

На правах рукописи

МАКАРОВ

Павел Викторович

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЁЗА
И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, доцент **Асеев Александр Владимирович**

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой фтизиатрии

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» января 2021 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По оценкам ВОЗ на 2018 год туберкулез является одним из самых опасных инфекционных заболеваний в мире, наряду со СПИДом и гепатитом. Борьба с ним ведется на протяжении 150 лет, но всемирную эпидемию победить не удалось. Туберкулез (ТБ) является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. [World Health Organisation. Global Tuberculosis Report. 2018. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/]

Так, например, в 2016 году туберкулезом заболели 10 миллионов человек, и 1,6 миллиона умерли от этой болезни, при этом среди впервые заболевших было 1,2 миллиона человек с сочетанной инфекцией туберкулеза и вируса иммунодефицита человека (ТБ/ВИЧ). [Global TB Report 2017. Available at: <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2017>]

В 2017 году эти показатели составили 10,4 и 1,8 млн. соответственно (в том числе 0,3 миллиона человек с ВИЧ).

ВОЗ выделила 22 страны с высоким бременем туберкулеза (на которые приходится 80% случаев ТБ). В их список входит и Российская Федерация. [Эпидемическая ситуация по туберкулёзу в России в 2018 году. Available at: <http://mednet.ru/images/stories/files/СМТ/2016tb.pdf>]

Эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека осложняет эпидемическую ситуацию по туберкулезу. [Фролова, О.Г. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / О.Г.Фролова, И.В. Щукина, Г.Г. Фролов // Туберкулёз и болезни легких. – 2014. – №7. – С. 32–36.] Туберкулез является лидирующей причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией и, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, – причиной предотвратимой. В 2016 г. расчетное количество ТБ/ВИЧ смертей было 390 000.

В последние десятилетия отмечается значительный рост числа больных с ТБ/ВИЧ-инфекцией. Это приводит к формированию нового

эпидемического процесса – ВИЧ ассоциированного туберкулёза. Ситуация приобретает характер эпидемии. [Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Р. Редфилд, П.Фам, А.И. Мазус. – Российское издание. М.: ГРАНАТ; 2013. – 528 с.]

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прогнозирует, что при повышении уровня распространенности ВИЧ-инфекции среди населения будет увеличиваться и заболеваемость туберкулёзом. [World Health Organisation. Global Tuberculosis Report. 2018. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/]

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. Заболеваемость туберкулёзом 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. Наличие ВИЧ-инфекции почти вдвое снижает вероятность успешного лечения, повышая при этом летальность больных туберкулёзом. [Стерликов, С.А. Исходы случаев лечения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью: результаты трёхлетнего наблюдения / С.А.Стерликов, Л.И.Русакова, И.М.Сон / Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – №2. – С. 14–27.] Заболеваемость ко-инфекцией ТБ/ВИЧ увеличивается не только в Российской Федерации, но и в Белоруссии, [Астровко, А.П. Результаты эпиднадзора ВИЧ-ассоциированного туберкулёза в республике Беларусь / А.П. Астровко, Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, А.В. Дюсьмикеева и др. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2014. – № 6. – С. 17–21.] а также в ряде других государств.

Пациенты с ВИЧ/туберкулёз должны получать химиотерапию туберкулёза + АРВТ, но в ряде случаев пациенты отказываются от АРВТ или АРВТ отменяется на фоне появления выраженных явлений интоксикаций, что не является верным решением при сочетанной патологии. Необходимы

критерии диагностики, которые позволяли бы лечащему врачу оценивать эффективность проводимой комплексной терапии.

Сложность и многообразие механизмов, лежащих в основе ТБ/ВИЧ-инфекции, диктует необходимость дифференцированного подхода к их диагностике и проведению лечения больных с учётом особенностей патогенеза и клинического течения болезни в каждом конкретном случае, в том числе и особенностей обмена липидов.

Однако исследований, посвящённых вопросам влияния комплексной противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии (АРВТ) на обмен липидов и эффективность лечения больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией обнаружить не удалось.

Степень разработанности проблемы. Отсутствуют разработки по анализу диагностической значимости клинических и биохимических (включая детальный липидный спектр сыворотки крови) показателей при комплексной терапии у больных с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Отсутствуют данные о влиянии комплексной противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии на состояние липидного спектра сыворотки крови, поражения мембран альвеоцитов у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Требуется разработка простых и доступных методов экспресс-диагностики для оценки эффективности антиретровирусной терапии.

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных сочетанной патологией туберкулёз/ВИЧ с учётом показателей липидного обмена.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности клинической картины у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших комплексную терапию.
2. Провести сравнительный анализ традиционных лабораторных показателей у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших комплексную терапию.

3. Определить изменения липидного спектра сыворотки крови у больных с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших комплексную терапию после одного месяца применения комплексной терапии.
4. Оценить эффективность комплексной противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии у больных с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией после завершения интенсивной фазы противотуберкулёзной терапии.

Научная новизна:

Выявлены особенности клинической картины у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших комплексную терапию.

Установлены особенности лабораторных показателей у больных с лекарственно чувствительным туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших комплексную терапию.

Впервые установлен характер изменений липидного спектра сыворотки крови у больных с лекарственно чувствительным туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавших и не получавших комплексную терапию.

Выявленное нарастание негативных изменений липидного спектра сыворотки крови в процессе химиотерапии туберкулёза и ВИЧ-инфекции у пациентов по первому стандартному режиму является обоснованием для проведения направленной патогенетической терапии.

Установлено, что проведение комплексной терапии у больных с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией вызывает не только уменьшение вирусной нагрузки и повышение числа CD4 клеток, но и существенные позитивные сдвиги в липидном обмене, позволяет улучшить результаты лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы. Данные об особенностях детального липидного спектра сыворотки крови необходимы для расширения понимания патогенеза туберкулёза у ВИЧ-инфицированных.

Выявлено, что антиретровирусная терапия у больных туберкулёзом легких и ВИЧ-инфекцией вызывает существенные сдвиги в липидном обмене, причем эти сдвиги обусловлены как фактом антиретровирусной

терапии, так и противотуберкулезной терапией, причем антиретровирусная терапия сопровождается позитивными сдвигами в липидном обмене, а терапия туберкулеза по 1 стандартному режиму – выраженными отрицательными.

Комплексная терапия ТБ/ВИЧ-инфекции позволяет улучшить как показатели липидного обмена (состояние мембран и функциональную активность иммунокомпетентных клеток), так и эпидситуацию по туберкулезу в виде уменьшения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Определение содержания общего холестерина и триглицеридов может служить цели экспресс диагностики эффективности антиретровирусной терапии у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, может быть основанием для коррекции схемы АРВТ.

Методология и методы диссертационного исследования. Методологической базой исследования являлись: метод объективного обследования больного, метод определения показателей клинического анализа крови, стандартные биохимические методы, метод тонкослойной хроматографии. Для проведения статистического анализа и обоснования достоверности полученных результатов использовались компьютерные программы Excel и Biostat. Предметом исследования послужили клинические, биохимические и иммунологические показатели больных с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Проведён сравнительный анализ особенностей клинических и биохимических показателей.

Объектом исследования явились больные туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, не получавшие комплексную терапию; больные туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, получавшие комплексную терапию.

Положения, выносимые на защиту:

1. Комплексная терапия туберкулёза и ВИЧ-инфекции, по сравнению с монотерапией туберкулёза, приводила к улучшению клинических и биохимических показателей: уменьшению кашля с выделением слизистой

и слизисто-гноной мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании и снижению ВК «+» пациентов до 15%. При этом происходит снижение вирусной нагрузки в 170 раз, повышение уровня CD4-лимфоцитов в 4 раза.

2. Под влиянием комплексной терапии у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией происходит восстановление метаболизма фосфолипидов, так как цифровые значения фракций фосфолипидов приближаются к норме. Это может служить доказательством обоснованной эффективности применения АРВТ у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией.
3. Исследование соотношения уровня общего холестерина к содержанию триглицеридов, определяемое в рамках обязательного медицинского страхования, позволяет прогнозировать эффективность антиретровирусной терапии при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз и даёт возможность врачу обосновать ответ на вопрос о продолжении или изменении антиретровирусной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов проделанной работы подтверждается четким определением цели и вытекающих из нее задач, использованием необходимых статистических методов обработки полученных результатов, созданием базы данных (свидетельство на базу данных № 2018621968 от 06.12.2018), и всесторонним изучением отечественной и зарубежной литературы для надлежащей интерпретации полученных результатов, а также достаточным объёмом исследований.

Основные положения диссертации представлены на научно-практических форумах, а именно: Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 55-летию кафедры инфекционных болезней ТГМУ «Болезни и микроорганизмы: решенные и нерешенные проблемы» (2015); конференции молодых ученых, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва ЦНИИТ, 2018); на VII

Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза» (Тверь, 2018); Всероссийской научно-практической конференции фтизиатров с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулёза (2017); «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей» (2018); 41-й Международной научной конференции Евразийского Научного Объединения (г. Москва, июль 2018), 21 век. Фундаментальная наука и технологии (North Charleston, SC, USA, 2018).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 — фтизиатрия (медицинские науки) и области исследования: пунктам 2, 4.

2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких.

4. Выявление, эпидемиология и статистика туберкулеза, диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с туберкулезом. Профилактика, противотуберкулезная вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярногенетическая диагностика в выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий,

диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» г. Тверь, отделений ГКУЗ Тверской области «Тверской областной клинический противотуберкулезный диспансер», используются в учебном процессе со студентами 6 курса педиатрического, лечебного и 5 курса стоматологического факультетов, врачей на циклах тематического усовершенствования и профессиональной переподготовки врачей на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. Разработано учебно-методическое пособие «Клинико-лабораторные особенности ко-инфекции ВИЧ и туберкулёза лёгких» (2018 г.).

Личный вклад автора. Данные, представленные в работе, являются результатом собственных наблюдений течения ко-инфекции туберкулёза/ВИЧ, полученных во время работы в СПИД-центре г. Тверь при приеме ТБ/ВИЧ пациентов. Автором лично выполнен весь объём клинических исследований, определение липидов в сыворотке крови, сформирована база данных, проведена статистическая обработка, обобщение полученных результатов, оформление патента на изобретение, подготовка публикаций, оформление диссертации и автореферата.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 1 монография, 1 патент на изобретение, 9 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы клинических наблюдений и методов, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 181 источников, в том числе 100

отечественных и 81 иностранных. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и документирована 30 таблицами, 5 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Изучение клинико-лабораторных показателей производилось на базе ГКБУЗ «Тверской областной клинической противотуберкулёзный диспансер» Твери, Тверского областного центра по борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями и ЦНИЛ ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России в период с 2016-2017 годов. Всего было обследовано 912 человек. В диссертационную работу вошли данные по 300 обследованным.

В соответствии с задачами настоящего исследования была взята когорта лиц, состоящая из 300 пациентов туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (код В20.0 в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр), получающих курс химиотерапии туберкулеза в 2016-2017 годах. В качестве группы сравнения использованы сведения о 50 здоровых добровольцах.

Были сформированы следующие группы наблюдения.

Группа 1 – 300 больных с ко-инфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции в стадии 4Б. В зависимости от проведения АРВТ и лекарственной чувствительности возбудителя эти пациенты были разделены на три группы.

Группа 2 – 100 больных с ко-инфекцией туберкулёза и ВИЧ-инфекции в стадии 4Б через 1 месяц основного курса противотуберкулёзной терапии и не получавших антиретровирусную терапию (отказались от приема АРВТ по разным причинам).

Группа 3 – 100 больных с ко-инфекцией лекарственно-чувствительного туберкулёза и ВИЧ-инфекции в стадии 4Б через 1 месяц от начала антиретровирусной терапии. Срок наблюдения 1 месяц обусловлен тем, что за это время эффект АРВТ (при наличии чувствительности к данной схеме

АРВТ) оказывается максимально выраженным, отсутствие же эффекта является основанием для изменения схемы АРВТ.

Группа 4 – 100 больных с ко-инфекцией туберкулёза с МЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекции в стадии 4Б через 1 месяц от начала комбинированной терапии.

Группа 0 (контрольная группа) состояла из 50 психически и соматически здоровых людей, практически не принимавших спиртные напитки, которые после получения добровольного информированного согласия были обследованы на базе поликлиники ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России.

У всех больных ТБ/ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б была проанализирована клиническая картина, биохимические показатели, данные общеклинического исследования крови. Определялось количество CD4 Т-лимфоцитов, количественное определение концентрации ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции.

При сборе анамнеза уделялось внимание изучению жалоб больных. При физикальном обследовании обращалось внимание на состояние кожи, подкожной жировой клетчатки, увеличение лимфатических узлов разных групп, размеры, эластичность, болезненность при пальпации, размеры и консистенцию печени и селезенки.

Всем больным проводились следующие общепринятые исследования: определение содержания в сыворотке крови билирубина и его фракций, активности АЛТ и АСТ, креатинина, щелочной фосфатазы, ЛДГ, альфа-амилазы, сахара крови, ГГТП. Изучался общеклинический анализ крови. Определялось содержания общих липидов и фосфолипидов.

Режим химиотерапии туберкулеза формировали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями на основе сведений о лекарственной устойчивости возбудителя. Группы 3 и 4 помимо противотуберкулёзной терапии получали высокоэффективную антиретровирусную терапию. Режимы АРВТ определялись следующими

документами: «Правила постановки диагноза ВИЧ-инфекция», утвержденные Заместителем Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации Р.А. Хальфиным от 10 августа 2007 года № 5922-РХ»; «Приказ Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией».

Группы 3 и 4 обследовались после начала совместной противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии. Диагноз ВИЧ инфекция и туберкулёз был подтвержден у всех пациентов на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных методов обследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объёмом исследований, современными диагностическими методами и обработкой полученных данных на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel и Biostat. Были проведены расчёты статистических параметров: средние значения (M), среднеквадратические отклонения (σ) и для нормально распределённых параметров ошибки средних значений (m). Доверительные границы определялись по вероятности ошибочного суждения (P). Различия считались достоверными при $P < 0,05$. Применялся параметрический t -критерий Стьюдента, который позволяет оценить различие между группами по разности выборочных средних. Для сравнения групп по признакам применялась процедура сравнения выборочных оценок долей (критерий Z).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ гендерного состава поражённых туберкулёз/ВИЧ не выявил достоверных различий по группам пациентов. Однако среди больных 4-й группы (МЛУ) было несколько больше лиц женского пола. Основная масса больных находилась в возрастном интервале 40-59 лет.

Социальные факторы проживания пациентов остались стабильными.

Жители города Твери составляли среди больных 2, 3 и 4-й группы 57, 61, и 59% соответственно. Работающее население среди больных ВИЧ/туберкулёз 2-й группы составило 36%, 3-й группы 34%, 4-й группы 35%.

Среднее и среднее специальное образование имели 65% пациентов 2-й группы, 62% – 3-й и 63% – четвертой. Высшее и незаконченное высшее получили 4% пациентов 2-й, 3% – 3-й группы и 2% больных 4-й группы. Около 30% в каждой группе имело начальное или незаконченное среднее образование. Не имели семьи 53% пациентов 2-й группы, 48% лиц 3-й группы и 49% больных 4-й группы.

Среди организованного населения наибольшую долю составляли лица рабочих профессий (26, 28, 27% по группам). Служащих было 7, 6 и 8% по группам соответственно. Неработающее население составляло 67, 66 и 65% в 2, 3, 4 группах. Большинство больных (более 60%) проживали в частных домах, 30-35% в благоустроенных квартирах и менее 4% – в общежитиях.

Контакт с туберкулёзными больными в анамнезе установлен у 53% пациентов 2-й группы, 47% больных 3-й группы и 51% пациентов 4-й группы. Острое начало заболевания наблюдалось у 13, 16 и 14% обследуемых пациентов в группах 2, 3, 4. Подострое начало заболевания выявлено приблизительно у трети больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз. Главное, почти в половине случаев, начало заболевания было бессимптомным. Жалобы на слабость, плохой аппетит предъявляли около половины больных всех групп, а на потерю массы тела – более 80%. Это показывает, что сравниваемые группы были близкими по клинической симптоматиологии.

После проведения АРВТ в группах 3 и 4, кашель с выделением слизистой и слизисто-гноной мокроты у пациентов наблюдался значительно реже, вероятно, за счёт активации иммунитета. Одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке на фоне АРВТ наблюдались достоверно реже. Кровохарканье исчезло. Однако на такие симптомы, как ослабленное,

бронхиальное и жёсткое дыхание над зоной поражения лёгочной ткани АРВТ влияния не оказывала.

При сравнении влияния АРВТ на течение ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ было установлено, что у больных, получавших лечение по 1-ому стандартному режиму (группа 3) головная боль усиливалась, аппетит существенно ухудшался, у 12% появлялась тошнота и у 2% рвота, а также увеличилось количество больных с фебрильной лихорадочной реакцией с 7 до 18%. Однако количество пациентов с ВК+ с 76% уменьшилось до 18%.

У больных 4-ой группы с МЛУ и АРВТ также усиливалась головная боль, ухудшался аппетит, но разница до и после АРВТ оказалась статистически недостоверной. Число больных с фебрильной лихорадочной реакцией после АРВТ напротив уменьшалось. Число больных с ВК+ с 72% уменьшилось до 25%, за счет активации иммунитета на фоне АРВТ.

Существенные отличия показателей периферической крови среди больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз, получавших АРВТ (группы 3 и 4) и не получавших её (группа 2), удалось выявить по общему количеству лейкоцитов, процентному содержанию палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. Под влиянием АРВТ у больных 3-й и 4-й групп увеличивалось общее количество лейкоцитов, процентное содержание лимфо- и моноцитов.

То есть происходило восстановление субпопуляции CD4, которое сопровождалось нормализацией количества лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов. Несколько активировался и нейтрофильный фагоцитоз (содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови стало больше).

Под влиянием АРВТ уровень CD4-лимфоцитов возрастал на 34,5% (пациенты 4-й группы) и 37,5% (пациенты 3-й группы).

Установлено существенное снижение вирусной нагрузки под влиянием антиретровирусной терапии у больных туберкулёзом, как получавших лечение по 1-ому стандартному режиму, так и у пациентов с множественной

лекарственной устойчивостью. Вирусная нагрузка между больными 3-й и 4-й группами отличалась незначительно ($P>0,05$).

Таким образом, противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия приводила к увеличению абсолютного и процентного содержания CD4-лимфоцитов, к уменьшению вирусной нагрузки ВИЧ у больных туберкулёзом почти в 170 раз.

Исследование показателей липидного спектра сыворотки крови необходимы для определения влияния антиретровирусной терапии на липидные показатели в сочетании с различными режимами противотуберкулезной терапии.

Содержание общих липидов у больных 2-й группы ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б было выше ($430,4\pm 8,4$ мг%) по сравнению со здоровыми лицами ($353,1\pm 13,1$ мг%). Разница достоверна ($P<0,001$).

В результате изучения состава липидного спектра у больных туберкулёз/ВИЧ 2-й группы наблюдалось существенное увеличение относительного содержания общих фосфолипидов (ФЛ), свободного холестерина (СХ), свободных жирных кислот (СЖК) и достоверное снижение уровня эфиров холестерина (ЭХ), почти в 2 раза более низкий уровень триглицеридов (ТГ) по сравнению со здоровыми лицами.

Очень низкий уровень триглицеридов у больных, не получавших АРВТ, может быть связан с тем, что микобактерии в совокупности с ВИЧ-инфекцией повышают активность триглицеридлипазы (ТГЛ).

Достоверное снижение содержания эфиров холестерина у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, по сравнению со здоровыми лицами можно объяснить дефицитом фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ), который синтезируется в печени и отражает поражение данного органа в процессе сочетанной инфекции.

Больные ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ 3-й группы (получавшие лечение по 1 стандартному режиму и АРВТ) отличались от здоровых лиц более высоким относительным содержанием СЖК и ТГ. Однако содержание

СХ и ЭХ было снижено.

У больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ 4-й группы (МЛУ и АРВТ) наблюдалось отсутствие достоверных различий со здоровыми лицами по содержанию ФЛ. Уровень СХ, СЖК, ТГ оставался повышенным, а эфиров холестерина сниженным. В целом в данной группе имелась чёткая тенденция приближения показателей липидов к норме.

Группа 3 больных туберкулёз/ВИЧ отличалась от пациентов 2-й группы существенно более низким относительным содержанием общих фосфолипидов и более высокими показателями СХ, ЭХ и особенно триглицеридов. Группа 4 (МЛУ и АРВТ) отличалась от 2-й группы (пациенты, не получавшие АРВТ) более низким содержанием ФЛ и более высоким уровнем ЭХ и триглицеридов. В группах больных туберкулёз/ВИЧ получавших АРВТ имелось большое сходство по относительному содержанию общих фосфолипидов, но у пациентов 4-й группы имелся достоверно более высокий уровень СХ, СЖК, ТГ и низкий эфиров холестерина.

При изучении абсолютного содержания фракций общих липидов обнаружено, что у больных туберкулёз/ВИЧ второй группы уровень всех фракций, за исключением ТГ был выше, чем у здоровых лиц. Содержание СЖК и ТГ у больных туберкулёз/ВИЧ третьей группы было выше, чем у здоровых лиц, а сводного и эфиров холестерина ниже. Однако содержание общих фосфолипидов не отличалось от нормы.

Больные ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ четвертой группы характеризовались небольшими отличиями от здоровых лиц по содержанию СХ, СЖК и ТГ. Однако уровень эфиров холестерина был заметно ниже, чем у здоровых лиц.

Под воздействием АРВТ у больных туберкулёз/ВИЧ группы 3 (получавших лечение по 1-ому стандартному типу) наблюдалось снижение уровня общего холестерина (ОХС) практически до нормы, а у пациентов 4-й

группы (МЛУ) содержание общего холестерина было достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($P < 0,05$).

Исследование соотношения ОХС/ФЛ выявило, что у больных 2-ой группы уровень ОХС был в 1,5 раза выше содержания ФЛ (норма в 2,8 раза). Под влиянием АРВТ у пациентов 3-й группы содержание ОХС превышало уровень ФЛ в 3,4 раза, а у больных 4-й группы соотношение ОХС/ФЛ соответствовало норме. Следовательно, назначение АРВТ понижало содержание общего ХС сыворотки крови, уменьшению его количества в клетках.

Анализ количественного содержания фракций общих липидов показал, что у больных 2-й группы содержание ФЛ и СЖК было выше, а ТГ ниже, чем у пациентов 3-й и 4-й групп. Уровень СХ у пациентов 2-й группы был также выше, чем у пациентов 3-й и 4-й групп, но достоверно отличался только от лиц 4-й группы. Под воздействием АРВТ наиболее заметно повышалось содержание ТГ у больных ВИЧ/туберкулёз получавших лечение по 1-ому стандартному режиму. По содержанию эфиров холестерина достоверных различий между группами пациентов обнаружено не было.

Сравнение относительного содержания фракций фосфолипидов сыворотки крови показало, что у больных туберкулёз/ВИЧ относительное содержание суммарных ЛФЛ и ФХ было выше, а ФЭ ниже, чем у здоровых лиц. Показатели сфингомиелина практически не отличались от нормы.

Пониженное относительное содержание суммарных лизофосфолипидов сыворотки у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ может быть следствием ингибирования активности эндогенных фосфолипаз, нарушений процессов рецилирования, что ведёт к накоплению этих липидов на мембранах.

Больные 3-й группы (лечение туберкулёза по первому режиму + АРВТ) по сравнению со здоровыми лицами характеризовались более низким уровнем ЛФЛ и сфингомиелина и более высоким фосфатидилэтаноламина. Содержание фосфатидилхолина было близким к норме.

Увеличение относительного уровня суммарных лизофосфолипидов сыворотки крови у больных туберкулёз/ВИЧ, получавших АРВТ можно объяснить активацией фосфолипазы A_2 , которая катализирует гидролиз эфирной связи глицерофосфолипидов, в результате чего и образуются лизофосфолипиды.

Пациенты в группе 4 (МЛУ + АРВТ) отличались от здоровых лиц более высоким содержанием суммарных ЛФЛ и, особенно, ФЭ. При этом уровень ФХ оставался достоверно ($P < 0,001$) ниже, чем у здоровых лиц. Больные туберкулёзом, получавшие лечение по первому режиму и АРВТ отличались от пациентов группы 2 (не получавших АРВТ) более низким относительным содержанием ЛФЛ, СМ, ФХ и существенно более высоким уровнем ФЭ.

Повышение уровня фосфатидилхолина в сыворотке крови при ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ после АРВТ можно рассматривать в качестве защитной реакции, так как низкие концентрации фосфатидилхолина (лецитина) в сыворотке ассоциировались с высокой чувствительностью к инфекционным болезням. Данная ситуация наблюдалась у пациентов с ко-инфекцией, которые АРВТ не получали.

Пациенты 4-й группы (МЛУ+АРВТ) характеризовались достоверно более низким содержанием ЛФЛ, ФХ и более высоким уровнем ФЭ по сравнению с нормой. Отмечено, что пациенты 3-й группы имели уровень ЛФЛ приближающийся к норме и более низкий, чем у больных 4-й группы с МЛУ, а ФЭ более высокий. Уровни сфингомиелина и фосфатидилхолина не показали достоверных различий у больных туберкулёз/ВИЧ в группах 3 и 4.

Абсолютные значения всех фракций фосфолипидов у больных туберкулёз/ВИЧ (группа 2) были выше, чем у здоровых лиц и в других группах пациентов с туберкулёзом. Отсюда диагностическое значение исследования только абсолютного уровня липидных и фосфолипидных фракций значительно нивелируется, так как не демонстрирует изменения соотношений между ними в динамическом процессе метаболизма липидов в организме.

Больные туберкулёз/ВИЧ, не получавшие АРВТ отличались от здоровых лиц более низкими значениями коэффициента активности фосфолипаз $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]/[\text{ЛФЛ}]$, коэффициента проницаемости биомембран $[\text{СМ}/\text{ФХ}]$, коэффициента деструкции мембран $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$ и высокими значениями коэффициента вязкости биомембран $[\text{СХ}/\text{ФЛ}]$.

У больных 3-й группы цифровые значения коэффициентов $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]/[\text{ЛФЛ}]$, $[\text{СХ}/\text{ФЛ}]$ и $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$ были значительно выше, чем у здоровых лиц.

Больные 4-й группы характеризовались более высокими значениями коэффициентов $[\text{СМ}/\text{ФХ}]$, $[\text{СХ}/\text{ФЛ}]$ и $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$ по сравнению со здоровыми лицами.

Больные 3-й и 4-й групп получавшие АРВТ имели достоверно более высокие значения коэффициентов $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]/[\text{ЛФЛ}]$, $[\text{СХ}/\text{ФЛ}]$ и $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$ и более низкие $[\text{СМ}/\text{ФХ}]$ по сравнению с пациентами первой группы туберкулёз/ВИЧ, которые не получали антиретровирусную терапию.

Цифровые значения коэффициента проницаемости биомембран $[\text{СМ}/\text{ФХ}]$ у больных, получавших АРВТ были достоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы, которые не получали данный вид лечения.

Больные 3-й группы с лечением туберкулёза по 1-ому стандартному режиму на фоне АРВТ отличались от пациентов 4-й группы с МЛУ и АРВТ более высокими показателями коэффициента активности фосфолипаз $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]/[\text{ЛФЛ}]$, коэффициента вязкости биомембран $[\text{СХ}/\text{ФЛ}]$ и коэффициента деструкции мембран $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$.

Таким образом, обнаруженное увеличение активности фосфолипаз (обратно пропорционально увеличению цифровых значений коэффициента $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]/[\text{ЛФЛ}]$) и коэффициента деструкции мембран $[\text{ФХ}+\text{ФЭ}]^2/[\text{СМ}\times\text{ЛФЛ}]$ под влиянием АРВТ указывает на подавление активности фосфолипаз, которая индуцирует патологические изменения в лёгочной ткани при ко-инфекции ВИЧ/туберкулёз. Это, в свою очередь,

может приводить к накоплению на биологических мембранах лизофосфолипидов, расслоению мембранного геля на несколько фаз, изменению температуры перехода и, как результат, к существенной деструкции лёгочной ткани, поражённой микобактериями туберкулёза.

Уменьшение соотношения СМ/ФХ у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ получавших АРВТ по сравнению с не получавшими показывает, что АРВТ вызывает увеличение «текучести», а значит и проницаемости, то есть способствует проникновению туберкулоцидных препаратов в пораженные микобактериями ткани лёгких.

Значительное увеличение значений коэффициента СХ/ФЛ показывает, что в целом характерным для больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ при получении АРВТ является повышение активности ЛХАТ, что приводит к увеличению микровязкости мембран. Причём для группы 4 практически до нормы.

ВЫВОДЫ

1. Под влиянием комплексной противотуберкулёзной и антиретровирусной терапии отмечалось уменьшение бактериовыделения с 76 до 18%, деструктивный процесс в лёгких снизился с 23 до 6% (1 стандартный режим химиотерапии + АРВТ); уменьшение бактериовыделения с 72 до 25%, деструктивный процесс в лёгких снизился с 18 до 3% (4 стандартный режим химиотерапии + АРВТ); прекратилось кровохаркание.
2. Больные, получавшие только противотуберкулёзную терапию, не имели значимых позитивных изменений в клинической картине заболевания. Данный режим лечения не обеспечивал закрытие распадов или прекращение бактериовыделения.
3. Комплексная терапия туберкулёза и ВИЧ-инфекции приводила к синдрому восстановления иммунитета и, как следствие, кратковременному усилению интоксикационного синдрома, а главное положительной динамике в лечении туберкулёза.

4. Комплексная терапия туберкулёза и ВИЧ-инфекции приводила к значительному увеличению процентного содержания лимфоцитов и моноцитов; отмечалось увеличение общего количества лейкоцитов за счет роста субпопуляции CD4, а также уменьшение вирусной нагрузки РНК ВИЧ у больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ в 170 раз.
5. Комплексная терапия туберкулёза и ВИЧ-инфекции приводила к восстановлению соотношения общий холестерин/общие фосфолипиды (коэффициент мембранодеструкции) до величин (группа 3 – 3,4) (группа 4 – 2,6), характерных для здорового человека. Увеличение общего холестерина в сыворотке крови указывает на эффективность комплексной терапии (Патент РФ на изобретение № 2666233) и может выполнять функцию маркера её эффективности.
6. Комплексная терапия у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией вызывает значимые положительные изменения метаболизма фосфолипидов (понижает относительное содержание ЛФЛ до $25,3 \pm 0,9$ отн.% и $30,5 \pm 1,1$ отн.% в группах 3 и 4 соответственно); увеличивает проницаемость мембран и, отсюда, может способствовать проникновению противотуберкулезных препаратов в пораженные микобактериями клетки.
7. Естественное усиление интоксикационного синдрома на фоне реактивации иммунных реакций необходимо воспринимать, как положительный результат комплексной терапии и своевременно проводить дезинтоксикационные мероприятия. Усиление интоксикации при проведении комбинированной терапии не является основанием для отмены/прерывания комплексной терапии туберкулёза и ВИЧ-инфекции.

Практические рекомендации

1. В целях экспресс диагностики прогнозирования эффективности антиретровирусной терапии у больных ко-инфекцией туберкулёз ВИЧ инфекция рекомендуется определять соотношение содержания общего холестерина к триглицеридам и при его цифровых значениях ниже 5,5

диагностируют эффективность антиретровирусной терапии (Патент РФ на изобретение № 2666223).

2. Больным с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией рекомендуется одновременное назначение антиретровирусной и противотуберкулезной терапии с целью восстановления нормального иммунного ответа и повышения эффективности терапии ко-инфекции ТБ/ВИЧ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Макаров, П.В. Клинико-эпидемиологические особенности коинфекции туберкулёз и ВИЧ-инфекция / П.В. Макаров, А.В. Асеев, В.К. Макаров // В кн.: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции фтизиатров с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулёза». – 2017. – С. 22–23.
2. Макаров, П.В. Особенности обмена липидов у больных ТБ/ВИЧ-инфекцией / П.В. Макаров, А.В. Асеев, В.К. Макаров // В кн.: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции фтизиатров с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулёза». – 2017. – С. 23–24.
3. Макаров, П.В. Лейкоцитарная формула и липиды крови в диагностике и лечении воспалительных и инфекционных состояний / В.К. Макаров, П.В. Макаров // Редакционно–издательский центр Тверского государственного медицинского университета, 2017. – 196 с.
4. Макаров, П.В. Клинико-лабораторные особенности ко-инфекции ВИЧ в стадии 4а и туберкулёза лёгких / П.В. Макаров, В.К. Макаров, А.В. Асеев // Врач–аспирант. – 2017. – № 6.2 (85). – С. 283–289.
5. Макаров, П.В. Фосфолипиды сыворотки крови у больных ко-инфекцией ВИЧ и туберкулёз / П.В. Макаров, В.К. Макаров, А.В. Асеев // Врач–аспирант. – 2017. – № 6.3 (85). – С. 378–383.
6. Макаров, П.В. Изменение фосфолипидного состава сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ под влиянием антиретровирусной

- терапии / П.В. Макаров, В.К. Макаров, А.В. Асеев // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. – 2017. – №4. – С. 146–153.
7. Макаров, П.В. Antiretroviral therapy, immunoreactivity and level of virus loading at the patients with co-infection hiv/tuberculosis // Евразийское научное объединение. Теоретические и практические вопросы современной науки // Сборник научных работ 41й Международной научной конференции Евразийского Научного Объединения (г. Москва, июль 2018). — Москва ЕНО, 2018. — С. 49–53.
 8. Макаров, П.В. Results of antiretroviral therapy at the patients with co-infection tuberculosis / HIV-infection // 21 century: fundamental science and technology XVII. Vol. 1. 2018. – p. 16–19. North Charleston, SC, USA 29406.
 9. Макаров, П.В. Клинические характеристики больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз и эффективность комплексной терапии в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя / П.В. Макаров, А.В. Асеев, В.К. Макаров // Туберкулёз и социально–значимые заболевания. – 2018. – №3. – С. 71–72.
 10. Макаров, П.В. Некоторые особенности лабораторного обследования у больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз / П.В. Макаров, А.В. Асеев, В.К. Макаров // Туберкулёз и социально–значимые заболевания. – 2018. – №3. – С.72.
 11. Макаров, П.В. Ко-инфекция туберкулёза и ВИЧ: обзор литературы // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 37–41.
 12. Макаров, П.В. Влияние антиретровирусной терапии на состояние иммунореактивности и уровень вирусной нагрузки у больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз // В кн.: Актуальные проблемы туберкулёза. – 2018. – С. 54–59.
 13. Макаров, П.В. Влияние антиретровирусной терапии на спектр сывороточных фосфолипидов у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ // В кн.: Современные инновационные технологии в эпидемиологии,

- диагностике и лечении туберкулёза взрослых и детей. – 2018. – С. 114–115.
- 14.Макаров, П.В. Состояние биологических мембран при различных режимах лечения туберкулёза лёгких у больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. – 2018. – №1. – С. 153–160.
- 15.Макаров, П.В. Оценка токсического действия различных режимов лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией // Токсикологический вестник. – 2018. – №5 (152). – С. 16–21.
- 16.Макаров, П.В. Lipids in estimation of tuberculosis treatment various modes toxic action at the patients with hiv-infection / Макаров П.В., Макаров В.К. // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. – 2018. – №4. – С. 196–200.
- 17.Макаров В.К., Макаров П.В. Антиретровирусная терапия и эффективность лечения коинфекции ВИЧ/туберкулёз. – Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – №2 (29). – С. 54–58.
- 18.Макаров, П.В. Влияние антиретровирусной терапии на состояние биологических мембран у больных ко-инфекцией туберкулёз и ВИЧ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – №4 (17). – С. 43–47.
- 19.Макаров, П.В. Влияние месячного курса антиретровирусной терапии на фосфолипидный состав сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ // Врач. – 2019. – №2 (30). – С. 52–53.
- 20.Пат. 2666223 Российская Федерация, G01N 33/48 Способ прогнозирования эффективности антиретровирусной терапии при ко-инфекции туберкулёз и ВИЧ-инфекция / П.В. Макаров, В.К. Макаров, А.В. Асеев № 2017133838; заявл. 29.09.2017; опубл. 06.09.2018; Бюл. №25.

Список сокращений

- [СМ]/[ФХ] – соотношение сфингомиелина к фосфатидилхолину
- [СХ/ФЛ] – соотношение уровня свободного холестерина и общих фосфолипидов
- [ФХ+ФЭ]/[ЛФЛ] – соотношение суммарных фосфатидов к лизофосфатидам
- CD – кластер дифференцировки лимфоцитов
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АРВТ – антиретровирусная терапия
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВК – бактерия Коха
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ЛФЛ – общие лизофосфолипиды
- ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
- МБТ – микобактерии туберкулеза
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
- ОСХ – общий холестерин
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СМ – сфингомиелин
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СХ – свободный холестерин
- ТБ – туберкулёз
- ТБ/ВИЧ – коинфекция туберкулеза и вируса иммунодефицита человека
- ТГ – триглицериды
- ФЛ – общие фосфолипиды
- ФЛ/ХС – отношение содержания общих фосфолипидов к свободному холестерину
- ФХ – фосфатидилхолин
- ФЭ – фосфатидилэтаноламин
- ЭХ – эфиры холестерина