

УДК 547.262 : 615.099-053

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

П.В. Макаров

ФГБОУ ВО Тверской
ГМ Минздрава России,
170100, г. Тверь,
Российская Федерация

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. У больных ВИЧ-инфекцией смертность от ТБ достигает 43-89%. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 21-37 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а в отдельных исследованиях говорят о риске развития туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 113 раз.

Цель работы - определить токсическое действие различных режимов лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией.

Всего было обследовано 200 человек с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией с различным режимом лечения туберкулёза. Изучены клинические и лабораторные данные.

Установлено, что первый стандартный режим лечения туберкулёза оказывал более выраженный токсический эффект на пациентов, который проявлялся снижением аппетита, тошнотой, в отдельных случаях рвотой и, в части случаев, лихорадочной реакцией фебрильного типа; оказывал большее повреждающее действие на мембраны клеток, что приводило к повышению активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Однако данный режим химиотерапии способствовал уменьшению кашля с выделением слизистой и слизисто-гноной мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании, то есть оказывал более выраженный лечебный эффект.

Повышение уровня фосфатидилэтаноламина можно рассматривать в качестве доказанного маркера токсического действия лечения туберкулёза по первому стандартному режиму.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, химиотерапия.

Введение. Согласно выводам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулёз (ТБ) остаётся одной из основных глобальных проблем здравоохранения [1, 2]. Более трети населения земного шара инфицировано бактериями туберкулёза [3]. По данным ВОЗ на 2009 год в мире насчитывалось 9,4 миллиона больных туберкулёзом и 1,7 млн погибших в результате диагностических и лечебных ошибок [4].

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 21-37 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а в отдельных исследованиях говорят о риске развития туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 113 раз [5].

Летальность больных ТБ с ВИЧ-инфекцией чрезвычайно высока и равна 15,5%, что в 2,2 раза больше, чем летальность всех больных ТБ (7,2%), состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях [6]. У больных ВИЧ-инфекцией смертность от ТБ достигает 43-89% [7, 8].

Цель работы – определить токсическое действие различных режимов лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования. Критериями включения больных в исследование были: первичная диагностика инфильтративного туберкулеза без деструкции, наличие ВИЧ-инфекции (наблюдение обследование и лечение в условиях СПИД-центра). Всего было обследовано 200 человек. В их составе: группа I – 100 первичных больных с лекарственно чувствительным инфильтративным туберкулёзом легких (получавшие лечение по I стандартному режиму) без деструкции и ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б у лиц, получавших антиретровирусную терапию; группа II – первичных 100 больных с доказанным лекарственно резистентным инфильтративным туберкулёзом легких без деструкции (получавшим лечение по IV режиму множественной лекарственной устойчивости) и ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б у лиц, получавших антиретровирусную терапию.

Режим химиотерапии туберкулеза формировали в соответствии с Федеральными клини-

ческими рекомендациями на основе сведений о лекарственной устойчивости возбудителя [9]. В соответствии с данными рекомендациями лечение по I стандартному режиму включало в себя применение изониазида, рифампицина, пиразинамида и стрептомицина. Интенсивную фазу химиотерапии продолжали не менее 1 месяца. За этот срок больной получил 30 доз комбинации из 4 основных препаратов.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Эта форма диагностируется при устойчивости микобактерии к двум самым сильным противотуберкулезным химиопрепаратам первой линии – изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия устойчивости к другим препаратам этой группы.

Режим для пациента с МЛУ ТБ включал 5 препаратов с включением аминогликозида/полипептида, левофлоксацина/моксифлоксацина, пиразинамида, циклосерина/теризидона, протионамида или ПАСК осуществлялся ежедневно 7 дней в неделю в течение месяца.

Клинические и лабораторные данные оценивали через месяц от начала лечения туберкулеза.

Из исследования исключались больные с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б и диссеминированным туберкулезом, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нарушение функции печени, почек, онкологические процессы) и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения.

Результаты и обсуждение. Анализ клинических данных показал, что после месячного курса лечения туберкулеза (табл. 1) у пациентов с терапией по стандартному режиму (HRZE) достоверно чаще наблюдались плохой аппетит, тошнота, лихорадка с повышением температуры до 38,5°C,

по сравнению с больными, страдавшими лекарственно резистентным инфильтративным туберкулезом.

Однако 1 стандартный режим лечения туберкулеза/ВИЧ приводил к уменьшению кашля с выделением слизистой и слизисто-гноющей мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании (табл. 2).

Число пациентов с ВК+ уменьшилось до нуля (люминесцентная бактериоскопия + посев ВАСТЕС трехкратно) при 1-ом режиме терапии туберкулеза и до 7% при лечении по программе МЛУ.

Уровень общего билирубина у пациентов 1-й группы был несколько выше, чем больных с лечение по МЛУ. Это может быть связано с токсическим воздействием на печень как самого режима химиотерапии, так и продуктов гибели микобактерий и поражённых ими клеток лёгочной ткани (табл.3).

Уровень креатинина у больных на фоне химиотерапии по 1-ому стандартному режиму был также выше, чем у пациентов 2-й группы.

У больных с терапией туберкулеза по 1-ому стандартному режиму отмечалось достоверное повышение активности АСТ по сравнению с пациентами 2-й группы. С учётом того, что фермент АСТ находится в ядрах гепатоцитов и возрастает при токсическом поражении печени, можно заключить, что данный вид терапии являлся более токсичным.

Сравнение результатов химиотерапии (табл. 4) у пациентов 1-й и 2-й групп показало отсутствие достоверных различий в содержании общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и СОЭ. Однако у больных 1-й группы уровень лимфоцитов был более высоким, а эозинофилов

Таблица 1

Клинические признаки токсического воздействия химиотерапии инфильтративного туберкулеза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от режима лечения

Признаки	ВИЧ/туберкулез группа 1 n=100	ВИЧ/туберкулез группа 2 n=100	P
	Лечение по 1-ому режиму	Лечение по МЛУ	
Головная боль	46	34	>0,05
Плохой аппетит	72	51	<0,01
Тошнота	22	7	<0,01
Рвота	2	0	>0,05
Лихорадка до 37,5	38	27	>0,05
Лихорадка 37,6-38,5	18	8	<0,01

Таблица 2

Клинические признаки оценки эффективности терапии ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ различных режимов лечения туберкулёза по группам

Признаки	Туберкулёз/ВИЧ до лечения		P1	Туберкулёз/ВИЧ после лечения		P2
	Группа 1 n=100	Группа 2 n=100		Группа 1 n=100	Группа 2 n=100	
Кашель с выделением слизистой и слизисто-гноной мокроты	72	67	>0,05	5	17	<0,02
Одышка при физической нагрузке	25	23	>0,05	5	11	<0,01
Сухой кашель	15	14	>0,05	18	21	>0,05
Боли в грудной клетке	22	20	>0,05	3	12	<0,05
Кровохарканье	15	14	>0,05	0	0	>0,05
Жёсткое дыхание над зоной поражения лёгочной ткани	32	29	>0,05	23	18	>0,05
ВК+	100	100	>0,05	0	7	<0,05

Примечание:

P1 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп до лечения;

P2 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп после лечения.

Таблица 3

Клинические признаки оценки эффективности терапии ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ различных режимов лечения туберкулёза по группам

Признаки	Туберкулёз/ВИЧ до лечения		P1	Туберкулёз/ВИЧ после лечения		P2
	Группа 1 n=100	Группа 2 n=100		Группа 1 n =100	Группа 2 n=100	
Билирубин общий (в мкмоль/л)	18,5 ±0,8	19,5 ±0,6	>0,05	37,9±0,6	23,0± 0,4	<0,001
Креатинин	69,0±1,4	71,0±1,2	>0,05	91,3±2,8	77,0±1,8	<0,001
Активность АЛТ (в ед/л)	30±0,6	27,7±0,8	>0,05	28,7±3,3	30,9±2,0	>0,05
Активность АСТ (в ЕД/л)	32,4±1,4	28,4±1,3	>0,05	72,3±4,9	41,2±1,2	<0,001
Щелочная фосфатаза (ед/л)	173±8,2	175±6,2	>0,05	198,0±9,1	195,1±7,2	>0,05
ЛДГ (в Ед/л)	379,4±9,9	354,4±9,9	>0,05	382,8±10,3	390,8±11,6	>0,05

Примечание:

P1 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп до лечения;

P2 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1-й и 2-й групп после лечения

Таблица 4

Характеристика лейкоцитарной формулы у больных ТБ/ВИЧ (через месяц от начала лечения) в зависимости от режимов химиотерапии

Признаки	Туберкулёз/ВИЧ до лечения		P1	Туберкулёз/ВИЧ после лечения		P2
	Группа 1 n=100	Группа 2 n=100		Группа 1 n=100	Группа 2 n=100	
Лейкоциты (x 10 ⁹ /л)	6,6 ± 0,2	6,3 ± 0,3	>0,05	5,6±0,3	5,5±0,2	>0,05
Эозинофилы (%)	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,08	>0,05	0,7±0,05	1,5±0,1	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,1 ± 0,3	4,3 ± 0,7	>0,05	2,3±0,2	3,1±0,5	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	57,8 ± 0,5	58,5 ± 1,0	>0,05	64,6±5,5	67,9±6,4	>0,05
Лимфоциты (%)	30,3 ± 0,5	28,0± 1,1	>0,05	24,5±0,9	20,0±0,9	<0,01
Моноциты (%)	6,5 ± 0,4	6,2 ± 0,4	>0,05	7,9±0,5	7,5±0,4	>0,05
СОЭ (мм/ч)	17,6 ± 0,6	15,2 ± 1,3	>0,05	21,2±1,1	24,5±1,9	>0,05

Примечание:

P1 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп до лечения;

P2 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп после лечения.

Таблица 5

Липидный состав сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ по группам в зависимости от режима химиотерапии туберкулёза

Фракции общих липидов	Показатели липидов M ± m) в отн. %			P
	Здоровые лица (n=50)	Туб-з/ВИЧ группа 1 (n =50)	Туб-з/ВИЧ группа 2 (n =50)	
ФЛ (% к общим липидам)	18,4±0,6	17,7±0,8	18,2±0,5	>0,05
СХ (% к общим липидам)	13,1± 0,5	12,4±0,6	15,1±0,6 ¹	<0,01
СЖК (% к общим липидам)	4,6±0,3	7,3±0,4 ³	6,0±0,3 ²	<0,02
ТГ (% к общим липидам)	24,3±0,7	36,5±0,5 ³	26,6±0,6 ¹	<0,001
ЭХ (% к общим липидам)	39,1±1,0	26,1±0,5 ³	34,1±1,0 ³	<0,001

Примечание:

P – достоверность различий показателей у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ в зависимости от режима химиотерапии туберкулёза.

^{1, 2, 3} – достоверность различий показателей у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ и здоровых лиц (¹- p<0,05, ²- p<0,01, ³- p<0,001).

Таблица 6

Фосфолипидный состав сыворотки крови у больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз по группам в зависимости от режима химиотерапии туберкулёза

ФОСФОЛИПИДЫ	Показатели фосфолипидов (M ± m) в отн.%			P
	Здоровые лица (n =50)	ВИЧ/туб-з группа 1 (n =50)	ВИЧ/туб-з группа 2 (n =50)	
Лизофосфолипиды	27,5±0,8	25,3±0,9	30,5±1,1 ¹	<0,001
Сфингомиелин	24,3±0,4	22,5±0,7 ¹	23,3±0,4	>0,05
Фосфатидилхолин	37,5±0,7	35,4±1,0	33,7±1,2 ²	>0,05
Фосфатидилэтаноламин	10,2±0,4	16,8±0,6 ³	12,5±0,4 ³	<0,001

Примечание:

P – достоверность различий показателей у больных туберкулёз/ВИЧ, получавших лечение по первому стандартному режиму (группа 1) и пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (группа 2).

^{1, 2, 3} – достоверность различий показателей у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ и здоровых лиц (¹- p<0,05, ²- p<0,01, ³- p<0,001).

более низким, чем у пациентов 2-й группы, что может быть обусловлено различиями режимов лечения туберкулёза.

Исследование показателей липидного спектра имело целью выявить влияние разных режимов химиотерапии на липидный спектр сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ.

Изучение соотношений фракций липидного спектра имеет особую важность в понимании развития деструктивного процесса в лёгких, так как известно, что мембраны всех клеток, в том числе и альвеолоцитов, состоят из липидов (табл. 5) и, что ещё более важно, из фосфолипидов (табл. 6).

В группах больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ имелось большое сходство по относительному содержанию общих фосфолипидов, но у пациентов, получавших лечение по 1-ому стандартному режиму (группа 1), имелся достоверно более высокий уровень СЖК, ТГ и низкий свободного холестерина и эфиров холестерина. То есть, первый режим химиотерапии оказывал более выраженный токсический эффект на относительное содержание как свободного, так и этерифицированного холестерина, вероятно, за счёт повышения активности холестеринэстеразы. Высокое относительное содержание триглицеридов может быть связано с ингибированием активности триглицеридлипазы более токсичными препаратами, применяемыми при химиотерапии туберкулёза по первому стандартному режиму.

Отмечено, что пациенты с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, получавшие лечение по 1-ому стан-

дартному режиму имели уровень ЛФЛ приближающийся к норме и более низкий, чем у больных 2-й группы с МЛУ, а ФЭ более высокий. Содержание сфингомиелина и фосфатидилхолина не обнаружило достоверных различий у больных ВИЧ/туберкулёз в группах 1 и 2.

Пониженное относительное содержание ЛФЛ, СМ в сыворотке крови у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ при лечении туберкулёза по первому стандартному режиму может быть следствием ингибирования активности эндогенных фосфолипаз, нарушений процессов реакцирования, что ведёт к накоплению этих липидов на мембранах и уменьшению содержания их в крови.

Выявленное у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ с лечением по 2-ому режиму сравнительно низкое относительное содержание ФХ может быть связано с тем, что данный вид химиотерапии туберкулёза приводит к сохранению определённого количества микобактерий туберкулёза, которые уменьшают активность фермента фосфатидилэтаноламин-метилтрансферазы. Это, в свою очередь, приводит к снижению относительного содержания фосфатидилхолина [10].

Заключение.

Таким образом, 1 стандартный режим лечения ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ оказывал более выраженный токсический эффект на пациентов, в сравнении с режимом множественной лекарственной устойчивости у пациентов с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ. Это проявлялось признаками интоксикации в виде снижения аппетита,

тошной, в отдельных случаях рвотой и, в части случаев, лихорадочной реакцией фебрильного типа, повышением активности АСТ.

Однако 1 стандартный режим лечения туберкулеза/ВИЧ приводил к уменьшению лиц с кашлем с выделением слизистой и слизисто-гноющей мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании, более значитель-

ному эффекту абацилирования. Отсюда в лечении ко-инфекции туберкулез/ВИЧ предпочтительнее использовать лечение туберкулеза по первому стандартному режиму.

Повышение уровня фосфатидилэтаноламина можно рассматривать в качестве доказанного маркера токсического действия лечения туберкулеза по первому стандартному режиму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. 2013. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2013_executiv_summaru_tu.pdf?ua=1.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2015. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_executiv_summary.
3. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень 2014; 104. октябрь. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>

4. Sarmiento J.M., Restrepo N.B., Mejía G.I., Zapata E., Restrepo M.A., Robledo J. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pan Afr Med J.* 2014; 17(8): 141.
5. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 6: 304-312.
6. Шилова МВ. Туберкулез в России

в 2011 году. - М.: ООО «РПЦ Прима»; 2012.
7. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю., Кончакова А.А. Особенности тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции. - *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015; 20(2): 12-18.
8. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: (Национальное руководство). М.:

ГЭОТАР-Медиа; 2013.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 2014; 72.
10. Султанова У.К., Борщёва Л.И., Мансурова И.Д. Особенности нарушения липидного обмена при хронической алкогольной интоксикации. *Вопросы мед. химии.* 1992; 38(1): 50-52.

REFERENCES:

1. World Health Organization. Lecture about global fight against tuberculosis. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2013_executiv_summaru_tu.pdf?ua=1. (in Russian)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2015. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_executiv_summary.
3. World Health Organization. News-letter. 2014; 104. October. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>

gs104ru. (in Russian)
4. Sarmiento J.M., Restrepo N.B., Mejía G.I., Zapata E., Restrepo M.A., Robledo J. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pan Afr Med J.* 2014; 17(8):41. (in Russian)
5. Chumachenko G.V., Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G. Actuality of coinfection HIV and tuberculosis problem in modern epidemiology terms. *Epidemiology i infektsionnye bolezni.* 2016; 6: 304-312. (in Russian)
6. Shilova M.V.

Tuberculosis in Russia in 2011. - М.: LTD. «RPTS PRIMA»; 2012. (in Russian)
7. Babaeva I.Yu., Avdeeva of M.G., Gedyimin L.E., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu., Konchakova A. Features of immunocompetent tissue reactions of organs at the disseminated tuberculosis on the different stages of HIV-infection. *Epidemiology i infektsionnye bolezni.* 2015; 20(2): 2-18. (in Russian)
8. Pokrovskiy V.V. HIV-infection and AIDS: (National guidance). М.: GEOTAR-media;

2013. (in Russian)
9. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of lung tuberculosis with multiple and wide medicinal stability of an agent. 2014; 72. (in Russian)
10. Sultanova U.K., Borsheva L.I. Features of violation of lipid exchange during chronic alcoholic intoxication. *Voprosy med. Himii.* 1992; 38(1): 50-52. (in Russian)

P.V. Makarov

ASSESSMENT OF TOXIC ACTION OF VARIOUS TREATMENT REGIMENS FOR TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Tver State Medical University, RF Ministry of Health, 170100, Tver, Russian Federation

The Russian Federation is among the countries with a high burden of tuberculosis and the worsening epidemiological situation of HIV. In patients with HIV infection mortality from TB reaches 43-89%. The incidence of tuberculosis in patients with HIV infection is 21-37 times higher than in people without HIV infection, and in some studies, the risk of developing tuberculosis in the early stages of HIV infection is 113 times higher.

The aim of this work is to determine the toxic effect of different treatment regimens for tuberculosis in patients with HIV infection.

Patients (total number 200) with tuberculosis and HIV infection with different treatment regimens for tuberculosis were examined. Clinical and laboratory data were studied.

It was established that the first standard treatment of tuberculosis had a more pronounced toxic effect on patients, which was manifested by a decrease in appetite, nausea, in some cases vomiting and febrile feverish reaction; had a greater damaging effect on cell membranes, which led to an increase in the activity of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase.

However, this regimen of chemotherapy contributes to a reduction in cough with mucus and mucopurulent sputum secretion, dyspnea with physical activity, pain in the chest during breathing that had a more pronounced therapeutic effect.

Increase in the level of phosphatidylethanolamine can be considered as a proven marker of the toxic effect of tuberculosis treatment under the first standard regimen.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, chemotherapy.

Переработанный материал поступил в редакцию 05.06.2018 г.