедаквилина в безинъекционные схемы терапии [13, 17].

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность (переносимость) безинъекционных схем химиотерапии, включающих бедаквилин, у детей, больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное и ретроспективное когортное сравнительное исследование с оценкой безопасности, переносимости и эффективности различных схем лечения детей, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ. Основная группа (ОГ) – 45 пациентов (проспективная когорта) с туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, получающих режим лечения, включающий бедаквилин (Bdq) и не включающий инъекционные препараты. Группа контроля (ГК) – 70 пациентов (ретроспективная когорта) с туберкулезом органов дыхания с множественной лекар-

ственной устойчивостью МБТ, получающих режим лечения с включением инъекционных препаратов.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе детско-подросткового отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» (НМИЦ ФПИ) МЗ РФ.

ОГ была сформирована в период 2021-2023 гг. в рамках государственного задания по теме научно-исследовательской работы (НИР) «Совершенствование химиотерапии детей, больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» (рег. № НИОТКР 121022600239-0). ГК сформирована на основе ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации когорты детей, находившихся на лечении в детско-подростковом отделении ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России в период с 2016 по 2020 гг.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. установленный диагноз туберкулеза органов дыхания с подтвержденной или предполагаемой (документированный контакт с больным МЛУ ТБ) МЛУ возбудителя;
2. дети обоих полов в возрасте от 5 до 17 лет включительно (в соответствии с протоколом НИР);
3. пациент не требует постоянного наблюдения в палате интенсивной терапии;
4. отсутствуют признаки поражения центральной нервной системы.

Критерии невключения пациентов в исследование: увеличение трансамина в сыворотке крови (в 3 раза и более превышение верхней границы нормы); длительность интервала QTc на ЭКГ более 450 мс; прием противотуберкулезных препаратов второго ряда с неподтвержденной лекарственной чувствительностью к возбудителю менее чем за месяц до начала данного исследования.

Все данные (возраст, пол, диагноз, наличие контакта и/или бактериовыделения с определением лекарственной чувствительности и устойчивости МБТ, схема лечения, переносимость препаратов, эффективность по мониторингу клинико-лабораторной и рентгенологической динамики) на каждого пациента были внесены в базу данных (№ 2021621969 от 24.09.2021 г.). В схему химиотерапии (ХТ) ОГ включали бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), левофлоксацин (Lfx) или моксифлоксацин (Mfx); дополняли схему с учетом чувствительности и устойчивости МБТ другими противотуберкулезными препаратами (ПТП) из групп В и С. Схема ХТ включала не менее четырех ПТП, длительность фазы интенсивной терапии составляла от 4 до 6 месяцев, длительность приема Bdq – 24 недели (6 месяцев). Общий курс химиотерапии составлял не менее 9–12 месяцев в за-

висимости от тяжести и динамики туберкулезного процесса на фоне проводимой терапии.

Целевые показатели исследования

Безопасность (переносимость схем химиотерапии) в обеих группах оценивали по клиническим проявлениям (жалобы), аллергическим реакциям (сыпь, эозинофилия в крови), токсическим реакциям (повышение билирубина, ферментов печени), кардиотоксичности (всем пациентам, получающим Bdq, ежемесячно выполняли ЭКГ с контролем интервала QTc. При тенденции к ухудшению показателей контроль проводили еженедельно).

Основными критериями безопасности и переносимости схем ХТ служили доля (%) пациентов с выраженным нежелательными реакциями (НР) и прекративших прием ПТП по предлагаемой схеме (не более 10%). Тяжесть НР определяли по критериям, принятым в международной практике исследований [8].

Основным критерием эффективности химиотерапии считали положительную рентгенологическую динамику туберкулезного процесса, частоту (%) и сроки прекращения бактериовыделения у пациентов. Эффективность лечения оценивали по окончании фазы интенсивной терапии (прекращение приема Bdq) и по завершении основного курса химиотерапии. Для контроля динамики процесса обязательно проводили компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) через 8, 24 недели от начала лечения и затем каждые 6 месяцев. По показаниям КТ ОГК проводили чаще. Микробиологическое исследование при наличии бактериовыделения проводили пациентам ежемесячно (микроскопия и посев).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Для выявления различий между исходными характеристиками пациентов ОГ и КГ использовали t-критерий Стьюдента. Оценка дискретных признаков и встречаемости изучаемого фактора проведена по расчету отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также критерию χ^2 для сравнения случаев с нулевой встречаемостью признака. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали величину $p < 0,05$. Применение статистического калькулятора с использованием уровня достоверности $\alpha = 0,05$ с 80% мощностью показало, что в ОГ должно быть не менее 35 пациентов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (протокол № 91/3 от 20.01.2021 г.). При госпитализации родите-

ли всех пациентов и пациенты в возрасте ≥ 15 лет подписывали информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Характеристика пациентов

В ОГ медиана возраста пациентов составила 12 лет, преобладали девочки – 67% (30/45). В ГК медиана возраста пациентов составила 10,6 лет, девочек и мальчиков было поровну – по 35 человек. Преимущественно туберкулез выявляли методом иммунодиагностики и при обследовании по контакту; по обращению с жалобами туберкулез диагностирован у 15/45 (33,3%) человек ОГ и у 18/70 (25,7%) ГК. Характеристика больных по процессам представлена в таблице 1.

Как следует из таблицы, ОГ была представлена достаточно тяжелым контингентом пациентов. Из первичных форм чаще диагностировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 33,3% (в ГК – 37,2%). Среди вторичных форм преобладал инфильтративный туберкулез легких – 33,3% (в ГК – 22,8%). Казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез были представлены единичными случаями в ОГ и ГК (6,7% и 5,7%). Тяжесть туберкулезного процесса зависела от его распространенности, наличия осложнений. В ОГ преобладали (66,7%) распространенные процессы (поражение двух и более групп внутригрудных лимфатических узлов, поражение двух и более сегментов легкого, двусторонний процесс). Деструкция легочной ткани диагностирована у 17/45 (37,8%) больных. Осложнения туберкулеза органов дыхания диагностированы у 26/45 (58%) пациентов; эпизодов осложнений было больше – 31% так как у некоторых пациентов наблюдалось одновременно несколько осложнений.

Очаги с МЛУ ТБ задокументированы в 27/31 (87,1%) случаях. В 74% случаях (20/27) резистентность МБТ определялась к 4 и более ПТП, у 6 больных – к 7-8 ПТП. У пациентов ОГ МБТ были обнаружены в 48,9% случаев (у 22/45 детей: в мокроте – у 14, в смыве из бронхов – у 4, в плевральной жидкости – у 1, в моче – у 2, в операционном

Таблица 1. Характеристика процесса у больных МЛУ ТБ детей по группам

Table 1. Characteristics of the disease in children with MDR TB by groups

Характеристика процесса	Группы исследования				ОШ [95% ДИ]	
	ОГ (n=45)		ГК (n=70)			
	абс	%	абс	%		
Клиническая форма туберкулеза						
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	15	33,3	26	37,2	0,846 [0,385–1,859]	
Первичный туберкулезный комплекс	3	6,7	9	12,8	0,484 [0,124–1,895]	
Инфильтративный ТБ легких	15	33,3	16	22,8	1,688 [0,733–3,885]	
Очаговый ТБ легких	7	15,6	11	15,8	0,988 [0,352–2,772]	
Казеозная пневмония, диссеминированный ТБ легких	3	6,7	4	5,7	1,179 [0,251–5,532]	
Другие	2	4,4	4	5,7	0,767 [0,135–4,374]	
Характер процесса						
Распространенный с наличием осложнений	30	66,7	34	48,5	2,118 [0,974–4,606]	
Наличие деструкции легочной ткани	17	37,8	19	27,2	1,630 [0,732–3,629]	

материале – у 2 детей). Как и у взрослых, у детей, больных туберкулезом с МЛУ, дополнительная к базовой МЛУ (HR) ЛУ встречалась в 54,4% (у 12/22 пациентов, имеющих тест лекарственной чувствительности). В 50% случаев ЛУ наблюдалась к 4 и более препаратам (табл. 2).

В подавляющем большинстве случаев в ОГ дополнительная устойчивость МБТ встречалась к этамбутолу у взрослых больных и у детей. Высокий уровень ЛУ наблюдался у взрослых пациентов на инъекционные препараты, в большей степени к канамицину (у 33,3%); к амикацину и капреомицину (у 22,3%). Отмечена распространность ЛУ к левофлоксацину: в 29,6% случаев в очаге инфекции (27,3% – у детей). Реже ЛУ МБТ определялась к аминосалициловой

Таблица 2. Спектр дополнительной ЛУ у взрослых больных ТБ (очаг) и детей ОГ

Table 2. Patterns of additional drug resistance in adult tuberculosis patients (index cases) and children from MG

Дополнительная устойчивость к ПТП ¹ у больных с ЛУ к HR или R													
ЛУ	HR + R	Взрослые (очаг), n=27											
		E	Z	Ofl	Lxf	Mxf	Eto	Cs	Pas	Am	Km	Cm	
абс	26+1=27	22	8	9	8	3	10	3	4	6	9	6	19
%	100	81,5	29,6	33,3	29,6	11,1	37	11,1	14,8	22,2	33,3	22,2	70,4
ЛУ	HR + R	дети, n=22											
абс	21+1=22	11	5	3	6	3	3	-	1	3	2	2	7
%	100	50,0	22,7	13,6	27,3	13,6	13,6	-	4,5	13,6	9,1	9,1	31,8

¹Примечание: H – изониазид; R-rifampicin; E – этамбутол; Z – пиразинамид; Ofl – офлоксацин; Lfx – левофлоксацин;

Mxf – мосифлоксацин; Eto – этионамид; Cs – цикloserин; PAS – пара-аминосалициловая кислота; Am – амикацин;

Km – канамицин, Cm – капреомицин, S – стрептомицин

Note: H – isoniazid; R-rifampicin; E – ethambutol; Z – pyrazinamide; Ofl – bofloxacin; Lfx – levofloxacin; Mxf – mosifloxacin;

Eto – ethionamide; Cs – cycloserine; PAS – para-aminosalicylic acid; Am – amikacin; Km – kanamycin, Cm – capreomycin, S – streptomycin

кислоте (14,8% и 4,5% соответственно у взрослых и детей) и циклосерину (11,1% у взрослых).

В ГК пациентов (ретроспективная когорта) спектр дополнительной ЛУ МБТ у больных МЛУ-ТБ в очаге инфекции был также достаточно широк: в 67,9% случаев наблюдалась резистентность возбудителя не менее, чем к четырем препаратам. Чаще встречалась дополнительная ЛУ МБТ к Е – 32 случая (60,3%) и Z – 18 (33,9%) случаев. ЛУ к Am и Km наблюдалась у взрослых (из очага) в 28,3% случаев, к Cm (7,5%) и Pto/Eto – 13,2%. Собственная ЛУ МБТ в ГК была известна лишь у 14 (20,4%) детей: в 7 случаях установленная молекулярно-генетическим методом и у 11 – культуральным методом на жидких питательных средах с автоматической детекцией роста и методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде. В 8/14 (57,1%) случаях резистентность МБТ к HR сочеталась со стрептомицином, пиразинамилом или этамбутолом (HRSE/Z), в 6/14 (42,8%) – к инъекционным препаратам.

Схемы лечения в группах исследования

Схемы химиотерапии пациенты получали в соответствии с данными лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом взрослых (очаг инфекции) и собственной ЛУ возбудителя у детей, включенных в исследование. На рис.1 представлена частота использования препаратов в схемах лечения больных ОГ и ГК.

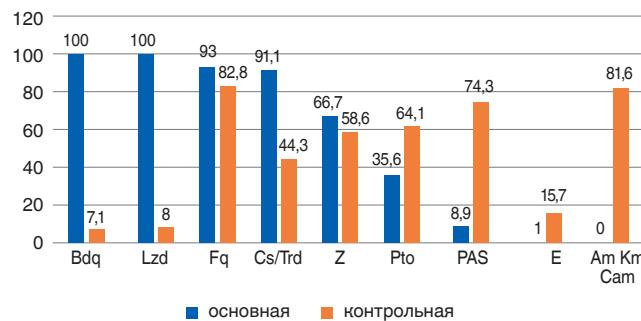


Рис. 1. Частота (%) применения разных ПТП в схемах ХТ основной и контрольной групп

Fig. 1. Frequency (%) of using different anti-tuberculosis drugs in chemotherapy regimens of Main and Control Groups

Схему ХТ в ОГ составляли из комбинации не менее 4–5 ПТП. Во все схемы был включен Bdq, который назначали в соответствии с инструкцией: до 12 лет – 200 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 100 мг 3 раза в неделю; старше 12 лет – 400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю. Вторым препаратом все пациенты получали лилизолид (Lzd) в дозе 10 мг/кг массы тела, но не более 600 мг в сутки. Фторхинолоны получали 93% (42/45) детей: Lfx получали 73% (33/45), Mfx – 20% (9/45) детей. У 3 детей была ЛУ к обоим фторхинолонам.

Циклосерин (Cs) или теризидон (Trd) получал 91,1% (41/45) пациентов (2 и 39 детей соответственно).

но). Дополняли схему ХТ у 45 детей (с учетом ЛУ МБТ взрослого из очага или собственной): Z – 30 (66,7%), Pto – 16 (35,6%), PAS – 4 (8,9%), E – 1 (2%) больной.

В ГК схемы химиотерапии у всех 70 детей были составлены в соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей», актуальными на тот период. В схему ХТ входили 5–6 препаратов (с учетом ЛУ МБТ взрослого в очаге или собственной): фторхинолоны – 82,8% (преимущественно Lfx, всего 12 детей получали Mfx). Схема ХТ включала чаще всего: Lfx Am /Km /Cm Z [E] Cs/Trd Pto PAS. Из инъекционных препаратов преобладал Am (78,8%), широко использовали PAS (74,3%) и Pto (61,4%). Z получали 58,6% детей, Cs/Trd – 44,3%, E (учитывая высокую частоту ЛУ возбудителя к нему) – всего 15,7% детей, Lzd – лишь 11,4% (8/70) детей и Bdq – 7,1% (5/70) детей.

Длительность интенсивной фазы химиотерапии в ОГ составила ($M \pm m$) $5,7 \pm 0,3$ месяца. Длительность ее зависела от клинической формы туберкулеза, динамики процесса и составляла 120 доз (4 мес.) у 5 (11,1%) пациентов; 180 доз (6 мес.) – у 38 (84,5%); 240 доз (8 мес.) – у 2 (4,4%) пациентов с казеозной пневмонией. В fazu продолжения назначали не менее 3 препаратов с сохраненной к ним чувствительностью МБТ. Bdq пациенты получали 24 недели (6 мес.), за исключением 2 больных казеозной пневмонией, которым прием Bdq был продлен до 8 месяцев. Средняя продолжительность всего курса терапии в ОГ составила $13,8 \pm 0,4$ мес. (от 9 мес. при ограниченных процессах, 12–15 мес. при распространенных и осложненных; у 2 детей с казеозной пневмонией – 18 мес.).

В ГК длительность фазы интенсивной терапии составила ($M \pm m$) $5,8 \pm 0,3$ мес. Основной курс химиотерапии продолжался $15,2 \pm 0,5$ мес. (от 12 до 18 мес. в зависимости от формы туберкулеза и динамики процесса). В fazu продолжения в схему ХТ входили: Lfx Pto PAS Cs/Trd [Z] [E]. В fazu продолжения практически все пациенты получали четыре препарата. Исключение составили 7 детей с неудовлетворительной переносимостью ПТП, которым было назначено по 3 ПТП.

Таким образом, больные МЛУ ТБ обеих групп были сопоставимы по тяжести процессов, длительности интенсивной фазы лечения и различались схемами химиотерапии.

Результаты

1. Клиническую эффективность химиотерапии на первом этапе оценивали через 24 недели при завершении фазы интенсивной терапии, которая в ОГ чаще всего совпадала с завершением приема Bdq в ОГ. Длительность фазы интенсивной терапии составила в среднем $5,7 \pm 0,3$ мес. в ОГ; $5,8 \pm 0,3$ мес. – в КГ, $p > 0,05$.

Клиническая эффективность схем терапии в обеих группах по клинико-рентгенологической динамике, прекращению бактериовыделения статистически

значимых различий не имела: к 24-й неделе лечения жалоб и симптомов интоксикации не зафиксировано ни у одного пациента. Значительная положительная рентгенологическая динамика к концу 24-й недели лечения отмечена у 38 (84,4%) пациентов ОГ и у 53 (75,7%) – в ГК (ОШ 1,74; 95% ДИ 0,66 – 4,61). Замедленная динамика отмечалась у детей с туберкулезом ВГЛУ, выявленных на стадии обратного развития процесса (уплотнения и кальцинации) и казеозной пневмонией. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения к 4 месяцам химиотерапии отмечалось в 91,6% случаев, а к 24 неделе (6 мес.) – в 100% случаев в обеих группах наблюдения ($p>0,05$). Закрытие полостей распада в легочной ткани у детей с деструкцией до начала лечения (КТ ОГК) к концу 24-й недели зафиксировано у 42 (93,3%) пациентов в ОГ и у 66 (94,3%) пациентов в ГК (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,18 – 3,98).

На момент окончания исследования завершили основной курс лечения 42/45 пациентов ОГ, включенных в исследование. Средняя продолжительность курса лечения в ОГ составила $13,8 \pm 0,4$ мес., в ГК – $15,2 \pm 0,5$ мес.

По результатам химиотерапии эффективное лечение отмечено у всех больных, завершивших курс терапии. Исход туберкулезного процесса по окончании основного курса химиотерапии оценен у 38/42 пациентов (у 4 детей данные КТ ОГК после завершения лечения не были представлены. Выраженные остаточные изменения в виде фиброза и цирроза, уменьшения объема легочной ткани наблюдались у больных казеозной пневмонией. Прогрессирования или обострения туберкулезного процесса в обеих группах на протяжении 6-месячного курса химиотерапии и по завершении основного курса лечения и наблюдения не было.

2. Анализ безопасности и переносимости (нежелательные реакции) безинъекционной схемы химиотерапии на протяжении 6 месяцев в сравнении с контрольной группой представлен в табл. 3.

Нежелательные реакции на прием препаратов отмечали в обеих группах, спектр их был практически идентичен. НР в КГ возникали несколько чаще (29/70 (41,4%)), чем в ОГ (15/45 (33,3%); ОШ 1,74; 95% ДИ 0,324–1,544). Число эпизодов НР на 1 пациента составляло в среднем 1,25 в ОГ и 1,26 в КГ ($p>0,05$). В ГК чаще регистрировали аллергические и гепатотоксические реакции. Ототоксические и нефротоксические НР наблюдались лишь в ГК пациентов. Практически все НР у больных ОГ определены как легкие и устранимые; серьезные нежелательные явления, требующие коррекции химиотерапии с заменой препаратов, были у 4 пациентов ГК: 2 случая связаны с повышением АЛТ, АСТ более чем в 3 раза от исходного уровня, по одному случаю зафиксировано

Таблица 3. Нежелательные реакции, возникшие при химиотерапии в группах исследования

Table 3. Adverse reactions that occurred during chemotherapy in the study groups

характеристика НР	ОГ		КГ		ОШ [95% ДИ]	
	Эпизоды НР (15)		Эпизоды НР (29)			
	абс.	%	абс.	%		
Аллергические	2	13,3	5	17,3	0,605 [0,112-3,259]	
Гастроинтестинальные	3	20,0	4	13,8	1,179 [0,251-5,532]	
Артриты и боли в мышцах	3	20,0	4	13,8	1,179 [0,251-5,532]	
Гепатотоксические	2	13,3	6	20,7	0,496 [0,096-2,574]	
Гиперурикемия	1	6,7	2	6,9	0,773 [0,068-8,78]	
Нейротоксические	2	13,3	2	6,9	1,545 [0,210-11,378]	
Анемия, тромбцитопения	1	6,7	2	6,9	0,773 [0,068-8,78]	
Ототоксические	0	0	1	3,4	$\chi^2=0,648$, $p=0,421$	
Нефротоксические	0	0	3	10,3	$\chi^2=1,980$, $p=0,160$	
Удлинение QTc	1	6,7	0	0	$\chi^2=1,569$, $p=0,211$	

снижение слуха на фоне приема инъекционных препаратов и появление нефротоксической реакции. НР, предположительно связанные с применением Bdq у пациентов ОГ (удлинение интервала QTc >460 мс, но менее 500 мс), отмечены лишь в 1 случае, не повлекшего отмены Bdq, так как в динамике интервал QTc уменьшился до 450 мс ($\chi^2=2,664$, $p=0,103$).

Заключение

Схемы химиотерапии детей, больных туберкулезом с МЛУ, основанные на пероральном применении противотуберкулезных препаратов с включением Bdq, являются эффективными. Прекращение бактериовыделения и положительная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса по окончании фазы интенсивной терапии (24 недели приема Bdq) была достигнута у всех пациентов, равно как и излечение к концу основного курса химиотерапии. Новая схема лечения без использования инъекционных препаратов продемонстрировала достаточно высокий уровень безопасности и переносимости режима химиотерапии: нежелательные реакции возникали реже, чем у пациентов, получавших аминогликозиды в схеме ХТ (в 33,3%, против 41,4%); у 4/70 (5,7%) детей, получавших инъекционные препараты, отмечали НР, требующие замены ПТП. Внедрение новых схем ХТ дало возможность сократить сроки лечения больных МЛУ ТБ с эффективным их излечением.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Борисов С.Е., Санникова Т.Е., Докторова Н.П. Оценка клинико-экономической эффективности различных режимов этиотропной химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16 (2): 162-175. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179>
2. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 235-248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
3. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тлиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения беда-вилина в терапии МЛТ/ШЛТУ-туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (7): 56-62
4. 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 // Emerging infectious diseases. – 2017. Vol.23, №10. – P.1711– 1713. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>
5. Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children // The pediatric infectious disease journal. – 2018. – Vol.37, №8. – P. 831-834. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002087>
6. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Migliori G. B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review// Journal of thoracic disease. – 2017. – Vol.9, № 7. – P. 2093. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>
7. Dillard L. K., Martinez R. X., Perez L. L., Fullerton A. M., et al. Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review //Journal of Infection. – 2021, Vol.83, №1. – P.27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.010>
8. Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Pediatric Toxicity Tables November 2007 Draft. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidpedtox.pdf> [Accessed Sep 30, 2023]
9. Ettehad D. Schaaf H. S., Seddon J. A., Cooke G. S., et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis //The Lancet infectious diseases. – 2012, Vol.12, № 6. – P.449-456
10. 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 // The Lancet Infectious Diseases. – 2018, Vol.18, №5. – P. 536- 544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2)
11. Gogia M., Jenkins H. E., Kalandadze I. et al. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011 //The International journal of tuberculosis and lung disease. – 2013, Vol.17, № 5. – P.624-629.
12. Goodall R. L., Meredith S. K., Nunn A. J., Bayissa A., Bhatnagar A. K., et al. Evaluation of two short standardized regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial // The Lancet. – 2022, Vol. 400, № 10366. – P.1858–1868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02078-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02078-5)
13. Moodliar R., Aksanova V., Frias M. V. G., Van de Logt J., Rossenu S. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2021. – Vol.25, №9. – P. 716-724. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0022>
14. Pecora F., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Children: The Role of Bedaquiline and Delamanid // Microorganisms 2021. – Vol.9, № 1074. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051074>
15. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination with Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB. Clinical Trials.govIdentifier: NCT02354014 Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02354014?term=TMC&cond=Tuberculosis&age=0&draw=2&rank=1> [Accessed Oct 23, 2023]
16. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389> [Accessed Oct 12, 2023]

REFERENCES

1. Nikolenko N.Yu., Kudlai D.A., Borisov S.E., Sannikova T.E., Doctorova N.P. Clinical and economic evaluation of various etiotropic chemotherapy regimens in patients with respiratory tuberculosis with multidrug and extensively drug resistance. FARMAKOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2023, no. 16(2), pp. 162-175. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.179>
2. Nikolenko N.Yu., Kudlai D.A., Doctorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. Farmakoeconomika, Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, 2021, no. 14(2), pp. 235-248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>
3. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlai D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2020, no. 98(7), pp. 56-62. (In Russ.)
4. 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 // Emerging Infectious Diseases, 2017, vol. 23, no. 10, pp. 1711– 1713. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170303>
5. Cruz A.T., Garcia-Prats A.J., Furin J., Seddon J.A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2018, vol. 37, no. 8, pp. 831-834. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002087>
6. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., Tadolini M., Dalcolmo M., Rendon A., Migliori G. B. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. Journal of Thoracic Disease, 2017, vol. 9, no. 7, pp. 2093. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.06.16>
7. Dillard L.K., Martinez R.X., Perez L.L., Fullerton A.M. et al. Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review. Journal of Infection, 2021, vol. 83, no. 1, pp. 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.010>
8. Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Pediatric Toxicity Tables November 2007 Draft. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidpedtox.pdf> Accessed Sep 30, 2023
9. Ettehad D., Schaaf H.S., Seddon J.A., Cooke G.S. et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, 2012, vol. 12, no. 6, pp. 449-456.
10. 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. The Lancet Infectious Diseases, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 536- 544. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2)
11. Gogia M., Jenkins H.E., Kalandadze I. et al. Outcomes of children treated for tuberculosis with second-line medications in Georgia, 2009–2011. The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 624-629.
12. Goodall R.L., Meredith S.K., Nunn A.J., Bayissa A., Bhatnagar A.K., et al. Evaluation of two short standardized regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. The Lancet, 2022, vol. 400, no. 10366, pp. 1858-1868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02078-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02078-5)
13. Moodliar R., Aksanova V., Frias M.V.G., Van de Logt J., Rossenu S. et al. Bedaquiline for multidrug-resistant TB in paediatric patients. The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 2021, vol. 25, no. 9, pp. 716-724. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0022>
14. Pecora F., Dal Canto G., Veronese P., Esposito S. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: the role of bedaquiline and delamanid. Microorganisms, 2021, vol. 9, no. 1074. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051074>
15. Pharmacokinetic study to evaluate anti-mycobacterial activity of TMC207 in combination with background regimen (BR) of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) medications for treatment of children/adolescents pulmonary MDR-TB. Clinical Trials.govIdentifier: NCT02354014 Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02354014?term=TMC&cond=Tuberculosis&age=0&draw=2&rank=1> Accessed Oct 23, 2023
16. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311389> Accessed Oct 12, 2023

17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization; WHO/2022. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240046764> [Accessed Oct 30, 2023]
17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization; WHO/2022. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240046764> Accessed Oct 30, 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4

Аксенова Валентина Александровна
Д.м.н., профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5358-9662

Клевно Надежда Ивановна
Д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Казаков Алексей Владимирович
К.м.н., старший научный сотрудник детско-подросткового отдела, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2367-545X

Пахлавонова Азиза Дамировна
Младший научный сотрудник научного детско-подросткового отдела
E-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3994-2620

Романенко Валентина Александровна
Врач-фтизиатр детского туберкулезного отделения
E-mail: aozora7@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5489-1177

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Николенко Николай Юрьевич
Научный сотрудник научно-клинического отдела
Тел.: +7 (499) 268-00-05
E-mail: Nymik77@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
4 Dostoevsky St., Moscow, 127473

Valentina A. Aksanova
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Tuberculosis Children and Adolescents Department,
Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5358-9662

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Children and Adolescents Department, Professor of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: n.i.klevno@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0973-3289

Aleksey V. Kazakov
Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher of Children and Adolescents Department, Associate of Perelman Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2367-545X

Aziza D. Pakhlovonova
Junior Researcher of Research Children and Adolescents Department
Email: azizapakhlavonova@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3994-2620

Valentina A. Romanenko
Phthisiologist of Pediatric Tuberculosis Department
Email: aozora7@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5489-1177

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014

Nikolay Yu. Nikolenko
Researcher of Research Clinical Department
Phone: +7 (499) 268-00-05
Email: Nymik77@gmail.com