

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА БЕДАКВИЛИН В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.А. Акжигитова, Т.Н. Игнатова*, А.К. Конратов, М.Б. Тен

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Бедаквилин на сегодняшний день является первоочередным препаратом, используемым в схеме лечения туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью. Показано применение препарата у детей и подростков в составе комбинированной химиотерапии с 6 лет в соответствии с решением врачебной комиссии (ВК) в случае выявления активного туберкулеза с широкой и множественной лекарственной устойчивостью.

Описание клинических случаев. В статье описываются клинические случаи применения препарата «Бедаквилин» в лечении туберкулеза у детей с широкой лекарственной устойчивостью. Пациентка Б., 16 лет, поступила на плановую госпитализацию в детское отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ «ООКПТД») с предварительным диагнозом: Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом. *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) (-). I гр., с жалобами на кашель, боль в грудной клетке при глубоком вдохе, повышение температуры тела до 37,3 °С. По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК): слева в S1,2 очаговоподобные тени, от диафрагмы до переднего отрезка III ребра интенсивное гомогенное затемнение за счет выпота в плевральную полость. В экстренном порядке выполнена плевральная пункция, жидкость была взята для посева на МБТ, ПЦР — устойчивость к изониазиду и рифампицину (RH). Пациентка получала лечение противотуберкулезными препаратами по IV режиму химиотерапии. С учетом результата посева плевральной жидкости ВК принято решение о переводе на V режим химиотерапии с включением в схему бедаквилина до 180 доз. Через 7 месяцев с положительной динамикой пациентка переведена на фазу продолжения в условиях детского санаторного отделения. Пациентка С., 10 лет, поступила на плановую госпитализацию в детское отделение ГБУЗ «ООКПТД» с диагнозом: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон, фаза уплотнения, МБТ (-), I ГДН. Учитывая тройной контакт ребенка с больными туберкулезом, в числе которых были пациенты с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), принято решение о назначении химиотерапии АБП по V режиму ИФ с включением в схему бедаквилина до 180 доз по схеме пиразинамид (Z), протионамид (Pto), парааминосалициловая кислота (PAS), циклосерин (Cs), бедаквилин (BqCmEPtoPas) на фоне витаминов и гепатопротекторов (ZPtoPASCsBq). Через 4 месяца пациентка с положительной динамикой переведена на фазу продолжения 4 АБП (ZPtoCsPAS) до 12 месяцев в детское санаторное отделение.

Заключение. Представленные клинические наблюдения демонстрируют эффективность применения бедаквилена у подростков с очаговым туберкулезом легких и туберкулезом внутригрудных лимфоузлов с ШЛУ МБТ. Назначение бедаквилена в этой возрастной категории требует тщательного обоснования и мониторинга побочных реакций и осложнений противотуберкулезной химиотерапии.

Ключевые слова: бедаквилин, туберкулез органов дыхания, дети, подростки, лекарственная устойчивость

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Акжигитова А.А., Игнатова Т.Н., Конратов А.К., Тен М.Б.. Опыт использования препарата бедаквилин в лечении туберкулеза у детей с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 79–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-79-92>

Поступила 03.01.2022

Принята после доработки 10.02.2022

Опубликована 28.04.2022

BEDAQUILINE PRACTICE IN TREATMENT OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN CHILDREN: CLINICAL CASES

Akslu A. Akzhigitova, Tatyana N. Ignatova*, Aslan K. Konratov, Mikhail B. Ten

Orenburg State Medical University
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russia

ABSTRACT

Background. Bedaquiline is currently a drug of choice in therapy for extensively and multidrug-resistant tuberculosis. It is indicated for children from a 6-year age and young adults as part of a combination chemotherapy, in compliance with the medical council's (MC) regulation on active extensively and multidrug-resistant tuberculosis.

Clinical Cases Description. The article describes the clinical cases of bedaquiline treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in children. Patient B., 16 yo, was routinely admitted to a children's ward of the Orenburg Regional Clinical Antituberculosis Dispensary with the preliminary diagnosis: exudative pleurisy-complicated S1,2 infiltrative focal tuberculosis of left lung. *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) (-). Complaints of cough, painful chest at deep breath, 37.3°C-elevated body temperature. Chest X-ray: left focal shadows in S1,2, intensive homogeneous darkening due to pleural effusion from diaphragm to anterior segment of rib III. An urgent pleural puncture was performed to sample fluid for MBT culture and PCR resistance tests to streptomycin and rifampicin. The patient was treated with anti-tuberculosis drugs according to the IV chemotherapy regimen. Taking into account the MBT culture results, the Medical Board took the decision to start using the V chemotherapy regimen with the inclusion of up to 180 doses of bedaquiline. The patient received anti-TB drugs according to chemotherapy regimen IV. Based on the pleural fluid PCR tests, the MC prescribed a conversion to chemotherapy regimen V with adding bedaquiline up to 180 doses. After 7 months of positive dynamics, the patient was transferred to continuation phase at a children's sanatorium. Patient S., 10 yo, was routinely admitted to a children's ward of the Orenburg Regional Clinical Antituberculosis Dispensary with the diagnosis: two-sided bronchopulmonary intrathoracic lymph nodes tuberculosis (ILNTB), calcification phase, MBT (-), follow-up care level I. Given the child's triple contact with tuberculosis carriers, including extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis, the MC prescribed antibacterial drug chemotherapy IF regimen V with

adding bedaquiline up to 180 doses: pyrazinamide (Z), prothionamide (Pto), para-aminosalicylic acid (PAS), cycloserine (Cs), bedaquiline (Bq) concurrently with vitamins and hepatoprotectors (ZPtoPASCsBq). After 4 months of positive dynamics, the patient was transferred to anti-bacterial therapy continuation phase 4 (ZPtoCsPAS) for up to 12 months at a children's sanatorium.

Conclusion. The clinical cases presented demonstrate the efficacy of bedaquiline in adolescents having extensively drug-resistant focal pulmonary tuberculosis and intrathoracic lymph nodes tuberculosis. The prescription of bedaquiline in this age cohort requires careful justification and a monitoring of adverse reactions and antituberculosis chemotherapy complications.

Keywords: bedaquiline, respiratory tuberculosis, children, adolescents, drug resistance

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

For citation: Akzhigitova A.A., Ignatova T.N., Konratov A.K., Ten M.B. Bedaquiline practice in treatment of extensively drug-resistant mycobacterium tuberculosis in children: Clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 79–92. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-79-92>

Submitted 03.01.2022

Revised 10.02.2022

Published 28.04.2022

ВВЕДЕНИЕ

По мере пополнения арсенала специфических антибактериальных средств, накопления и углубления знаний по фармакокинетике препаратов и механизму их действия на микобактерии, патологический процесс и различные системы и органы больного человека расширяется и усложняется понимание принципов химиотерапии туберкулеза. Остаются в силе их научно обоснованные основные правила: использование препаратов в оптимальной комбинации, длительность, непрерывность и контролируемость лечения [1]. Огромные достижения в области лечения туберкулеза, достигнутые начиная с середины XX века, оказались к настоящему времени недостаточными для успешной терапии этой тяжелой хронической инфекции именно в связи с проблемой приобретенной лекарственной резистентности возбудителя, утяжелением патоморфоза заболевания с развитием малокурабельных его форм [2–4]. Такие наиболее сложные для лечения случаи, вызванные микобактериями туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), обуславливают прогрессирование процесса, приводящего к летальному исходу, закономерно требуют своевременного назначения основного курса химиотерапии, основанного на результатах современных лабораторных методов микробиологической диагностики [5].

В связи с изложенным понятен интерес фтизиатров к новым антимикробным средствам с выраженной антимикобактериальной активностью.

Особое значение в терапии туберкулезной инфекции представляют лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим требованиям:

отличаются по механизму действия от известных противотуберкулезных средств, характеризуются оптимальной фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность при применении внутрь, а также хорошей переносимостью при длительных курсах, совместимы с основными противотуберкулезными препаратами (ПТП) и препаратами других фармакологических групп в комплексной терапии туберкулеза [6–8].

Все перечисленные свойства характерны для нового препарата бедаквилин (сиртуро), зарегистрированного в России в 2013 году. Бедаквилин (диарилхинолин) относится к новому классу противотуберкулезных соединений, зарегистрированных на территории России, США и Европы. Бактерицидное действие бедаквилина обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5-трифосфат-синтазы) — фермента, который играет основную роль в процессах клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Ингибирование синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как следствие, к апоптозу микобактерии. *In vitro* проявляет себя активно как в отношении лекарственно-устойчивых в том числе с множественной, преширокой и широкой лекарственной устойчивостью, так и в отношении лекарственно-чувствительных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Препарат по своей эффективности входит в группу А препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ. В настоящее время уже имеется положительный клинический опыт применения бедаквилина (BqCmEPtoPas) у взрослых в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, которые показали улучшение результатов лечения среди больных с неблагоприятным прогнозом [9–11].

Особый интерес представляет использование бедаквилина при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков. В Российской Федерации нарастает доля бактериовыделителей среди детей с МЛУ: в 2018 г. она составила 43,2%, а в 2019 г. — 45,8% [12].

В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла изменения в клинические рекомендации лечения туберкулеза с МЛУ МБТ: моксифлоксацин/левофлоксацин, линезолид и бедаквилин были отнесены к препаратам, используемым в первоочередном порядке [13, 14]. Бедаквилин разрешен к применению у детей начиная с 6 лет в составе комбинированной химиотерапии. Решение о назначении ребенку, больному туберкулезом, IV и V режимов химиотерапии с использованием бедаквилина принимается только врачебной комиссией (ВК) головной противотуберкулезной организации субъекта РФ. Рекомендуемая доза: 400 мг каждый день в течение 14 дней, далее 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель. В ГБУЗ «ООКПТД» бедаквилин впервые применяется в химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей с мая 2020 г.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациентка Б., 16 лет. Поступила на плановую госпитализацию в детское отделение ГБУЗ «ООКПТД» в марте 2020 г. с предварительным диагнозом: Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом слева. Жалобы

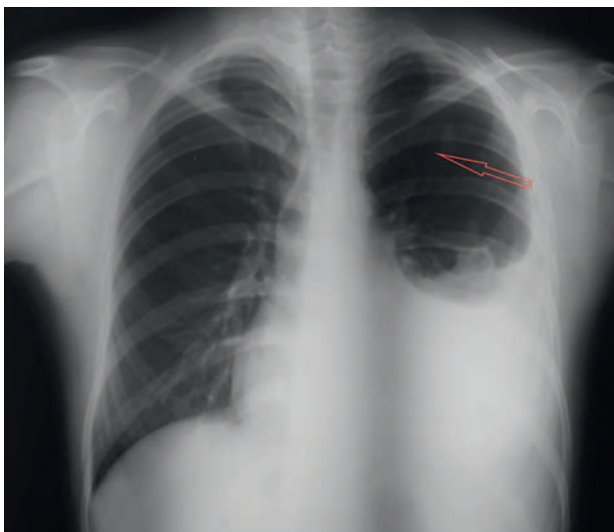


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Б., 16 лет (при поступлении в ГБУЗ «ООКПТД») — стрелкой обозначены слева в S1,2 очаговоподобные тени.

Fig. 1. Survey chest X-ray of patient B., 16 yo (at admission), arrow marks left foci-like shadows in S1,2.

при поступлении на кашель, боль в грудной клетке при глубоком вдохе, повышение температуры тела до 37,3 °С.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение двух недель до момента поступления в противотуберкулезный диспансер, заболевание началось остро с повышения температуры до 38 °С по утрам, кашля с отхождением мокроты желтого цвета. Подобные симптомы наблюдались и ранее, но были менее выраженными: с марта 2020 г. отмечались эпизоды повышения температуры до 38 °С, обращалась в детскую поликлинику по месту жительства. Была госпитализирована в детское отделение центральной районной больницы с подозрением на пневмонию, получала азитромицин и цефтриаксон — без эффекта. На обзорной рентгенограмме легких (рис. 1) при поступлении отмечены: слева в S1,2 очаговоподобные тени, от диафрагмы до переднего отрезка III ребра интенсивное гомогенное затемнение за счет выпота в плевральную полость.

Эпидемиологический анамнез. Туберкулезный контакт не установлен.

Фтизиатрический анамнез. Вакцинирована БЦЖ в роддоме (рубчик — 5 мм). Плановая иммунодиагностика туберкулеза проводилась регулярно. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л до 2017 г. — отрицательная. В 2017 г. — папула 12 мм (ранний период первичной туберкулезной инфекции). Пациентка была поставлена на учет в противотуберкулезный диспансер, получила курс превентивной химиотерапии туберкулеза двумя противотуберкулезными препаратами: изониазидом и пиразинамидом амбулаторно, наблюдалась нерегулярно. В 2018–2019 г. пробу не проводили. Проведена проба с Диаскинтестом (ДСТ) (18.02.2020 г.) — папула 15 мм (гиперергическая реакция). По поводу выраженной туберкулиновой чувствительности была направлена к фтизиатру по месту жительства. Пациентка является студенткой 1 курса медицинского колледжа, на момент выявления болезни проживала в общежитии. У родителей частный дом в сельской местности, среди членов семьи 1 взрослый (мать), 7 детей (5 приемных, родная сестра 13 лет).

Наследственный анамнез: со слов матери — не отягощен.

Аллергологический анамнез: со слов матери — не отягощен.

Физикальная диагностика

Состояние средней степени тяжести за счет основного процесса. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо. Перкуторно: звук ясный, легочный, слева в нижнем отделе



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациентки Б.: ключевые события и прогноз.

Fig. 2. Sequence of disease in patient B.: key events and prognosis.

ослаблено дыхание, ЧДД — 20. При аускультации справа — дыхание везикулярное, слева — ослабленные сухие хрипы в нижних отделах. По остальным органам и системам без патологии.

Предварительный диагноз

Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом слева. МБТ (–). I гр.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры (проведены в ГБУЗ «ООКПТД»)

Лабораторные исследования

В общем анализе крови (от 24.03.2020 г.) (указаны отклонения от нормы, норма указана в скобках): снижение гемоглобина — 81 г/л (115–153 г/л), умеренный лейкоцитоз — $9,4 \times 10^9/\text{л}$ ($(4,3–9,5) \times 10^9/\text{л}$), ускорение СОЭ — 23 мм/ч (2–20 мм/ч). У пациентки нормохромная анемия.

По результатам биохимического анализа крови (от 24.03.2020 г.) (указаны отклонения от нормы, норма указана в скобках): мочевина — 1,9 ммоль/л (4,3–7,3 ммоль/л).

При исследовании мокроты методом ПЦР (от 24.03.2020 г.) — ДНК МБТ не обнаружена.

При исследовании мочи трехкратно методом ПЦР (от 24.03.2020 г., 25.03.2020 г., 26.03.2020 г.) — ДНК МБТ не выявлены.

При посеве мокроты (от 26.03.2020 г., 31.03.2020 г.) — МБТ не обнаружены.

При посеве промывных вод бронхов (от 24.03.2020 г., 23.07.2020 г., 28.09.2020 г., 01.10.2020 г.) — МБТ не обнаружены.

При посеве плевральной жидкости (от 24.03.2020 г.) — устойчивость к SRH_ZLfxMfx.

Иммунологические исследования

При пробе ДСТ: от 10.07.2020 г. — папула 21 мм + лимфангоит; от 15.12.2020 г. — папула 14 мм (снижение чувствительности).

Инструментальная диагностика

На электрокардиограмме (от 25.03.2020 г.): ЧСС — 78 ударов в мин.

Функция внешнего дыхания (от 25.03.2020 г.): умеренное снижение вентиляционной способности легких вследствие вентиляционных нарушений рестриктивного типа. Бронхиальная обструкция выражена умеренно. Жизненная емкость легких умеренно снижена.

Сатурация крови (от 25.03.2020 г.): 97 %.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (от 26.03.2020 г.): спленомегалия.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) (от 16.07.2020 г.): на обзорной рентгенограмме ОГК слева в верхней доле (после пункции) динамика положительная (рис. 3). Небольшой выпот в костно-диафрагмальном синусе, паракостально. В S1–2 интенсивная очаговая тень 0,8×1,2 см, единичные мелкие очаги вокруг. Положительная динамика в виде рассасывания выпота слева.

Консультация специалистов

Консультация офтальмолога (26.03.2020 г.): атопический конъюнктивит.

Консультация оториноларинголога (26.03.2020 г.): патологии не выявлено.

Консультация эндокринолога (08.05.2020 г.): субклинический гипотиреоз.



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки Б., 16 лет (после проведения плевральной пункции): стрелкой обозначена слева в S1–2 интенсивная очаговая тень 0,8×1,2 см, единичные мелкие очаги вокруг.

Fig. 3. Survey chest X-ray of patient B., 16 yo (after pleural puncture), arrow indicates left 0.8 x 1.2 cm intense focal shadow in S1,2, solitary small surrounding foci.

Клинический диагноз

Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе инфильтрации, осложненный экссудативным плевритом в фазе рассасывания слева. МБТ (–). ШЛУ МБТ. I ГДУ.

Дифференциальная диагностика

Ввиду того что туберкулезные очаги в основном имеют расположение в верхних долях легких их следует дифференцировать с верхнедолевыми очаговыми пневмониями. В анамнезе больных очаговым туберкулезом отмечается контакт по туберкулезу либо перенесенный в прошлом туберкулез, чего не было в данном случае, что существенно затруднило постановку диагноза в более ранние сроки. Также затруднила диагностику клиническая картина пациентки: кашель с отхождением мокроты, боли в грудной клетке, фебрильная температура тела, что, вероятнее всего, было связано с начинающимся плевритом туберкулезной этиологии. При пневмонии в анамнезе имеет место связь с переохлаждением, простудой. Принимая во внимание рентгенологические исследования, следует учитывать, что верхнедолевые пневмонии чаще всего располагаются в III сегменте, в то время как очаговый туберкулез обычно располагается в I–II сегментах. Проведенный курс антибактериального лечения с последующим рентгенологическим контролем позволил выявить сохранение очага в легких, что при пневмонических изменениях способствовало рассасыванию. Важнейшее диагностическое значение имело обнаружение микобактерий туберкулеза с ШЛУ в ПЦР плевральной жидкости. Однако следует помнить,

что для очагового туберкулеза характерно скудное бактериовыделение.

Медицинские вмешательства

Учитывая результат ПЦР плевральной жидкости в режиме реального времени с определением чувствительности к изониазиду и рифампицину (средняя бактериальная нагрузка, устойчивость к данным препаратам), в течение 1,5 мес. противотуберкулезная терапия проводилась по IV режиму 5 антибактериальными препаратами (АБП) ИФ пиразинамидом (Z), протионамидом (Pto), моксифлоксацином (Mfx), капреомицином (Cm), этамбутолом (E) на фоне витаминов и гепатопротекторов. Переносимость препаратов удовлетворительная.

В мае 2020 г. с учетом результатов бактериологического определения ЛУ МБТ плевральной жидкости (устойчивость к SRHZLfxMfx) на врачебной комиссии принято решение о переводе на V режим противотуберкулезной химиотерапии с включением бедаквилина до 180 доз по схеме капреомицин (Cm), этамбутол (E), протионамид (Pto), парааминосалициловая кислота (PAS), бедаквилин (BqCmEPtoPas) (CmEPtoPasBq). Получено информированное добровольное согласие на назначение препарата. Перед назначением бедаквилина был проведен тщательный сбор анамнеза с исключением наличия у пациента или его родственников тяжелой почечной/печеночной недостаточности, удлинения интервала QT при ЭКГ, брадикардии, гипотиреоза, электролитных нарушений. Прием бедаквилина осуществлялся под ежемесячным контролем ЭКГ и биохимического анализа крови (билирубин, АЛТ, АСТ).

Динамика и исходы

Через 7 дней в биохимическом анализе крови — небольшое снижение уровня трансаминаз. Через 4 месяца от начала терапии АБП по V режиму отмечаются явления крапивницы — расценено как аллергическая реакция на капреомицин. В гемограмме — эозинофилия до 20%. Препарат отменен, назначена антигистаминная терапия. Химиотерапия продолжена по схеме EPtoPasBq с включением в схему лечения линезолида. В процессе лечения отмечено снижение уровня трансаминаз (в скобках указаны показатели на момент поступления): АСТ до 22 Ед/л (35 Ед/л), АЛТ до 15 Ед/л (31 Ед/л), при повторных посевах мокроты ДНК МБТ не обнаружена. На центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) принято решение о продлении лечения препаратом бедаквилин. Через 7 мес. от начала лечения пациентки по V режиму противотуберкулезной химиотерапии повторно назначена проба с ДСТ — 14 мм (предыдущая проба — 21 мм) — положительная динамика.

Динамика процесса: нормализация гемограммы, биохимического анализа крови — через 2 мес. Рентгенологическая динамика (рис. 4): через 7 мес. химиотерапии на обзорной рентгенограмме ОГК — динамика за счет частичного рассасывания плевральных наслоений слева. Изменения в S1,2 стабильны и представляют собой участок локального фиброза с группой мелких очагов вокруг. Распада нет. Имеются апикальные спайки и плевральные наслоения в нижнем отделе левого легкого.

Пациентка с положительной динамикой переведена на фазу продолжения (ФП) 4 АБП (Е, Pto, Lzd, PAS) до 18 месяцев в детское санаторное отделение (ДСО) (общий курс — 210 доз).

В настоящее время пациентка получает лечение ФП в условиях ДСО 4 АБП с диагнозом: Очаговый туберкулез S1,2 левого легкого в фазе рассасывания и уплотнения, осложненный экссудативным плевритом в фазе рассасывания слева. МБТ abs. I ГДУ. Отмечена положительная рентгенологическая динамика в виде частичного рассасывания очаговых изменений. В повторных анализах микроскопии мокроты на наличие МБТ — результат отрицательный. С целью мониторинга побочных реакций проводился контроль клинического анализа крови и мочи 1 раз в месяц, содержания билирубина, АЛТ, АСТ и электролитов (Ca, Mg, K) в сыворотке крови 1 раз в месяц, ежемесячный контроль клиренса креатинина, консультация сурдолога-ЛОРа и окулиста 1 раз в месяц, определение тиреотропного гормона 2 раза в год, ЭКГ 1 раз в месяц.

Прогноз

Для здоровья, социальной адаптации к жизни — благоприятный. Пациентке рекомендовано продолжать диспансерный учет и наблюдение в ПТД по месту жительства.

Мнение пациента

На фоне проводимого лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, настроения, восстановление аппетита.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациентка С., 10 лет. Поступила на плановую госпитализацию в детское отделение ГБУЗ «ООКПТД» 23.11.2020 г. с диагнозом: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон в фазе неясной активности, 0 ГДН. Жалобы на момент поступления не предъявляла.

Анамнез заболевания: Состоит на учете у фтизиатра по месту жительства с диагнозом «латент-

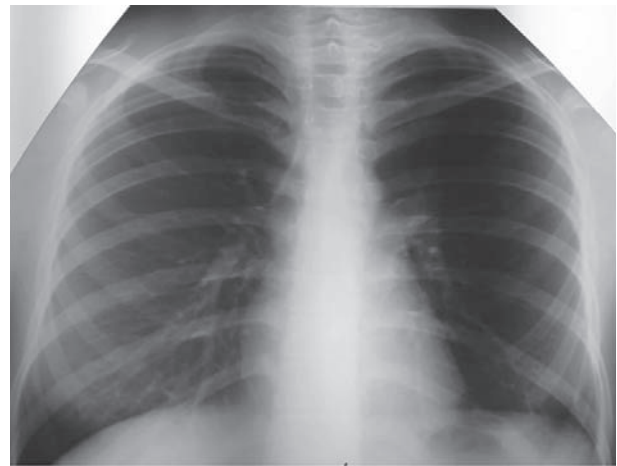


Рис. 4. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки Б., 16 лет (динамика в процессе лечения). Частичное рассасывание плевральных наслоений слева. Изменения в S1,2 стабильны и представляют собой участок локального фиброза с группой мелких очагов вокруг. Распада нет. Имеются апикальные спайки и плевральные наслоения в нижнем отделе левого легкого.

Fig. 4. Survey chest X-ray of patient B., 16 yo (dynamics in treatment). Partial resorption of pleural deposits on the left. Stable changes in S1,2 represent as local fibrosis with small-foci surrounding cluster. No destruction. Apical adhesions and pleural depositions in lower left lung.

ная туберкулезная инфекция» с июля 2018 года по контакту с матерью.

Эпидемиологический анамнез. Находилась в контакте по туберкулезу с матерью, старшей сестрой и бабушкой. Мать ребенка находилась на стационарном лечении в противотуберкулезном диспансере с диагнозом: Казеозная пневмония левого и верхней доли правого легких, фаза обсеменения. Туберкулез почечной паренхимы, МБТ (+), ШЛУ (смерть от туберкулеза 01.07.2020 г.). Сестра (2001 г.р.) находится на амбулаторном лечении с диагнозом: Инfiltrативный туберкулез S2 левого легкого, фаза распада, МБТ (–), I ГДН. У бабушки ребенка (1959 г.р.) в анамнезе: Инfiltrативный туберкулез S1–2 правого легкого, фаза распада, МБТ (+), ШЛУ, I ГДН.

Фтизиатрический анамнез. Привита БЦЖ в роддоме (рубчик — 5 мм). Плановая иммунодиагностика проводилась регулярно. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 2013 г. — 4 мм, в 2014 г. — 4 мм, в 2015 г. — 8 мм, в 2016 г. — 7 мм, в 2017 г. — 7 мм, в 2018 г. — 13 мм (выраж туберкулиновой пробы), в 2019 г. — 10 мм. По поводу выраженной туберкулиновой чувствительности в июле 2018 г. была направлена к фтизиатрическому педиатру по месту жительства. Проведена проба с ДСТ — папула 12 мм (положительная реакция). Ребенок получал курсы превентивной химио-

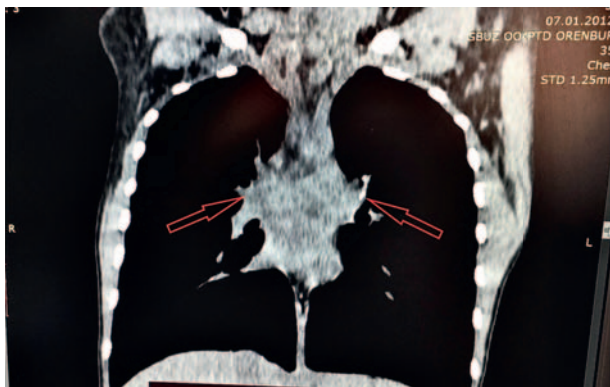


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки С., 10 лет (перед поступлением). В лимфоузлах бронхопульмональных групп с обеих сторон глыбчатая кальцинация 0,2–0,3 см в диаметре.

Fig. 5. Chest computed tomography of patient S., 10 yo (prior to admission). Bronchopulmonary lymph nodes, both-sided globular calcification of 0.2–0.3 cm diameter.

профилактики ПТП и проходил обследования не регулярно. От предложенного санаторного лечения отказывались. Реакция на пробу с ДСТ от 18.01.2019 г. — 14 мм, от 21.01.2020 г. — 11 мм, от 21.08.2020 г. — 11 мм с везикулой (гиперергическая реакция). Проведена компьютерная томография ОГК (рис. 5).

Находилась на обследовании в детском отделении ГБУЗ «ООКПТД» с 20.10.2020 по 27.10.2020 г., получала два противотуберкулезных препарата (ПТП): пиперазид и протионамид. После выписки из стационара перерывы в лечении. Социальный статус семьи неблагополучный. Проживают в комнате в общежитии, среди членов семьи отец и 2 дочери. Флюорография отца ребенка (ГБУЗ «ООКПТД» от 15.04.2020 г.) без патологии.

Наследственный анамнез: со слов родственников не отягощен.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Физикальная диагностика

Состояние средней степени тяжести за счет основного процесса. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо. Перкуторно: звук ясный, легочный, ЧДД — 23. При аускультации — во всех отделах дыхание везикулярное. По остальным органам и системам без патологии.

Предварительный диагноз

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон в фазе уплотнения? 0 ГДН.

Временная шкала

Хронология основных событий представлена на рисунке 6.

Диагностические процедуры

(ГБУЗ «ООКПТД»)

Лабораторные исследования (указаны отклонения от нормы, норма указана в скобках)

В общем анализе крови (от 24.11.2020 г.): снижение гемоглобина — 108 г/л (115–145 г/л), умеренный моноцитоз — 11 % (2–10 %).

По результатам биохимического анализа крови (от 24.01.2020 г.): мочевина — 2,9 ммоль/л (4,3–7,3 ммоль/л).

При посеве промывных вод бронхов (от 01.12.2020 г., 08.12.2020 г.) — ДНК МБТ не обнаружена.

При посеве мочи (от 24.11.2020 г., 08.12.2020 г.) — ДНК МБТ не обнаружена.



Рис. 6. Хронология развития болезни у пациентки С: ключевые события и прогноз.

Fig. 6. Sequence of disease in patient S.: key events and prognosis.

При исследовании промывных вод методом ПЦР (от 11.03.2021 г., 18.03.2021 г.) — ДНК МБТ не обнаружена.

Иммунологические исследования

При пробе ДСТ от 11.12.2020 г. — папула 17 мм + везикула; от 29.03.2021 г. — папула 15 мм + везикула (снижение чувствительности).

Инструментальная диагностика

На электрокардиограмме (от 04.12.2020 г.): синусовый ритм с ЧСС — 86 ударов в мин. Полувертикальное положение электрической оси сердца.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (от 08.12.2020 г.): УЗ признаки пиелозктазии слева.

Компьютерная томография органов грудной клетки (от 26.08.2020 г.) (рис. 5): Очаговые и инфильтративные тени не определяются. Корни дифференцируются. Бронхи проходимы. В лимфоузлах бронхопульмональных групп с обеих сторон глыбчатая кальцинация 0,2–0,3 см в диаметре.

Консультация специалистов

Консультация офтальмолога (25.11.2020 г.) — миопический астигматизм.

Консультация оториноларинголога (25.11.2020 г.) — патологии не выявлено.

Консультация невролога (02.02.2021 г.) — энурез; астеноневротический синдром.

Консультация медицинского психолога (24.02.2021 г.) — присутствует педагогическая запущенность, так как снижены все психические процессы.

Клинический диагноз

Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) бронхопульмональной группы с обеих сторон, фаза уплотнения, МБТ (–), I ГДН.

Дифференциальная диагностика

В данном случае ТВГЛУ необходимо было дифференцировать от латентной туберкулезной инфекции у детей. Латентная туберкулезная инфекция представляет собой состояние, при котором МБТ присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом.

Эталонным методом для выявления лиц на ранних стадиях активного туберкулезного процесса и с высоким риском развития заболевания

является проведение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) [15]. В стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Содержит два компонента, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ. Действие ДСТ основано на выявлении клеточного иммунного ответа на антигены, специфические для *Mycobacterium tuberculosis*.

При внутрикожном введении ДСТ вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. Ввиду высокой чувствительности и специфичности препарата (98–100%) реакция может быть положительной у лиц, больных туберкулезом с активным процессом, и отрицательной у лиц, не инфицированных микобактериями туберкулеза.

Исходя из первичных данных, впервые проба с ДСТ оказалась у ребенка положительной после контакта с больными туберкулезом — бактерио-выделителями. Поэтому при дообследовании в ПТД и проведения КТ органов грудной клетки пациентке был выставлен предварительный диагноз: ТВГЛУ, бронхопульмональной группы с обеих сторон в фазе неясной активности, 0 ГДН.

Медицинские вмешательства

Учитывая тройной контакт ребенка с больными туберкулезом, в числе которых были пациенты с ШЛУ, принято решение о назначении по V режиму ИФ с включением в схему бедаквилина до 180 доз по схеме пиразинамид (Z), протионамид (Pto), парааминосалициловая кислота (PAS), циклосерин (Cs), бедаквилин (BqCmEPtoPas) на фоне витаминов и гепатопротекторов (ZPtoPASCsBq). Получено информированное добровольное согласие отца ребенка на назначение препарата. Переносимость препаратов удовлетворительная. При назначении бедаквилина проводился ежемесячный мониторинг ЭКГ, биохимического анализа крови.

Динамика и исходы

Динамика процесса (в скобках указаны показатели на момент поступления): в процессе лечения отмечено повышение уровня гемоглобина до 128 г/л (108 г/л), замедление СОЭ — 6 мм/ч (12 мм/ч), снижение уровня трансферина: АСТ до 21 Ед/л (30 Ед/л), АЛТ до 7 Ед/л (17 Ед/л), повышение уровня мочевины — 3,8 ммоль/л (2,9 ммоль/л), при повторных посевах промывных вод бронхов и мочи ДНК МБТ не обнаруже-



Рис. 7. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки С., 10 лет (динамика в процессе лечения): обозначено — справа без динамики, слева в лимфоузле бронхопульмональной группы отмечается небольшое нарастание кальцинации до 0,3 см.

Fig. 7. Chest computed tomography of patient S., 10 yo (dynamics in treatment). Right, no dynamics; left, subtle calcification growth to 0.3 cm in bronchopulmonary lymph node.



Рис. 8. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки С., 10 лет (динамика на фазе продолжения). Нарастание кальцинации в бронхопульмональных лимфоузлах.

Fig. 8. Survey chest X-ray of patient S., 10 yo (dynamics in continuation phase). Growing calcification of bronchopulmonary lymph nodes.

на. Через 4 мес. от начала лечения пациентки по V режиму противотуберкулезной химиотерапии повторно назначена проба с ДСТ — 15 мм + везикула (предыдущая проба — 17 мм + везикула) — положительная динамика. Рентгенологическая динамика (рис. 7): через 4 мес. химиотерапии на компьютерной томограмме ОГК в сравнении с 26.08.2020 г. — справа без динамики, слева в лимфоузле бронхопульмональной группы отмечается небольшое нарастание кальцинации до 0,3 см.

Пациентка с положительной динамикой переведена на фазу продолжения 4 АБП (ZPtoCsPAS) до 12 месяцев в детское санаторное отделение. В настоящее время пациентка получает лечение ФП в условиях санаторного отделения 4 АБП с диагнозом: ТВГЛУ бронхопульмональной группы с обеих сторон, фаза уплотнения, МБТ (–), I ГДН. Отмечается стабильная рентгенологическая динамика в виде нарастания кальцинации в лимфоузлах (рис 6.). В повторных анализах промывных вод бронхов и мочи на наличие МБТ — результат отрицательный.

Прогноз

Уплотнение лимфоузлов и их кальцинация при ТВГЛУ является признаком благоприятного течения. Прогноз для здоровья и социальной жизни благоприятный. Пациентке рекомендовано продолжать диспансерный учет и наблюдение в ПТД по месту жительства.

Мнение пациентки

Пациентка отмечает улучшение общего состояния и согласна выполнять все предписанные рекомендации.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данных клинических случаях продемонстрированы благоприятные исходы при вторичном и первичном туберкулезе у детей, получавших лечение согласно V режиму химиотерапии. У пациентки Б. отмечено не только прекращение бактериовыделения, но и положительная клиничко-рентгенологическая динамика. У пациентки С. применение бедаквилина в составе комбинированной химиотерапии способствовало неосложненному течению первичного туберкулеза с тенденцией к формированию малых остаточных изменений в виде мелких кальцинатов внутригрудных лимфатических узлов.

Важно подчеркнуть, что прием препарата не сопровождался тяжелыми явлениями непереносимости, такими как диспепсические расстройства, нарушения функции печени и почек, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Положительное воздействие на течение заболевания оказало также отсутствие у исследуемых пациенток фоновых заболеваний.

Добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата бедаквилин способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани [4, 5, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения бедаквилина у детей с различными формами туберкулеза, вызванного МБТ с ШЛУ.

Назначение бедаквилина в этой возрастной категории требует тщательного обоснования и мониторинга побочных реакций и осложнений противотуберкулезной химиотерапии.

Добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата бедаквилин способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани.

Поиск и активное применение новых препаратов для лечения туберкулеза в детской практике позволяют выйти на новый уровень в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные

добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациентки в случае № 1 — 27.10.2021 г.; дата подписания родителем пациентки в случае № 2 — 07.02.2022 г.).

INFORMED CONSENT

The patients' legal representatives (parents) provided free written informed consents for the clinical cases description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed by parents on 27.10.2021 for case 1, on 07.02.2022 for case 2).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Ершова Е.С., Сапожникова Н.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Витовская М.Л., Догонадзе М.З., Старшинова А.А., Гришко А.Н., Яблонский П.К. Перспективы использования противотуберкулезных препаратов нового поколения в терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (экспериментально-клиническое исследование). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018; 16(4): 33–40. DOI: 10.17816/RCF16433-40
2. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P., Herboczek K., Rajabov A.S., Hughes J., Ferlazzo G., Seddon J.A., du Cros P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(10): 1711–1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303
3. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herboczek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J.* 2016; 48(3): 938–943. DOI: 10.1183/13993003.00705-2016
4. McKenna L., Ruiz Mingote L. Paediatric study of bedaquiline remains an "open issue". *Eur. Respir. J.* 2016; 48(3): 956–957. DOI: 10.1183/13993003.00628-2016
5. Guglielmetti L. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: another missed opportunity? *Eur. Respir. J.* 2017; 49(5): 1700738. DOI: 10.1183/13993003.00738-2017
6. Коновалова Н.М., Одинец В.С., Василенко Т.И., Задремайлова Т.А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(12): 49–53. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53
7. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(7): 56–60. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60
8. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(11): 7–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский Совет*. 2020; 17: 91–97. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
10. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98(11): 12–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20

11. Кондакова М.Н., Хабиров В.В., Жемков В.Ф., Шпаковская Л.Р., Дайновец А.В., Елькин А.В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96(6): 39–43. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43
12. Жукова Е.М., Колпакова Т.А., Мышкова Е.П., Рейхруд Т.А. Опыт применения бедаквилина и линезолида в комплексном лечении больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(10): 62–66. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-62-66
13. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Пахлавонова А.Д., Казаков А.В., Сокольская Е.А. Опыт применения препарата бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2020; 17: 91–97. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
14. Михайлова Ю.В., Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Михайлов А.Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97(6): 8–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14
15. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94(6): 20–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24
16. Барышникова Л.А., Аксенова В.А., Клевно Н.И. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у детей и подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95(9): 34–39. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39

REFERENCES

1. Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Ershova E.S., Sapozhnikova N.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Vitovskaya M.L., Dogonadze M.Z., Starshinova A.A., Grishko A.N., Yablonsky P.K. Prospects for the use of new generation of anti-tuberculosis drugs in treatment of drug-resistant tuberculosis (experimental and clinical study). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018; 16(4): 33–40 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17816/RCF16433-40
2. Achar J., Hewison C., Cavalheiro A.P., Skrahina A., Cajazeiro J., Nargiza P., Herboczek K., Rajabov A.S., Hughes J., Ferlazzo G., Seddon J.A., du Cros P. Off-Label Use of Bedaquiline in Children and Adolescents with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis*. 2017; 23(10): 1711–1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303
3. Tadolini M., Garcia-Prats A.J., D'Ambrosio L., Hewison C., Centis R., Schaaf H.S., Marais B.J., Ferreira H., Caminero J.A., Jonckheere S., Sinha A., Herboczek K., Khaidarkhanova Z., Hayrapetyan A., Khachatryan N., Urtkmelidze I., Loreti C., Esposito S., Matteelli A., Furin J., Varaine F., Migliori G.B. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur. Respir. J*. 2016; 48(3): 938–943. DOI: 10.1183/13993003.00705-2016
4. McKenna L., Ruiz Mingote L. Paediatric study of bedaquiline remains an “open issue”. *Eur. Respir. J*. 2016; 48(3): 956–957. DOI: 10.1183/13993003.00628-2016
5. Guglielmetti L. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: another missed opportunity? *Eur. Respir. J*. 2017; 49(5): 1700738. DOI: 10.1183/13993003.00738-2017
6. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(12): 49–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-12-49-53
7. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Khiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. Experience of using two courses of bedaquiline in the adolescent with extensive drug resistant fibrous cavernous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(7): 56–60 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60
8. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(11): 7–17 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Medical Council*. 2020; 17: 91–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
10. Nechaeva O.B. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(11): 12–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20
11. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficiency of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018; 96(6): 39–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-39-43
12. Zhukova E.M., Kolpakova T.A., Myshkova E.P., Reykhurd T.A. Experience of using bedaquiline and linezolid in the integral treatment of the pulmonary tuberculosis patient with extensive drug resistance of *M. tuberculosis*. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(10): 62–66 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-62-66

13. Aksenova V.A., Klevno N.I., Pakhlavonova A.D., Kazakov A.V., Sokolskaya E.A. Bedaquiline in the treatment regimen of multidrug-resistant tuberculosis (clinical observation). *Medical Council*. 2020; 17: 91–97 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97
14. Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Yu. Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97(6): 8–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14
15. Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovskiy E.M. Complications after BCG vaccination in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016; 94(6): 20–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24
16. Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Klevno N.I. Detection and differential diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95(9): 34–39 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-34-39

ВКЛАД АВТОРОВ

Акжигитова А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Подготовка визуализация данных — подготовка рентгенографических снимков, обработка.

Игнатова Т.Н.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление документации.

Конратов А.К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Ресурсное обеспечение исследования — подготовка рентгенографических снимков, обработка.

Тен М.Б.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Ресурсное обеспечение исследования — подготовка рентгенографических снимков, обработка.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Akzhigitova A.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Data visualisation — radiograph preparation and processing.

Ignatova T.N.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Resource support of research — provision of documentation.

Konratov A.K.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Resource support of research — radiograph preparation and processing.

Ten M.B.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Resource support of research — radiograph preparation and processing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Акжигитова Акслу Ахметуллаевна — клинический ординатор 2-го года кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1242-2097>

Игнатова Татьяна Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент; ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7120-6573>

Контактная информация: e-mail: t.n.ignatova@orgma.ru; тел.: +7 (919) 846-82-90;

Нежинское шоссе, д. 6-б, г. Оренбург, Россия.

Конратов Аслан Кабдуалиевич — студент 5-го курса лечебного факультета федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9933-0397>

Тен Михаил Борисович — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3092-3108>

Akslu A. Akzhigitova — Resident Physician (2nd year), Chair of Phthiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1242-2097>

Tatyana N. Ignatova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Research Assistant, Chair of Phthiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7120-6573>

Contact information: e-mail: t.n.ignatova@orgma.ru; tel: +7 (919) 846-82-90;

Nezhinskoe Shosse, 6b, Orenburg, Russia

Aslan K. Konratov — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9933-0397>

Mikhail B. Ten — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Phthiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3092-3108>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author