



Мониторинг кардиотоксического действия бедаквиллина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

О. А. ПИСКУНОВА¹, Л. В. ПАНОВА¹, В. В. БЕРЕЗНИЦКАЯ², Е. С. ОВСЯНКИНА¹, Е. А. КРУШИНСКАЯ¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить расширенный мониторинг сердечно-сосудистых нарушений у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получающих бедаквиллин (Bq) в составе противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы: проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование (2015-2021 гг.), в которое включены 36 пациентов 13-17 лет, получавшие Bq. В проспективную часть вошли 19 пациентов (основная группа), им проводился расширенный мониторинг (РМ) кардиотоксических реакций, разработанный на базе ФГБНУ «ЦНИИТ»; в ретроспективную часть включены 17 пациентов (контрольная группа), у которых кардиотоксические реакции оценивались с помощью стандартного мониторинга, рекомендованного РОФ в тот период времени. Взаимосвязь между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Bq) оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования. Удлинение интервала QTc $> 0,440$ мс отмечено в 17,6% случаев в контрольной группе и расценено, как кардиотоксическое действие Bq, препарат был отменен. В основной группе удлинение отмечено в 47,3% случаев, расценено с помощью РМ как функциональное нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, препарат был не отменен $\chi^2 = 3,896$; $p = 0,049$. РМ может быть использован у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ, что позволит безопасно включать Bq в режимы химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез, дети и подростки, бедаквиллин, кардиотоксическая реакция, мониторинг.

Для цитирования: Пискунова О. А., Панова Л. В., Березницкая В. В., Овсянкина Е. С., Крушинская Е. А. Мониторинг кардиотоксического действия бедаквиллина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 50–55. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55>

Monitoring the Cardiotoxic Effects of Bedaquiline in Older Children and Adolescents with Multiple and Extensive Drug Resistance

O.A. PISKUNOVA¹, L.V. PANOVA¹, V.V. BEREZNITSKAYA², E.S. OVSYANKINA¹, E.A. KRUSHINSKAYA¹

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate expanded monitoring of cardiovascular disorders in older children and adolescents with multiple drug resistant tuberculosis receiving bedaquiline (Bq) as a part of anti-tuberculosis therapy.

Subjects and Methods: A cohort retrospective-prospective study (2015-2021) was conducted, which included 36 patients aged 13-17 years old who received Bq. The prospective part included 19 patients (Main Group), they underwent extended monitoring (EM) of cardiotoxic reactions; this extended monitoring program was developed in Central Tuberculosis Research Institute. The retrospective part included 17 patients (Control Group), in whom cardiotoxic reactions were assessed using standard monitoring recommended by the Russian Society of Phthisiologists at that time. The relationship between the studied risk factor (monitoring by standard ECG) and the outcome (Bq discontinuation) was assessed using the Pearson χ^2 test.

Results. Prolongation of the QTc interval > 0.440 ms was noted in 17.6% of cases in Control Group and it was regarded as a cardiotoxic effect of Bq, the drug was discontinued. In Main Group, prolongation was noted in 47.3% of cases which was considered a functional disorder of the cardiovascular system according to EM, the drug was not discontinued, $\chi^2 = 3.896$; $p = 0.049$. EM can be used in older children and adolescents with multiple drug resistant respiratory tuberculosis, which will make it possible to safely include Bq to chemotherapy regimens.

Key words: tuberculosis, children and adolescents, bedaquiline, cardiotoxic reaction, monitoring.

For citation: Piskunova O.A., Panova L.V., Berezniatskaya V.V., Ovsyankina E.S., Krushinskaya E.A. Monitoring the cardiotoxic effects of bedaquiline in older children and adolescents with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 50–55. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55>

Для корреспонденции:
Пискунова Ольга Андреевна
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Correspondence:
Olga A. Piskunova
Email: detstvocniit@mail.ru

Введение

К одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии можно отнести лечение пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ МБТ). Эффективность лечения этой категории пациентов, по данным глобального отчета ВОЗ за 2021 г., не превышает 53-59% (у детей официальные статистические данные отсутствуют) [12]. Успех в лечении больных этой группы неотъемлемо связан с применением новых противотуберкулезных препаратов, в том числе бедаквилина (Bq) [1, 7, 10, 11]. При этом, наряду с высокой эффективностью, Bq может вызывать кардиотоксический эффект в виде нарушения внутрижелудочковой проводимости, удлинения интервала QT/QTc, создавая условия для формирования электрической нестабильности миокарда, приводящей к развитию желудочковых аритмий по типу «torsade de pointes», которые в 20% случаев, трансформируясь в фибрилляцию желудочков, могут стать причиной летального исхода [4, 8, 16, 17]. Возможное развитие нежелательных явлений (НЯ) со стороны сердечной проводимости обуславливает осторожность применения Bq у детей и подростков и необходимость мониторинга сердечно-сосудистых нарушений [4, 15]. Несмотря на существенные различия в физиологии и структуре нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей и взрослых, Российское общество фтизиатров (РОФ) в качестве мониторинга кардиотоксических реакций предлагает использовать общий алгоритм обследования и критерии к отмене Bq: удлинение скорректированного интервала QT по формуле Bazzea более 500 мс, желудочковые аритмии, синкопальные состояния на фоне удлинения QTc [2]. Таким образом, острая необходимость применения Bq у детей и подростков, как в стандартном 24-недельном, так и пролонгированном курсах требует разработки и внедрения в практику алгоритма мониторинга сердечно-сосудистых нарушений с учетом возрастных особенностей.

Цель исследования

Оценить расширенный мониторинг сердечно-сосудистых нарушений у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ, получающих Bq в схеме противотуберкулезной терапии.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективно-проспективное исследование, оформленное согласно международному дизайну – STROBE. В исследование

включены 36 пациентов в возрасте 13-17 лет, получавших лечение в подростковом отделении ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» в период с января 2015 г. по январь 2021 г. Критерии включения в исследование: прием Bq в связи с установленной по данным теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МЛУ /ШЛУ МБТ (вид лекарственной резистентности МБТ трактовался согласно актуальным на тот момент клиническим рекомендациям 2015 г. [2]). Критерии невключения: отсутствие информированного согласия от родителей/законных представителей детей на применение Bq; наличие в анамнезе у пациента/родственников нарушений ритма по типу torsade de pointes; лекарственная чувствительность (ЛЧ) МБТ менее, чем к 3 препаратам, включая Bq.

Проспективная часть исследования проведена в период с 2019 г. по 2021 г. В нее включены 19 пациентов основной группы (ОГ), которым проводился расширенный мониторинг кардиотоксических реакций, разработанный на базе ФГБНУ «ЦНИИТ».

В ретроспективную часть исследования с 2015 г. по 2018 г. вошли 17 пациентов контрольной группы (КГ). В связи с отсутствием в тот период времени в РФ рекомендаций по применению Bq у детей, мониторинг переносимости препарата проводился в соответствии с клиническими рекомендациями 2015 г. [2] и инструкцией по применению препарата Bq. Велся контроль ЭКГ с оценкой интервала QTc: до назначения Bq, первый месяц приема Bq – 1 раз в неделю, далее – 1 раз в месяц. В случае удлинения интервала QTc более 440 мс проводилась отмена препарата [3, 4, 6].

Мониторинг переносимости препарата для ОГ (расширенный мониторинг кардиотоксических реакций) включал: сбор анамнеза (жалоб), использование ЭКГ в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с, определение скорректированного интервала QT. В ходе исследования оценку длительности скорректированного интервала QT проводили на ЭКГ покоя (лежа) и дополнительно в положении стоя, что позволяло отличить пограничные значения в спорных ситуациях [5, 13]. Для исключения влияния частоты сердечных сокращений (ЧСС) расчет скорректированного интервала QT проводился по формуле Bazette, Framingham [13]. Поскольку удлинение интервала QT могло носить преходящий характер, важным диагностическим методом служило 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру с определением средней дневной/ночной и суточной частоты сердечных сокращений, минимальной и максимальной ЧСС, значения интервала QT/QTc на максимальной и минимальной ЧСС, с автоматическим подсчетом длительности среднего скорректированного интервала QT (средний QTc за сутки,

длительность пауз ритма, наличие сопутствующих нарушений ритма и проводимости).

До начала терапии Вq проводилось ЭКГ и суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, оценивались исходные функциональные данные. Все пациенты по результатам первичного обследования направлялись на консультацию к детскому кардиологу-аритмологу для решения вопроса о возможности включения Вq в схему лечения. В первый месяц приема препарата, в связи с более значимой лекарственной нагрузкой (согласно инструкции к применению препарата первые 14 дней показано применение 400 мг Вq в сутки), ЭКГ проводили 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц [2]. Суточное ЭКГ мониторирование по Холтеру, дополнительные методы исследования, повторные консультации кардиолога проводились по показаниям.

Алгоритм действий при удлинении интервала QT

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть», 2020 г. и инструкции к применению Вq, норма QTc составляет 340-450 мс [5, 6]. При нормальных показателях интервала QTc (< 440 мс) по данным ЭКГ покоя и QTc (< 460 мс) в положении стоя продолжалась терапия Вq. При удлинении QT/QTc в положении стоя более 460 мс в сочетании с тахикардией для исключения ортостатиче-

ской реакции проводили клиноортостатическую пробу (после предшествующего ЭКГ в положении стоя ребенок в течение 2 минут стоит, при нормализации ЧСС повторно проводится ЭКГ в положении стоя) с повторной оценкой интервалов QT и QTc [9]. При регистрации стойкого удлинения интервала QT/QTc по данным стандартного ЭКГ в состоянии покоя (лежа) больше 450 мс и в случае удлинения интервала в положении ортостаза QTc > 470 мс по данным клиноортостатической пробы проводилось дополнительное 24-часовое ЭКГ мониторирование по Холтеру. Таким образом, по результатам проведенных исследований решали вопрос о возможности продолжить прием Вq. При нормальных или пограничных значениях интервала QTc (< 450 мс) по данным ручной оценки интервала QTc на минимальной/максимальной ЧСС и среднего скорректированного интервала QT (по данным автоматического анализа) принималось решение о продолжении терапии Вq. При увеличении интервала QTc > 460 мс на ЭКГ покоя, QTc > 470 мс по данным клиноортостатической пробы удлинения интервала QTc на минимальной/максимальной ЧСС и/или среднего скорректированного интервала QT > 460 мс (по данным автоматического анализа) на фоне синусовой тахикардии (превышение средних ЧСС > 15% от возрастной нормы) назначалась терапия бета-адреноблокаторами или проводились другие виды коррекции. Схема принятия решений после выявления удлинения интервала QT представлена на рис. 1.

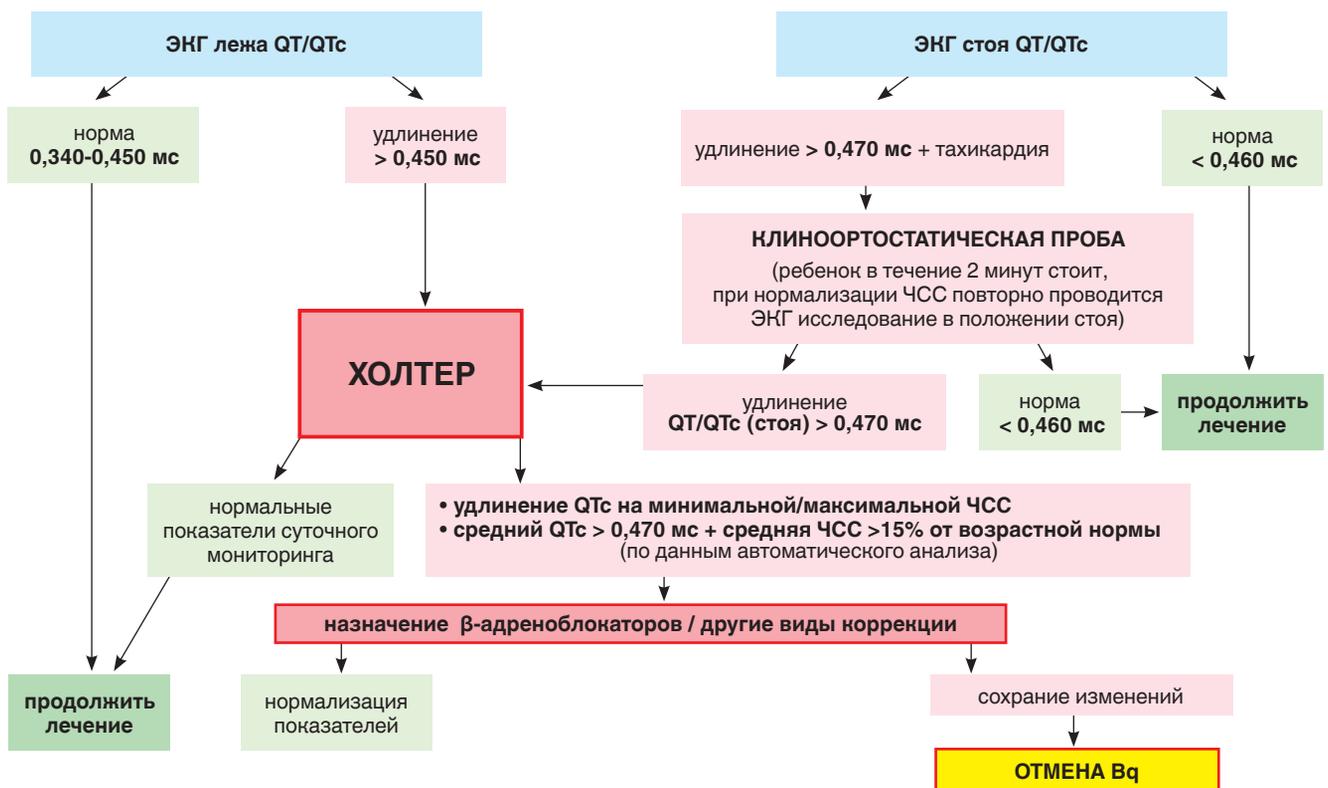


Рис. 1. Схема принятия решений после выявления удлинения интервала QT
Fig. 1. Decision-making flow after detection of QT prolongation

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов и их статистическая обработка проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Количественные показатели по результатам оценки критерия Шапиро-Уилка не имели нормального распределения, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Определялась медиана (Me), для сравнения количественных данных в группах и оценки показателей статистической значимости использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Для оценки наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Вq) проведен расчет критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

В основной и контрольной группах преобладали ранее леченые пациенты – 16 (84,3%) и 13 (76,4%), Me (Q1; Q3) длительности предшествующего неэффективного курса химиотерапии составила: 4,5 (3; 6) и 5 (1; 5,5) месяцев соответственно. Более чем у половины пациентов обеих групп – 10 (52,6%) и 12 (70,5%) – встречались распространенные деструктивные процессы, бактериовыделение отмечено у 11 (57,8%) пациентов в ОГ и у 12 (70,5%) – в ГК. МБТ выявлены в различном диагностическом материале: мокроте, смыве с ротоглотки, отделяемом из уха, жидкости бронхоальвеолярного лаважа – у 32 (88,9%), впервые в операционном материале – у 4 (11,1%). ТЛЧ МБТ проведены: у 33 (91,6%) в тест-системе ВАСТЕС МGIT 960, у 3 (8,3%) молекулярно-генетическим методом в тест-системе «СИНТОЛ». Частота МЛУ и ШЛУ МБТ в ОГ составила 9 (47,3%) и 10 (52,6%), в ГК – 6 (35,2%) и 11 (64,7%).

У большинства пациентов – 69,4% (25/36) Вq был включен в схему лечения в интенсивную фазу химиотерапии, в фазу продолжения – у 30,6% (11/36). Общая длительность применения Вq в ОГ составила Me – 54 (23; 55) недели, в ГК – 50 (45; 59) недель. При обследовании пациентов обеих групп до назначения химиотерапии противопоказаний к применению Вq не выявлено.

После включения Вq в схему ХТ при проведении стандартного ЭКГ исследования в положении лежа удлинение интервала QTc > 450 мс в ГК отмечено у 3/17 (17,6%) пациентов. Значения QTc в этих случаях составили: Me – 466 (460; 474) мс. Изменения со стороны внутрижелудочковой проводимости имели место лишь у 1/3 пациента и сочетались с синусовой тахикардией ЧСС 94 удара в минуту. Выявленные у 3 пациентов эпизоды удлинения интервала QTc зарегистрированы на 4, 34, 47 неделях лечения и были расценены как кардиотоксическое действие Вq – препарат отменен.

При обследовании 19 пациентов ОГ у 9 (47,3%) подростков проведено 279 ЭКГ исследований и зарегистрировано 26 (9,3%) эпизодов удлинения интервала QTc: из них 22/26 (84,6%) эпизода у 6 пациентов в положении лежа и стоя; 3 (11,5%) эпизода выявлены у 2 пациентов только в положении лежа и у 1 пациента удлинение интервала QTc зарегистрировано однократно в положении ортостаза. Медиана значения QTc составила на ЭКГ покоя – 465 (460; 470) мс; на ЭКГ в положении стоя – 480 (472; 486) мс. Частота удлинения интервала QT в интенсивную фазу и фазу продолжения лечения составила 16/26 (61,5%) и 10/26 (38,5%) и статистически значимо чаще регистрировалась в интенсивную фазу химиотерапии ($U_{\text{эмп}} = 10$; $p \leq 0,01$). Во всех случаях изменения на ЭКГ не сопровождались клиническими проявлениями.

Всем пациентам ОГ по факту удлинения интервала QTc дополнительно проведено суточное мониторирование по Холтеру: установлены нормальные значения интервала QTc по данным мануальной оценки интервала QTc на минимальной ЧСС (Me – 420 (394; 446) мс), на максимальной ЧСС (Me – 406 (394; 441) мс) и среднего скорректированного интервала QT по данным автоматического анализа (Me – 427 (420; 438) мс). Таким образом, проведение мониторинга по разработанной методике позволило провести дифференцированную оценку причин удлинения интервала QT между вторичным удлинением интервала QTc на фоне тахикардии (нарушение адаптации интервала QT к ЧСС) и ардиотоксическим действием Вq. В результате изменения, выявленные на ЭКГ у 9 (47,3%) из 19 подростков, расценены, как функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и не потребовали отмены препарата. При сравнении частоты отмены Вq в группах, в зависимости от применяемой методики контроля интервала QT, установлена статистическая взаимосвязь между изучаемым фактором риска (проведение мониторинга по стандартной ЭКГ) и исходом (отмена Вq) ($\chi^2 = 3,896$; $p = 0,049$).

Заключение

Результаты исследования показали, что проведение стандартного ЭКГ мониторинга для контроля развития кардиотоксической реакции на Вq (удлинение интервала QTc) у детей старшего возраста и подростков не позволяет выявлять функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (возрастные особенности и интоксикацию, обусловленную тяжестью основного заболевания). У пациентов ГК Вq отменен в 17,6% случаев. В то же время, разработанная методика позволила провести дифференцированную оценку причин удлинения интервала QTc и выявленные на ЭКГ изменения были расценены, как функциональные нарушения у всех 47,3% пациентов ОГ, что не потребовало отмены препарата.

Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100210-4 «Комплексный подход к диагностике и лечению туберкулёза органов дыхания у детей и подростков».

The work was carried out as part of research of Central Tuberculosis Research Institute named “An Integrated Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents”, No. 122041100210-4.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>
2. Васильева И. А., Багдасарян Т. Р., Баласанянц Г. С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – 3-е издание – Москва, 2015. – 68 с. URL: https://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf– 3-е издание. [Дата обращения 14 октября 2023 г.]
3. Горлищев В. П., Калинин Л. А., Михальский А. И., Школьникова М. А., Школьников В. Л. Метод коррекции электрокардиографического интервала с учётом частоты сердечных сокращений // Проблемы управления. – 2016. – № 6. – С. 65-70.
4. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». – РОФ, 2022. – 111 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2. [Дата обращения 14 октября 2023 г.]
5. Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 128-189. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
6. Макаров Л. М. ЭКГ в педиатрии. – 3-е издание. – Москва, 2013. – 696 с. DOI:10.13140/RG.2.1.4117.1049
7. Мышкова Е. П., Петренко Т. И., Колпакова Т. А. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 35-42. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-48-55>
8. Остроумова О. Д., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Consilium Medicum. – 2019. – vol. 21, № 5. – p. 62-67. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
9. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Тлиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 56-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>
10. Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. К. Эффективность применения бедаквиллина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 56-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>
11. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 8. – p. 723-732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
12. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Gubkina M.F, Khokhlova J.Y, Yukhimenko N.V, Petrakova I.Y. Prolonged use of bedaquiline in the treatment for MDR-TB in a child // IDCases. – 2021. – Vol. 26. – P. 01311. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01311>.
14. Lachenal N., Hewison C., Mitnick C., Lomtadze N., Coutisson S., Osso E., et al. Setting up pharmacovigilance based on available endTB Project data for bedaquiline // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 1087-1094. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0115>.
1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>
2. Vasilyeva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyants G.S. et al. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd ed., Moscow, 2015, 68 p. Available: https://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf Accessed October 14, 2023
3. Gorlischev V.P., Kalinin L.A., Mikhalskiy A.I., Shkolnikova M.A., Shkolnikov V.L. Method for correcting the electrocardiographic interval considering the heart rate. *Problemy Upravleniya*, 2016, no. 6, pp. 65-70. (In Russ.)
4. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez u detey*. [Clinical guidelines on tuberculosis in children]. ROF Publ., 2022, 111 p. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/507_2. Accessed October 14, 2023
5. Lebedev D.S., Mikhaylov E.N., Neminuschiy N.M. et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2021, vol. 26, no. 7, pp. 128-189. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>
6. Makarov L.M. *EKG v pediatrii*. [ECG in pediatrics]. 3rd edition, Moscow, 2013, 696 p. doi:10.13140/RG.2.1.4117.1049
7. Myshkova E.P., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 5, pp. 35-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-48-55>
8. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 5, pp. 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
9. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doctorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>
10. Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Kudlay D.A., Pavlova M.V., Yablonskiy P.K. Efficacy of treatment with bedaquiline of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 5, pp. 56-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>
11. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *The New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>
12. Global tuberculosis report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Gubkina M.F, Khokhlova J.Y, Yukhimenko N.V, Petrakova I.Y. Prolonged use of bedaquiline in the treatment for MDR-TB in a child. *IDCases*, 2021, vol. 26, pp. 01311. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01311>.
14. Lachenal N., Hewison C., Mitnick C., Lomtadze N., Coutisson S., Osso E. et al. Setting up pharmacovigilance based on available endTB Project data for bedaquiline. *The International Journal Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 24, no. 10, pp. 1087-1094. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0115>.

15. Salle P., Rey J.L., Bernasconi P., et al. Torsades de pointe. Aapropos of 60 cases // *Ann Cardiol Angerol.* – 1985. – Vol. 34, № 4. – P. 341–8.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <http://apps.who.int/iris>. [Accessed: 13.01.2023]
17. Zhiyi L., Nafees A., Parvaneh B., et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrugresistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383-394. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3)
15. Salle P., Rey J.L., Bernasconi P. et al. Torsades de pointe. Aapropos of 60 cases. *Ann. Cardiol. Angerol.*, 1985, vol. 34, no. 4, pp. 341-8.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva, World Health Organization, 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available: <http://apps.who.int/iris>. Accessed January 13, 2023
17. Zhiyi L., Nafees A., Parvaneh B. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrugresistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 383-394. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (499) 785-90-05

Пискунова Ольга Андреевна
Врач детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна
Д.м.н, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Овсянкина Елена Сергеевна
Д.м.н, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Крушинская Екатерина Александровна
Младший научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
Тел. +7 (499) 483-30-65

Березницкая Вера Васильевна
К.м.н., зав. детского кардиологического отделения
нарушений сердечного ритма
E-mail: vera@pedklin.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis Research Institute
2 Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-05

Olga A. Piskunova
Physician of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children
and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Ekaterina A. Krushinskaya
Junior Researcher of Children and Adolescents Department
Email: detstvocniit@mail.ru

Veltischev Research and Clinical Institute
for Pediatrics and Pediatric Surgery,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Russian Ministry of Health
2 Taldomskaya St., Moscow, 125412
Phone: +7 (499) 483-30-65

Vera V. Bereznitskaya
Candidate of Medical Sciences, Head of Pediatric Cardiology
Department of Cardiac Rhythm Disorders
Email: vera@pedklin.ru

Поступила 20.02.2023

Submitted as of 20.02.2023