



Показатели клинического и биохимического анализа крови при лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид»

Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, А. М. ТИХОНОВ¹, В. А. ШОРОХОВА¹, О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка изменений показателей клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в процессе химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» (В-Ра-Л).

Материалы и методы. В исследование включено 18 больных МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ туберкулезом легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2022 г.

Результаты. В процессе химиотерапии (ХТ) этих пациентов в разные сроки были отмечены изменения в лабораторных анализах. В клиническом анализе крови патологические изменения у 10/18 (55,6%) пациентов были впервые обнаружены в процессе ХТ. Наблюдалось снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов. В клиническом анализе мочи обнаруживалась гематурия, бактериурия. Протеинурия наблюдалась почти у половины пациентов. Также установлено частое повышение уровня калия в сыворотке крови. В биохимическом анализе крови фиксировалось повышение активности ферментов АЛТ и АСТ, что характерно для цитолитического эффекта на гепатоциты химиопрепаратов. Все вышеуказанные изменения в большинстве случаев были 1 степени токсичности и возвращались в пределы нормы в течение 2–4 недель после выявления. Изменения 2–3 степени токсичности в основном наблюдались у пациентов, получавших линезолид в дозе 1200 мг/сут. В большинстве случаев вышеуказанные изменения выявлялись в течение первых 4 недель ХТ.

Ключевые слова: режим В-Ра-Л, бедаквилин, претоманид, линезолид, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, безопасность.

Для цитирования: Абдуллаев Р. Ю., Тихонов А. М., Шорохова В. А., Комиссарова О. Г. Показатели клинического и биохимического анализа крови при лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких коротким режимом по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 22–28. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-22-28>

Parameters of Complete Blood Count and Blood Chemistry during Treatment of Patients with MDR/XDR Pulmonary Tuberculosis with a Short-Course Regimen Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid

R. YU. ABDULLAEV¹, A. M. TIKHONOV¹, V. A. SHOROKHOVA¹, O. G. KOMISSAROVA^{1,2}

¹ Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: assessment of changes in the parameters of complete blood count, clinical urine tests, and blood chemistry during chemotherapy of patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis receiving the short-course regimen containing bedaquiline, pretomanid, and linezolid (B-Pa-L).

Subjects and Methods. 18 patients with MDR/pre-XDR/XDR pulmonary tuberculosis were enrolled into the study. They all received treatment at Central Tuberculosis Research Institute from 2015 to 2022.

Results. In the course of chemotherapy of these patients, changes in laboratory test results were noted at different times. Abnormal changes in complete blood count were detected in 10/18 (55,6%) patients during chemotherapy for the 1st time. Hemoglobin levels, erythrocyte and leukocyte counts decreased. Hematuria and bacteriuria were detected by clinical urine test. Proteinuria was observed in almost in half of the patients. Elevated serum potassium level was frequently noted. Blood chemistry demonstrated elevated levels of ALT and AST, which is typical of cytolytic effect on hepatocytes of drugs within chemotherapy. In most cases, all above abnormalities were degree 1 of toxicity and resolved within 2–4 weeks after they were detected. Abnormalities in grade 2–3 of toxicity were mainly observed in patients receiving linezolid at the dose of 1200 mg/day. In most cases, the above abnormalities were detected during the first 4 weeks of chemotherapy.

Key words: B-Pa-L regimen, bedaquiline, pretomanid, linezolid, complete blood count and urinalysis, blood chemistry, safety.

For citations: Abdullaev R. Yu., Tikhonov A. M., Shorokhova V. A., Komissarova O. G. Parameters of complete blood count and blood chemistry during treatment of patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis with a short-course regimen containing bedaquiline, pretomanid, and linezolid. *Tuberculosis and Lung Diseases*, – 2023. Vol. 101, no. 4, pp. 22–28 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-22-28>

Для корреспонденции:
Абдуллаев Ризван Юсифович
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Correspondence:
Rizvan Yu. Abdullaev
Email: rizvan0403@yandex.ru

Введение

РФ остается в списке ВОЗ стран с высокой долей туберкулеза (ТБ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) [2]. Одной из причин такой ситуации является низкая эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ ТБ: 60% в мире, а в РФ – 59,0% [2]. Известно несколько причин низкой эффективности лечения, среди них: длительность режимов химиотерапии (ХТ), схемы, включающие не менее 5–6 препаратов и нежелательные реакции на препараты [1].

В настоящее время ВОЗ при лечении больных с МЛУ/ШЛУ ТБ предусматривает назначение режима химиотерапии с обязательным включением новых химиопрепаратов с противотуберкулезным действием при укороченных сроках лечения [4, 5]. В литературе имеется информация о применении короткого режима, состоящего из бедаквилина, претоманида и линезолида (В-Ра-Л), который не уступает длительному по эффективности и безопасности [3, 6]. Вместе с тем детальный анализ изменений показателей клинических анализов крови, мочи, а также биохимического анализа крови при назначении короткого режима В-Ра-Л не проводился.

Цель исследования: оценка изменений показателей клинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови в процессе лечения больных МЛУ/ШЛУ ТБ легких коротким режимом химиотерапии по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» (В-Ра-Л).

Материалы и методы

В исследование включено 18 больных с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ (дефиниция до 2022 года) ТБ легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- лица мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;
- положительный результат культурального или молекулярно-генетического исследования на МБТ образца мокроты;
- наличие лекарственной устойчивости МБТ типа МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- эффективная контрацепция.

Критерии не включения в исследование:

- сахарный диабет;
- кардиомиопатия;
- внелегочный туберкулез;
- наличие аллергии в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем или запрещенными препаратами;

- лекарственная устойчивость МБТ к претоманиду, деламаниду, линезолиду и бедаквилину;
- индекс массы тела (ИМТ) < 17 кг/м²;
- интервал QTcF на ЭКГ > 500 мсек;
- сердечная недостаточность;
- нелеченный гипотиреоз;
- брадиаритмия;
- беременность;
- периферическая нейропатия 3 или 4 степени;
- необходимость хирургического лечения;
- применение любых лекарственных препаратов или веществ, которые являются активными ингибиторами или индукторами ферментов системы цитохрома P450;
- пациенты, которые дольше 2 недель получали бедаквилин, линезолид или деламанид перед началом участия в данном исследовании.

Лабораторные критерии не включения пациентов в исследование:

- Гемоглобин < 9,0 г/л;
- Тромбоциты < 100 000/мм³;
- Абсолютное количество нейтрофилов (ANC) < 1500/мм³;
- Аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 3 степень или выше в 3 раза верхней границы нормы (>3 ВГН);
- Аланинаминотрансфераза – 3 степень (>3 ВГН);
- Общий билирубин – > 1,5 ВГН;
- Прямой билирубин – > 1 ВГН;
- Уровень креатинина в сыворотке крови > 1,5 ВГН;
- Альбумин < 3,0 мг/дл;
- Уровень калия в сыворотке крови ниже нижней границы нормы.

Все 18 пациенты завершили полный курс ХТ по схеме В-Ра-Л, длившийся 26 недель.

Пациенты принимали бедаквилин 200 мг один раз в сутки в течение 8 недель, затем 100 мг один раз в сутки в течение 18 недель. Претоманид назначали по 200 мг один раз в сутки в течение 26 недель. Линезолид в течение 26 недель в дозе 600 мг в сутки получали 16 пациентов, в дозе 1200 мг в сутки получали 2 пациента.

Возраст пациентов колебался в пределах от 18 до 50 лет. В группе больных преобладали женщины (55,6%). Впервые выявленный туберкулез был у 33,3%, ранее леченный – в 66,7% случаев. Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом легких составляли 33,3%, инфильтративным туберкулезом – 27,8%, кавернозным туберкулезом – у 22,2% и цирротическим туберкулезом – у 16,7%. Распространенность процесса в легких более двух долей наблюдалась у 50,0% пациентов. Полости распада в легочной ткани выявлены у 83,3% больных. Бактериовыделение установлено у всех 18 пациентов.

При этом ШЛУ ТБ был у 44,4%, пре-ШЛУ ТБ – у 38,9% и МЛУ ТБ – у 16,7% пациентов. Симптомы туберкулезной интоксикации наблюдались у всех пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов встречались такие нозологии, как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический вирусный гепатит С, хроническая нейросенсорная тугоухость, хронический гастрит, которые на момент данного исследования были в стадии ремиссии.

Изучалось изменение показателей клинического анализа крови, мочи, биохимического анализа крови в процессе лечения. По клиническому анализу крови оценивали: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов. В клиническом анализе мочи оценивали уровень белка, альбумина, эритроцитов, билирубина, уробилиногена, нитратов, наличие бактерий, лейкоцитов и солей. При биохимическом анализе крови фиксировали: изменения маркеров морфофункционального состояния печени (уровень общего и прямого билирубина, активность АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ)), поджелудочной железы (активность липазы), почек (уровень креатинина и мочевины), гиперурикемии (уровень мочевой кислоты), нарушение водно-электролитного обмена (уровень калия, натрия, магния, кальция, хлора и бикарбонатов), а также маркеры нарушения углеводного обмена (уровень глюкозы).

Степень токсичности выявленных изменений определяли по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2017. Version 5.0.

Количество выполненных анализов у пациентов было разным, для анализа периода возникновения изменений были выбраны следующие сроки: до начала ХТ, в течение первых 4 недель ХТ, 4 – менее 8 недель ХТ, 8 – менее 12, 12 – менее 16, 16 – менее 20 и 20 – менее 24 недель ХТ.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования

Патологические изменения в показателях клинического анализа крови до начала лечения укороченным режимом по схеме В-Ра-Л отмечались у 6/18 (33,3%) пациентов: снижение уровня гемоглобина наблюдалось у 1, количество эритроцитов – у 1, тромбоцитов – у 1, лейкоцитоз – у 1, моноцитоз – у 2 пациентов. У 5 больных указанные изменения сохранялись в процессе лечения, без значимого ухудшения. У 1 пациента снижение уровня гемогло-

бина стало более выраженным (2 степень токсичности) в период 4–8 недель ХТ.

Патологические изменения в показателях клинического анализа крови у 10/18 (55,6%) пациентов были впервые обнаружены в процессе лечения, а у 2/18 (11,1%) таковые отсутствовали.

Был проведен детальный анализ патологических изменений показателей клинического анализа крови, возникших в процессе лечения у пациентов, не имеющих исходных изменений. Снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина наблюдали у 6/10 (60,0%). У 5/6 (83,3%) эти изменения (у всех 1 степень токсичности) возникли в течение первых 4 недель лечения, у 1/6 (16,7%) (2 степень токсичности) – в период 12–16 недель. Индивидуальные значения сниженного количества эритроцитов для мужчин составили $4,2\text{--}4,3 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $4,4\text{--}5,6 \times 10^{12}/\text{л}$), для женщин – $3,0\text{--}3,8 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $3,9\text{--}5,1 \times 10^{12}/\text{л}$). Индивидуальные значения сниженного гемоглобина у мужчин колебались от 111 до 134 г/л (норма 135–169 г/л), у женщин – от 92 до 118 г/л (норма 119–146 г/л).

Патологические изменения количества тромбоцитов в процессе лечения наблюдали у 5/10 (50,0%) пациентов: у 2/5 (40%) – тромбоцитопения, у 3/5 (60,0%) – тромбоцитоз. У 4/5 (80,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель лечения, у 1 (20,0%) – в период 20–24 недель. Минимальное значение количества тромбоцитов составило $116 \times 10^9/\text{л}$, а максимальное – $411 \times 10^9/\text{л}$ (норма $165\text{--}390 \times 10^9/\text{л}$). Все эти изменения относились к 1 степени токсичности.

Патологические изменения количества лейкоцитов наблюдали у 9/10 (90,0%) пациентов. Из них у 3/9 (33,3%) выявлялся лейкоцитоз, а у 6/9 (66,7%) – лейкопения. У 5/9 (55,6%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у остальных 4/9 – по 1 (11,1%) случаю в периоды 4–8; 8–12; 16–18 и 20–24 недель. Минимальное количество лейкоцитов составило $3,0 \times 10^9/\text{л}$, а максимальное – $16,0 \times 10^9/\text{л}$ (норма $3,9\text{--}10,9 \times 10^9/\text{л}$). У 11,1% пациентов изменения были 3 степени, у 11,1% – 2 степени, а у остальных (77,8%) – 1 степени токсичности.

Разнонаправленные патологические изменения количества нейтрофилов наблюдали у всех 10 (100,0%) пациентов. При этом у 50,0% отмечался нейтрофилез и у 50,0% – нейтропения. У 6/10 (60,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (20,0%) – в период 4–8 недель, у 1 – в период 8–12 недель и еще у 1 в 16–20 недель лечения. Индивидуальные значения при нейтрофилезе колебались от 7,19 до $11,53 \times 10^9/\text{л}$, а при нейтропении от 0,88 до $1,79 \times 10^9/\text{л}$ (норма $1,8\text{--}8,9 \times 10^9/\text{л}$). У 20,0% пациентов изменения были 3 степени, у 10,0% – 2 степени, а у 70,0% – 1 степени токсичности.

В процессе лечения эозинофилия наблюдалась лишь у 2/10 (20,0%) из пациентов, у 1 (50,0%) они

возникли в течение первых 4 недель, у другого – в период 20–24 недель лечения.

Разнонаправленные патологические изменения количества лимфоцитов наблюдали у всех 10 (100,0%) пациентов. При этом у 50,0% был лимфоцитоз и у 50,0% – лимфопения. У 5 (50,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у остальных 5 (50%) – по 1 (10,0%) случаю в периоды: 4–8, 8–12, 12–16, 16–20, 20–24 недель лечения. Индивидуальные значения количества лимфоцитов при лимфоцитозе колебались от $3,44$ до $4,21 \times 10^9/\text{л}$, а при лимфопении – от $0,87$ до $1,23$ (норма $1,25\text{--}3,35 \times 10^9/\text{л}$). Все эти изменения относились к 1 степени токсичности.

Моноцитоз в процессе лечения наблюдался у $7/10$ (70,0%) пациентов. У $5/7$ (71,4%) из них эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (28,6%) – в периоды 4–8 и 8–12 недель. Индивидуальные значения повышенного количества моноцитов колебались от $0,86$ до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,25\text{--}0,84 \times 10^9/\text{л}$). Все эти изменения соответствовали 1 степени токсичности.

В целом выявленные изменения в общем анализе крови нормализовались в течение двух-четырех недель после выявления. Вместе с тем необходимо отметить, что у больных, которые получали в составе режима В-Ра-Л линезолид в дозе 1200 мг/сутки изменения клинического анализа крови (снижение уровня гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и повышение уровня моноцитов) были более высокой степени токсичности и сохранялись до конца наблюдения.

Патологические изменения в показателях клинического анализа мочи до начала лечения режимом В-Ра-Л отмечены у $2/18$ (11,1%) пациентов. У 1 из них наблюдали гематурию и у 1 – бактериурию. Эти изменения соответствовали 1 степени токсичности. Гематурия сохранялась до конца наблюдения, но не усугублялась. Бактериурия через 1 неделю после выявления исчезла и до конца наблюдения не возобновлялась.

Патологические изменения в клиническом анализе мочи были обнаружены впервые в процессе лечения у $14/18$ (77,8%) больных, у $2/18$ (11,1%) таковые отсутствовали. Протеинурия наблюдалась у $6/14$ (42,8%), у 3 (50,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 3 (50,0%) – в период 4–8; 8–12; 12–16 недель. Гематурия наблюдалась у $10/14$ (71,4%) пациентов. Из них у 5 (50,0%) эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (20,0%) – в период 4–8 недель, у 1 (10,0%) – в 12–16, и у 2 (20,0%) – в 16–20 недель. Билирубиноурия выявлялась у $5/14$ (35,7%) пациентов, у $3/5$ (60,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (20,0%) – в период 4–8 недель, у 1 (10,0%) – в 8–12 недель. Бактериурия отмечалась у $6/14$ (42,8%) больных, у $4/6$ (66,6%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 4–8 недель и у 1 (16,7%) –

в 12–16 недель. Лейкоцитурия наблюдалась у $6/14$ (42,8%) пациентов, у $2/6$ (33,3%) пациентов она возникла в течение первых 4 недель, у 2 (33,3%) – в течение 4–8 недель, у 1 (16,7%) – в 16–20 недель, у 1 (16,7%) – в 20–24 недель. Альбуминурия выявлялась у $2/14$ (14,3%) больных. У 1 пациента она возникла в течение первых 4 недель и у 1 – в период 12–16 недель. Нитраты в моче в процессе лечения определялись у $6/14$ (42,8%) пациентов, у 3 (50,0%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 8–12 недель, и у 2 (33,3%) – в 12–16 недель. Соли в моче определялись у $4/14$ (28,6%) больных, у 2 (50,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (50,0%) – в 8–12 недель. Уробилиноген определялся у $1/14$ (7,1%) больного, эпителиальные клетки – у $1/14$ (7,1%), изменения в обоих случаях возникли в течение первых 4 недель. Кетоны выявлены у 1 (7,1%) пациента в период 20–24 недель.

Большинство выявленных в процессе лечения изменений в клиническом анализе мочи нормализовались в течение двух-четырех недель после выявления. Вместе с тем у $5/14$ (35,7%) больных, в их числе 3 принимавших линезолид в дозе 1200 мг/сутки, различные изменения в клиническом анализе крови (гематурия, протеинурия, бактериурия и лейкоцитурия) сохранялись до конца наблюдения (заключительный анализ на 24 неделе).

Патологические изменения в показателях биохимического анализа крови до начала лечения режимом В-Ра-Л отмечались у 3 (16,7%) из 18 пациентов. У 1 больного наблюдали снижение уровня общего белка, у 1 пациента – снижение уровня хлора и повышение уровня прямого билирубина, у 1 – повышение уровня мочевой кислоты. Все эти изменения соответствовали 1 степени токсичности и сохранялись до конца наблюдения без усиления степени токсичности. Патологические изменения в биохимическом анализе крови у $13/18$ (72,2%) больных были обнаружены впервые в процессе лечения, у $2/18$ (11,1%) таковых не наблюдалось.

Повышение активности АЛТ наблюдалось у $7/13$ (53,8%) пациентов, у $5/7$ (71,4%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (28,6%) – в период 12–16 недель. У $2/7$ (28,5%) больных изменения были 3 степени токсичности, у 1 (14,3%) – 2 степени, у 4 (57,1%) – 1 степени. Индивидуальные колебания повышенной активности АЛТ составили $42\text{--}139$ Е/л (норма ≤ 41 Е/л). Повышение активности АСТ отмечалось также у $7/13$ (53,8%) больных. У 3 (42,8%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (28,6%) – в период 4–8 недель, у 2 (28,6%) – в 12–16 недель. У 2 (28,6%) больных изменения были 2 степени, у 5 (71,4%) – 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенной активности АСТ колебались от 42 до 89 Е/л (норма ≤ 40 Е/л).

Повышение активности ЩФ выявлялось у 5 из 13 (38,4%) пациентов. У 2 (40,0%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (20,0%) –

в период 4–8 недель, у 1 (20,0%) – в 8–12 недель, у 1 (20,0%) – в 12–16 недель. При этом у всех 5 (100,0%) пациентов эти изменения были 1 степени токсичности. Повышения активности ЩФ колебались от 107 до 132 Е/л (норма 35–104 Е/л). Повышение уровня прямого билирубина наблюдали у 6/13 (46,1%) больных. У 2 (33,3%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (33,3%) – в период 4–8 недель, у 1 (16,7%) – в 16–20 недель и еще у 1 (16,7%) – в 20–24 недель. У всех 6 (100,0%) пациентов эти изменения были 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня прямого билирубина колебались от 5,2 до 8,6 мкмоль/л (норма $\leq 5,1$ мкмоль/л).

Анализ изменений маркеров повреждения поджелудочной железы показал, что повышение активности липазы наблюдали у 3/18 (23,0%) пациентов. У 2 (66,7%) пациентов эти изменения возникли в период 16–20 недель и еще у 1 (33,3%) – в 20–24 недель. У 1 (33,3%) пациента значение активности липазы составило 67 Е/л (1 степень токсичности), у 1 (33,3%) – 88 Е/л (1 степень токсичности) и у еще у 1 (33,3%) – 386 Е/л (4 степень токсичности). Данный пациент получал линезолид в дозе 1200 мг.

Анализ изменений маркеров функции почек показал, что повышение уровня креатинина отмечали у 6/18 (46,1%) пациентов. У 5 (83,3%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 8–12 недель. У всех 6 (100,0%) пациентов изменения были 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня креатинина колебались от 79,8 до 95,81 мкмоль/л (норма 44,2–79,6 мкмоль/л). Гиперурикемия наблюдалась у 3/18 (23,0%) больных. У 1 (33,3%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (33,3%) – в период 4–8 недель, у 1 (33,3%) – в 8–12 недель. Эти изменения у 2 (66,7%) пациентов были 1 степени и у 1 (33,3%) – 2 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня мочевой кислоты составили соответственно 350, 404 и 563 мкмоль/л.

Гипергликемия выявлялась у 6/13 (46,1%) пациентов. У 2 (33,3%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (16,7%) – в период 4–8 недель, у 1 (16,7%) – в 8–12 недель и у 2 (33,3%) – в 20–24 недель. У 1 (16,7%) пациента это была 2 степень, у остальных 5 (83,3%) – 1 степень токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня глюкозы колебались от 6,21 до 7,78 ммоль/л (норма 4,11–5,88 ммоль/л).

Анализ изменения показателей электролитов показал, что повышение уровня калия отмечалось у 8/13 (61,5%) больных. У 7 (87,5%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (12,5%) – в период 4–8 недель. По токсичности эти изменения у 1 (12,5%) пациента были 2 степени, у 7 (87,5%) – 1 степени. Индивидуальные значения повышенного уровня калия колебались от 5,2 до 5,9 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л).

Разнонаправленные изменения уровня кальция в процессе лечения наблюдались у всех 13 (100,0%) пациентов. Повышение содержания кальция было у 5 (38,5%) больных, у 3 (60,0%) изменения возникли в течение первых 4 недель, у 1 (20,0%) – в период 12–16 недель, у 1 (20,0%) – в 20–24 недели. У всех 5 (100,0%) пациентов эти изменения были 1 степени токсичности. Индивидуальные значения повышенного уровня кальция колебались от 2,51 до 2,62 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л). Снижение уровня кальция наблюдали у 8 пациентов, у 5 (62,5%) пациентов изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (25,0%) – в период 4–8 недель, у 1 (12,5%) – в 12–16 недель. По токсичности эти изменения у 1 (12,5%) пациента были 2 степени, у остальных 7 (87,5%) – 1 степени. Амплитуда индивидуальных значений сниженного уровня кальция колебалась от 1,86 до 2,1 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л).

Снижение уровня магния в процессе лечения наблюдали у 6/13 (46,1%) больных. У 3 (50,0%) пациентов эти изменения возникли в течение первых 4 недель, у 2 (33,3%) – в период 4–8 недель и у 1 (16,7%) – в 8–12 недель. По токсичности эти изменения у 1 (16,7%) пациента были 2 степени, а у остальных 7 (83,3%) – 1 степени. Индивидуальные значения сниженного уровня магния колебались от 0,53 до 0,68 ммоль/л (норма 0,66–1,07 ммоль/л).

Повышение уровня хлора в процессе лечения наблюдалось у 1/13 (7,7%) больного, составило 112 ммоль/л (1 степень токсичности) (норма 98–111 ммоль/л) зафиксировано в течение первых 4 недель.

В целом выявленные в процессе лечения изменения в биохимическом анализе крови в большинстве случаев нормализовались в течение двух-четырех недель после выявления. У 5 (38,5%) больных, из них 2 получали линезолид в дозе 1200 мг/сутки, изменения различных показателей биохимического анализа крови, все 1 степени токсичности, сохранялись до конца наблюдения.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в процессе лечения больных МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом легких с применением короткого режима химиотерапии по схеме «бедаквилин, претоманид, линезолид» (В-Ра-Л) наблюдались различные изменения в показателях клинического анализа крови и мочи, показателях биохимического анализа крови. В клиническом анализе крови наблюдались изменения в виде снижения уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, а также появления моноцитоза, что, вероятно, было связано с влиянием препаратов, входящих в режим В-Ра-Л, на костный мозг. В клиническом анализе мочи чаще выявлялись изменения в виде гематурии и бактериурии. Протеинурия была почти у половины пациентов,

что может быть связано с воздействием линезолида на функцию почек и мочевыводящих путей. О влиянии химиопрепаратов на функцию почек также свидетельствовало частое повышение уровня калия в сыворотке крови. В биохимическом анализе крови выявлялись изменения в виде повышения активности АЛТ и АСТ, что свидетельствовало о цитолитическом эффекте препаратов на гепатоциты. Вместе с тем все вышеуказанные изменения в большинстве

случаев были 1 степени токсичности и возвращались к норме в течение 2–4 недель после выявления. Изменения 2–3 степени токсичности были в течение первых 4 недель ХТ в основном у пациентов, получавших линезолид в дозе 1200 мг.

В целом следует отметить, что режим В-Ра-Л является достаточно безопасным и обладает незначительным токсическим воздействием на функции печени, почек и кроветворения.

Финансирование. Исследование проводилось при финансовой поддержке TB Alliance, который с 2015 по 2022 год финансировал проведение исследования продолжительностью 26 недель по лечению пациентов по схеме В-Ра-Л с ШЛУ ТБ или МЛУ ТБ при непереносимости либо неэффективности лечения (исследование Nix-TB). Также в ходе исследования выполнены работы по теме НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» № 122041100206-7 «Инновационные подходы к диагностике и лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе с сопутствующей патологией».

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

Funding. The study was supported by TB Alliance which funded a 26-week study between 2015 and 2022 aimed to treat XDR-TB or MDR-TB patients with B-Pa-L who poorly tolerated treatment or had treatment failure. Also, in the course of the study, the research was carried out on CTRI Topic No. 122041100206-7 on Innovative Approaches to Diagnosis and Treatment of Patients with Drug Resistant Respiratory Tuberculosis Including Those with Comorbidities.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022; 151. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Дата обращения: 13.02.2023).
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IO.
3. Nunn A. J., Phillips P. P. J., Meredith S. K., Chiang C. Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P. T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S. B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I. D. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 13. – P. 1201–1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>
4. Sotgiu G., Tiberic S., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Zumla A., Migliori G. B. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 56, – P. 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.021>
5. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Zumla A., Migliori G. B. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2486–2487.
6. Pontali E., Visca D., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G. B. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 244–252. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000477>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел.: +7 (499) 785-30-23

Абдуллаев Ризван Юсифович

Д.м.н., профессор, заведующий отделом патоморфологии,
клеточной биологии и биохимии
E-mail: rizvan0403@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh*. [Clinical guidelines on tuberculosis in adults]. 2022, 151 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_2 (Accessed: February 13, 2023).
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IO.
3. Nunn A. J., Phillips P. P. J., Meredith S. K., Chiang C. Y., Conradie F., Dalai D., van Deun A., Dat P. T., Lan N., Master I., Mebrahtu T., Meressa D., Moodliar R., Ngubane N., Sanders K., Squire S. B., Torrea G., Tsogt B., Rusen I. D. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 2019, vol. 380, no. 13, pp. 1201–1213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>
4. Sotgiu G., Tiberic S., Centis R., D'Ambrosio L., Fuentes Z., Zumla A., Migliori G. B. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017, vol. 56, pp. 190–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.021>
5. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Zumla A., Migliori G. B. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2486–2487.
6. Pontali E., Visca D., Centis R., D'Ambrosio L., Spanevello A., Migliori G. B. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2018, vol. 24, no. 3, pp. 244–252. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000477>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Central Tuberculosis
Research Institute
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-30-23

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry
Email: rizvan0403@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Тихонов Алексей Михайлович

К.м.н., заместитель главного врача
E-mail: alexfi@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Шорохова Виолетта Андреевна

К.м.н., младший научный сотрудник отдела
патоморфологии, клеточной биологии
и биохимии
E-mail: shelakova.07@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Комиссарова Оксана Геннадьевна

Д.м.н., заместитель директора по научной
и лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии
лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Aleksey M. Tikhonov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician
Email: alexfi@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Violetta A. Shorokhova

Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher
of Department of Pathomorphology, Cellular Biology
and Biochemistry
Email: shelakova.07@inbox.ru
<http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific
and Medical Work, Professor of Phthysiology Department,
Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National
Research Medical University, Russian Ministry of Health
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Поступила 14.02.2023

Submitted as of 14.02.2023