

А.М. Пожарицкий, А.П. Головацкий
**ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЁЗА
С ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ И МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ**

Научный руководитель: ассист. О.В. Михайлова
Кафедра фтизиопульмонологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A.M. Pozharytski, A.P. Golovatsky
**THE IMPACT OF HIV INFECTION ON THE COURSE OF TUBERCULOSIS
WITH DRUG SENSITIVITY AND MULTI-DRUG RESISTANCE
DEPENDING ON THERAPY**

Tutor: assistant O.V. Mikhailova
Department of Phthisiopulmonology
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. ВИЧ-ассоциированный лекарственно чувствительный туберкулез сопровождается нарушением функции печени с развитием синдрома цитолиза, а ВИЧ-ассоциированный туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью приводит к выраженному нарушению функции мочевыделительной системы с развитием лабораторных признаков хронической болезни почек. Эти состояния провоцируются влиянием противотуберкулезных лекарственных средств.

Ключевые слова: ЛЧ-туберкулёз, МЛУ-туберкулёз, ВИЧ-инфекция, противотуберкулёзная терапия.

Resume. HIV-associated drug-susceptible tuberculosis is accompanied by impaired liver function with the development of cytolysis syndrome, and HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis leads to severe dysfunction of the urinary system with the development of laboratory signs of chronic kidney disease. These conditions are provoked by the influence of anti-tuberculosis drugs.

Keywords: drug-susceptible TB, multidrug-resistant TB, HIV infection, anti-tuberculosis therapy.

Актуальность. Микобактериями туберкулеза (МБТ) инфицировано до 35 % населения земного шара. Каждый год в мире фиксируется прирост в 8,5 млн. новых случаев туберкулёза (ТБ) и 2,3 млн. летальных исходов.

В связи с распространением ВИЧ-инфекции в начале 90-х годов прошлого столетия значительно возросла и заболеваемость туберкулезом. Произошло это по причине поражения иммунной системы ВИЧ-инфицированных, вследствие чего также возросла встречаемость туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

По информации Всемирной организации здравоохранения [1], к началу 2019 года количество инфицированных ВИЧ превысило 74 млн. человек, среди которых туберкулез был верифицирован у 30%. По их мнению, до 15% всех случаев МЛУ-ТБ приходится на страны постсоветского пространства. И, хотя уже известно, что ВИЧ-инфекция не провоцирует напрямую развитие форм туберкулеза с МЛУ, открытым остается вопрос о значении инфицирования ВИЧ при лекарственно чувствительном (ЛЧ-ТБ) и МЛУ-ТБ с точки зрения применяемой терапии.

Цель: сравнить влияние ВИЧ-инфекции на течение ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ в зависимости от применяемой терапии.

Задачи:

1. Проанализировать результаты лабораторно-клинических исследований у пациентов с ВИЧ-ассоциированным ЛЧ-ТБ в момент поступления в стационар и через 2 месяца после назначенной терапии.

2. Оценить лабораторно-клинические показатели в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ при поступлении в лечебное учреждение и по прошествии 2 месяцев после назначенного лечения.

3. Сравнить влияние терапии на изменение клинико-лабораторных показателей у пациентов двух групп наблюдения.

Материал и методы. Нами проведен ретроспективный анализ 40 медицинских карт стационарного пациента, находившихся на лечении в ГУ “РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии”.

Исследовались пациенты за период с 2015 по 2021 гг. в возрасте $42 \pm 8,6$ лет, среди которых 21 мужчина и 19 женщин. Все обследованные были разделены на две группы: 1 группа (N1=20) – пациенты с ЛЧ-ТБ, получавшие рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол; 2 группа (N2=20) – пациенты с МЛУ-ТБ, получавшие фторхинолон (левофлоксацин / моксифлоксацин) и аминогликозид (амикацин / канамицин / стрептомицин).

Во внимание принимались результаты биохимического и общего анализов крови, а также коагулограммы, а именно маркеры поражения печени (содержание АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, общего билирубина, общего белка в крови, показатель протромбинового времени и СОЭ), почек (концентрация мочевины и креатинина в крови), системы гемостаза (уровень фибриногена в крови) на этапе поступления в лечебное учреждение и через два месяца после проводимой терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием U-критерия Манна-Уитни в пакете программ StatSoft Statistica 10.0, значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

1. В группе N1 обнаружено статистически значимое увеличение уровня АЛТ (на 59,5%, $p < 0,01$) и АСТ (на 57,4%, $p < 0,01$) в крови со смещением коэффициента де Ритиса в сторону поражения печени через два месяца после начатой терапии относительно данных, полученных в день поступления (рис. 1 и 2).

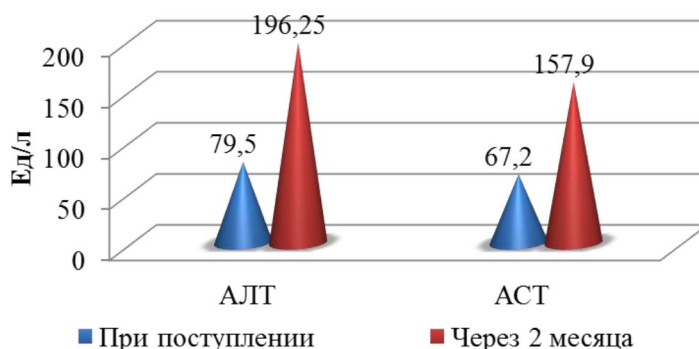


Рис. 1 – Показатели АСТ и АЛТ в группе N1

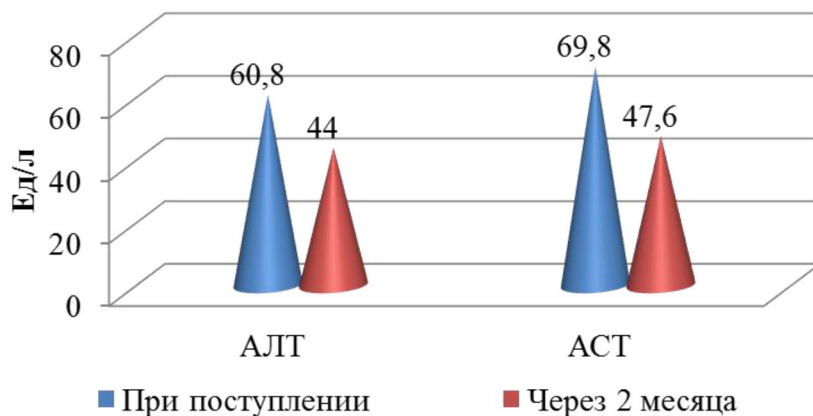


Рис. 2 – Показатели АСТ и АЛТ в группе N2

2. В группе N1 также отмечено статистически значимое увеличение уровня ГГТП (увеличение на 50,2%, $p < 0,05$) и щелочной фосфатазы (увеличение на 42,4%, $p < 0,01$) через два месяца после начатой терапии относительно данных, полученных в день поступления.

3. Уровень общего билирубина в крови N1 группы значительно увеличивался (на 45,7%, $p < 0,01$) через два месяца лечения относительно данных, полученных в день поступления. Исходя из увеличения АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы и общего билирубина, можно предположить, что в группе с ЛЧ-ТБ имеет место синдром цитолиза при проведении противотуберкулезной терапии. С другой стороны нами не отмечено увеличения маркеров повреждения клеток печени в группе с МЛУ-ТБ.

4. В N1 группе снижалось содержание общего белка (на 20,6%, $p < 0,05$) и фибриногена (на 63,1%, $p < 0,05$) в крови, что косвенно указывает на нарушение белоксинтезирующей функции печени, что также могло быть спровоцировано синдромом цитолиза. В N2 группе данные показатели наоборот возрастают, что создает условия для повышения вязкости крови и возникновения, в связи с этим, риска тромбообразования.

5. В группе N1 обнаружено значительное возрастание протромбинового времени (увеличение на 33,7%, $p < 0,05$), что указывает на воспалительные процессы в паренхиме печени и риск возникновения гепатита (в данном случае лекарственного). СОЭ достоверно снижалась в обеих группах: в N1/N2 соответственно 41,8%/50,2% ($p < 0,01$).

6. С другой стороны в группе N2 отмечено статистически значимое увеличение уровня мочевины (на 26,9%, $p < 0,05$) и креатинина (на 56,3%, $p < 0,01$) через два месяца после начатой терапии, что является лабораторными признаками хронической болезни почек (ХБП) вследствие повреждения системы почечных канальцев (рис. 3).

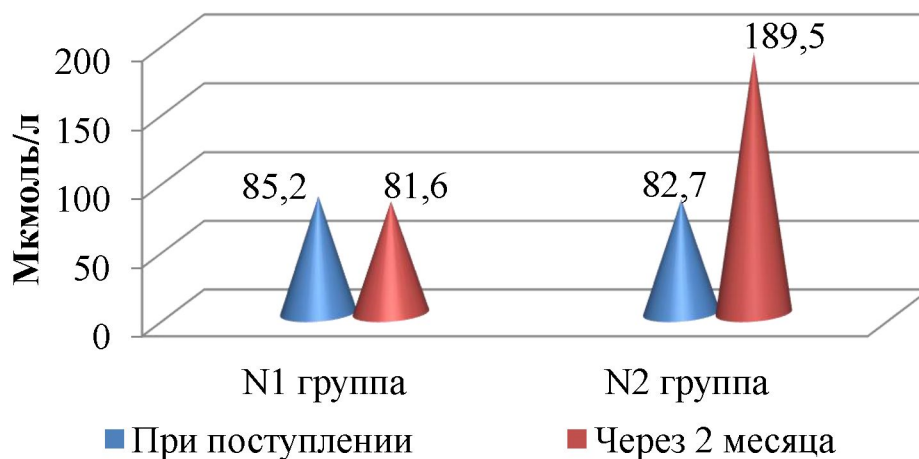


Рис. 3 – Показатели креатинина в группах N1 и N2

7. Уровень мочевины в N1 группе наоборот снижался (на 66%, $p < 0,05$), причем до субнормальных значений. При этом содержание креатинина не выходило за границы референсных значений, что говорит о нормальном функционировании почек и отсутствии чрезмерных потерь мочевины при мочеиспускании. Отсюда можно предположить, что имеет место нарушение образования мочевины – орнитинового цикла, проходящего непосредственно в печени. Данный факт также косвенно подтверждает повреждение печеночной паренхимы и нарушения ее синтетических функций.

8. Нарушения, вызванные избытком ПТЛС (в частности, изониазидом и рифампицином) или их метаболитами, изучены достаточно хорошо. А их сочетанное применение приводит к увеличению частоты нежелательных явлений со стороны печени. Рифампицин, являясь мощным индуктором системы цитохрома P450, ускоряет метаболизм изониазида и его токсические метаболиты не успевают связаться с УДФ-глюкуроновой кислотой и удалиться в безопасной форме [2]. Из-за этого наблюдается поражение митохондрий, что провоцирует истощение ферментов окислительного фосфорилирования. Также происходит активация перекисного окисления липидов и выход лизосомальных ферментов из лизосом, что ведет к поражению клеточных мембран. Снижение запасов АТФ приводит к уменьшению синтеза НАДФН2 – кофермента, необходимого для нейтрализации ксенобиотиков, в том числе и лекарственных препаратов [2].

9. При проведении терапии с использованием антибиотиков (АБ) из группы аминогликозидов широко известно о поражении почек. Токсические метаболиты АБ накапливаются в эпителии проксимальных канальцев, приводя к воспалению, которое выражается в разрушении лизосом, снижении активности ферментных систем, нарушении гемодинамики в клубочках и тромботической микроангиопатии. В эксперименте у подопытных животных были отмечены множественные некрозы клеток проксимального канальца, изменения в ядрах, фрагментация базальной мембраны. Подобные изменения выявлены и у людей в материалах пункционной биопсии [3]. При лечении фторхинолонами преобладают нежелательные реакции со стороны ЖКТ и ЦНС; нефротоксичность встречается редко [3]. Однако вопрос о побочных явлениях при сочетанном применении фторхинолонов и аминогликозидов

обсуждается и сейчас.

10. При сочетанном применении рифампицина и изониазида поражения печени развиваются у 5–8 % пациентов, при монотерапии рифампицином/изониазидом – соответственно у 0,3 %/1,2 %. При назначении аминогликозидов нарушения функции почек встречаются у 8-16% пациентов. Однако в случае пациентов из наших выборок в группе N1/N2 поражения печени/почек соответственно имели место в 100% случаев по данным клинико-лабораторных показателей ($p < 0,01$). Связано это, судя по всему, с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

11. Для микропрепаратов печени, полученных после аутопсии пациента с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом характерна эозинофильная и лимфомакрофагиальная воспалительная инфильтрация печеночной паренхимы. В гепатоцитах отмечены гиперплазия гладкой ЭПС и гигантские митохондрии с вирусными частицами. Характерна жировая дистрофия клеток печени, обилие видоизмененных клеток Купфера со множеством гетерогенных вирусных включений. Изменение гладкой ЭПС гепатоцитов приводит к нарушению функционирования ферментных систем клетки, в том числе и ответственных за обезвреживание ксенобиотиков. Схожие морфологические признаки воспаления наблюдаются и в почках [Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 2017].

Выводы:

1. ВИЧ-ассоциированный лекарственно чувствительный туберкулез сопровождается нарушением функции печени с развитием синдрома цитолиза, что проявляется нарушением ряда клинико-лабораторных показателей (рост концентрации АЛТ (на 59,5%), АСТ (на 57,4%), ГГТП (на 50,2%), щелочной фосфатазы (на 42,4%), общего билирубина (на 45,7%), увеличение протромбинового времени (на 33,7%), а также снижение содержания общего белка (на 20,6%) и фибриногена (на 63,1%) в крови), и провоцируется влиянием противотуберкулезных лекарственных средств первой группы (рифампицин, изониазид) на сенсibilизированные вирусом гепатоциты.

2. ВИЧ-ассоциированный туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью приводит к выраженному нарушению функции мочевыделительной системы с развитием лабораторных признаков хронической болезни почек (увеличение концентрации мочевины (на 26,9%) и креатинина (на 56,3%) в крови) по причине терапии аминогликозидами и фторхинолонами и их взаимодействии с поврежденными вирусными частицами канальцами нефрона.

3. Исходя из полученной информации, целесообразно назначать дополнительные гепато- и нефропротекторы данным категориям пациентов.

Литература

1. World Health Organization. The global plan to stop TB 2011-2015. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis / Y. Zhang, W. W. Yew et al. // Int J Tuberc Lung Dis. – 2015. – №3. – P. 335-343.
3. Drugresistant tubercle bacilli in patients under treatment with streptomycin / E. A. Wolinsky, W. Jr Steenken et al. // Am Rev Tuberc. – 2018. – №6. – P. 127-139.