

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Р. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Комиссарова^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Л. Герасимов^{1,3}

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина, Солнечногорск

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Проведенный анализ показал, что выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией нарастает параллельно тяжести иммунного дефицита. Наиболее информативными маркерами выраженности системного воспалительного ответа явились содержание С-реактивного белка и α_1 -антитрипсина.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез, ВИЧ-инфекция, белки острой фазы, системный воспалительный ответ.

Значительный вклад в ухудшение эпидемической обстановки по туберкулезу вносят сопутствующие заболевания, которые являются факторами риска его развития. Один из таких факторов – ВИЧ-инфекция, которая способствует росту заболеваемости и распространенности туберкулеза. По данным О.Б. Нечаевой [4], заболеваемость туберкулезом лиц, инфицированных ВИЧ, выше в 43,5 раза, чем среди остального населения.

В последние годы как во всем мире, так и в Российской Федерации неуклонно возрастает число пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. в мире зарегистрирован 1,1 млн новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-положительных людей, а в 2015 г. – 1,2 млн. Умерли от туберкулеза, сочетавшегося с ВИЧ-инфекцией, в 2012 г. 320 тыс. человек, а в 2015 г. – 400 тыс. [13].

В РФ, начиная с 2005 г., регистрируют неуклонный рост числа больных ВИЧ-инфекцией. Так, с 2005 по 2015 г. число больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией возросло в 8,4 раза (с 1,8 до 15,2%) [8]. По данным О.Б. Нечаевой [4], в РФ каждый 6-й впервые выявленный и вставший на учет пациент с туберкулезом в 2015 г. был также инфицирован ВИЧ. В 2015 г. в РФ среди умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез был у 53,3%; у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции этот показатель увеличивался до 80,7% [4].

В течении и исходе туберкулезного процесса, помимо бактериального фактора, важная роль принадлежит реактивности организма больного – способности отвечать на воздействие повреждающего агента комплексом защитных и компенсаторных реакций. Одной из таких реакций является системный воспалительный ответ (СВО). Ключевые его

компоненты – синтез и высвобождение в кровь комплекса белков – реактантов острой фазы (РОФ), обладающих многообразными защитными функциями [2, 11]. Большинство этих белков синтезируются в печени под влиянием цитокинов – интерлейкинов-6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли-α (ФНОα) [9, 12].

Ранее нами было установлено, что туберкулез легких у ВИЧ-отрицательных больных сопровождается развитием СВО, который проявляется значительным ростом концентрации в крови содержания острофазных белков [3].

Изучение принципиальных особенностей СВО у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с иммуносупрессией различной степени выраженности представляет большой интерес, поскольку понимание закономерностей течения воспалительных процессов позволяет выбрать аргументированную тактику лечения. Комплексное изучение проявлений СВО у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во взаимосвязи с выраженностью иммунодефицита до сих пор не проводилось.

Целью исследования было изучение выраженности СВО у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, с учетом показателей РОФ.

Обследованы 238 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 24 до 57 лет. Мужчин было 189 (79,4%), женщин – 49 (20,6%). Туберкулез был выявлен впервые у 32 (13,4%), остальные 206 (86,6%) больных лечились ранее. Инфильтративный туберкулез легких отмечен у 48 (20,2%), диссеминированный – у 134 (56,3%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 23 (9,7%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 18 (7,5%) и генерализованный туберкулез – у 15 (6,3%) пациентов. Бактериовыделение с помощью методов люминесцентной микроскопии и посева выявлено у 67 (28,2%), распад легочной ткани – у 38 (16,0%) пациентов. Количество СД4-лимфоцитов у обследованных колебалось от 0 до $1,216 \cdot 10^9/\text{л}$ при этом у 99 (41,6%) больных оно было $>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, у 16 (6,7%) – в пределах $0,35\text{--}0,50 \cdot 10^9/\text{л}$, у 35 (14,7%) – $0,20\text{--}0,35 \cdot 10^9/\text{л}$, у 59 (24,8%) – $0,20\text{--}0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ и у 29 (12,2%) – $<0,05 \cdot 10^9/\text{л}$.

Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина (ГГ) и фибриногена (Ф). Уровень всех белков острой фазы определяли иммунотурбидиметрическим методом. Изучали также количество лейкоцитов и СОЭ в крови. Контрольную группу для определения колебания нормальных величин α_1 -АТ и ГГ составили 49 здоровых добровольцев. Все исследования проводили в сыворотке/плазме крови при поступлении больных в клинику с учетом требований биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь изучаемых показателей оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена, величину которого считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Данные о частоте различных отклонений показателей РОФ и общего анализа крови у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией представлена в табл. 1.

СРБ считается сигнальным белком СВО, позволяющим получить представление о начале формирования воспалительного процесса и обеспечения последнего [6]. Суть действия СРБ при этом сводится к опсонизирующему эффекту за счет комплексирования его с эндогенными и экзогенными патогенами [5]. Как видно из приведенных данных, уровень СРБ был повышен у 190 (79,8%) больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

При этом у 17 (7,1%) пациентов уровень СРБ находился в субклиническом интервале (от 4 до 10 мг/л). По данным В.Н. Титова (2004), такое повышение СРБ отражает гуморальную фазу асептического воспаления, предшествующую фагоцитозу эндогенных патогенов (денатурированных белков, разрушающихся клеток) [4]. У большинства пациентов (173 – 72,7%) уровень СРБ превышал 10 мг/л. Такой уровень СРБ обеспечивает связывание экзогенных патогенов (бактериальных токсинов, микробных тел и т.д.) [5–7].

Уровень α_1 -АТ был повышен у 219 (92,0%) пациентов. α_1 -АТ является универсальным ингибитором всех сериновых протеиназ и прежде всего нейтрофильной эластазы, которая высвобождается активированными нейтрофилами и обладает высоким разрушительным потенциалом по отношению к белковым структурам в окружающей среде [1, 10]. Увеличенное поступление в циркуляцию α_1 -АТ свидетельствовало о наличии выраженной протеолитической агрессии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и было исключительно защитной реакцией.

Содержание ГГ, который является полифункциональным белком, обладающим высоким сродством к ионам железа, было повышено у 160 (67,2%) пациентов (см. табл. 1). ГГ, отнимая железо у размножающихся в организме микробактерий, оказывает бактериостатический эффект. Он также участвует в процессе эндогенной антиоксидантной защиты, выводя железо из процессов свободнорадикального окисления [2]. Нарастание уровня ГГ свидетельствовало о тяжести исходного патологического процесса. Вместе с тем у 3 (1,3%) больных уровень ГГ оказался пониженным, что, по-видимому, служило проявлением метаболической декомпенсации в результате его повышенного синтеза в течение длительного времени.

Повышение содержания Ф не было характерным для больных ВИЧ-инфекцией и наблюдалось лишь у 60 (25,2%) пациентов. Известно, что эволюционно повышение содер-

Таблица 1
Частота различных отклонений показателей РОФ и клинического анализа крови у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией; %

Показатель	Норма	Снижение	Повышение
СРБ	20,2	–	79,8
α_1 -АТ	8,0	–	92,0
ГГ	31,5	1,3	67,2
Ф	73,1	1,7	25,2
Лейкоцитоз	64,3	16,0	19,7
СОЭ	54,6	–	45,4

жания Φ в крови является защитной реакцией, направленной на отграничение очага [1]. Видимо, отсутствие повышения уровня Φ у большинства больных является одним из механизмов нарушения формирования отграничения очагов туберкулезного воспаления у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У 4 (1,7%) больных наблюдалось снижение уровня Φ , что было связано с нарушением белково-синтетической функции печени.

Мы также проанализировали частоту выявления общепринятых индикаторов воспаления – лейкоцитоза и ускорения СОЭ у обследованных. Лейкоцитоз наблюдался у 47 (19,7%), ускорение СОЭ >30 мм/ч – у 109 (45,7%) пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показатели лейкоцитоза и СОЭ как маркеры воспалительной реакции по чувствительности уступают СРБ и α_1 -АТ (см. табл. 1).

В табл. 2 приведены средние значения и амплитуда колебаний исследованных показателей, позволяющие судить о выраженности их реакции на возникновение и развитие специфического воспаления. Анализ количественных показателей РОФ продемонстрировал, что средние значения СРБ, α_1 -АТ и ГГ достоверно превышали норму. При этом наиболее реактивным оказался СРБ (средний его показатель у больных в 17 раз превышал верхнюю границу нормы). Максимальное значение СРБ было в 6 раз выше среднего показателя и составило 327 мг/л. На 2-м месте оказался α_1 -АТ – его средний показатель превысил верхнюю границу нормы в 1,7 раза. Максимальное значение α_1 -АТ оказалось в 2,6 раза выше среднего и составило 8,09 г/л. Близкими к этим оказались изменения ГГ: сред-

нее его значение превысило верхнюю границу нормы в 1,5 раза, а максимальное было в 3,5 раза выше среднего показателя и составило 6,96 г/л.

Средние значения Φ достоверно не отличались от нормы; амплитуда колебаний Φ составила 1,7–5,0 г/л.

Анализ результатов исследования РОФ у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при разной степени выраженности иммунного дефицита показал, что во всех группах больных уровень СРБ, α_1 -АТ и ГГ был достоверно выше нормы (табл. 3), а уровень Φ – только у больных с содержанием СД4-клеток <0,05 • 10⁹/л.

Сравнительный анализ показал, что выраженность СВО нарастала параллельно снижению количества СД4-клеток и достигала максимума при показателе <0,05 • 10⁹/л. Об этом свидетельствовало постепенное повышение уровня СРБ, α_1 -АТ и ГГ и Φ у обследованных во взаимосвязи со снижением количества СД4-клеток (см. табл. 3).

Нами была выделена еще одна группа – 18 пациентов с количеством СД4-клеток <0,025 • 10⁹/л. Установлено, что уровень СРБ у этих больных был самым высоким – в среднем 93,3±12,1 (норма < 3 мг/л; p<0,01). Вместе с тем уровень α_1 -АТ, ГГ и Φ начал понижаться, что, вероятно, свидетельствовало об истощении синтеза вследствие их повышенной выработки на более ранних стадиях заболевания. Уровень α_1 -АТ у этой категории больных составил 2,62±0,08 г/л, ГГ – 1,60±0,13 г/л, Φ – 3,30±0,13 г/л.

Таким образом, у больных туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией, отмечен СВО, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания РОФ (СРБ, α_1 -АТ и ГГ). Вместе с тем повышение содержания Φ для этих пациентов не было характерным. Полученные данные позволяют заключить, что повышение уровня СРБ, α_1 -АТ и ГГ при развитии туберкулезного процесса у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией относится к защитным реакциям организма.

Наиболее информативными маркерами выраженности СВО у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией явились СРБ и α_1 -АТ.

Сравнительный анализ показал, что выраженность СВО нарастает с увеличением выраженности иммунного дефицита. Вероятно, синтез ФНО α и ИЛ6, которые являются пусковыми факторами синтеза РОФ, осуществляются не только СД4, но и другими иммунокомпетентными клетками.

Таблица 2

Средние значения и амплитуда показателей РОФ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (M±m)

Показатель	Норма	Больные туберкулезом с ВИЧ
СРБ, мг/л	≤3 (0–3)	52,2±3,8* (0–327)
α_1 -АТ, г/л	1,55±0,02 (1,3–1,8)	3,07±0,07* (1,35–8,09)
ГГ, г/л	0,77±0,05 (0,30–1,29)	1,95±0,07* (0,14–6,96)
Φ , г/л	3,15±0,13 (2,50–3,75)	3,20±0,04 (1,7–5,0)

Примечание. * – различия с нормой достоверны (здесь и в табл. 3). В скобках – пределы колебаний.

Таблица 3

Показатели СВО у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при разном содержании CD4-клеток (M±m)

Группа по уровню CD4-клеток, (•10 ⁹ /л)	n	СРБ, мг/л	α_1 -АТ, г/л	ГГ, г/л	Φ , г/л
Здоровые	–	≤3	1,55±0,02	0,77±0,05	3,15±0,13
>0,5	99	51,0±5,7*	2,62±0,08*	1,60±0,13*	2,75±0,22
0,35–0,50	16	40,3±8,8*	2,68±0,12*	1,75±0,16*	3,03±0,20
0,20–0,35	35	54,0±9,6*	2,93±0,19*	1,97±0,22*	3,17±0,10
0,20–0,05	59	58,8±8,1*	3,26±0,13* p _{2,3-5} <0,01	2,09±0,12* p _{2,3-6} <0,01–0,02	3,22±0,08 p ₂₋₅ <0,05
<0,05	29	82,4±10,7* p _{2,3-6} <0,01	3,61±0,18* p _{2,3,4-6} <0,01	2,32±0,16* p _{2,3-6} <0,01–0,02	3,85±0,11* p _{2,3,4,5-6} <0,01

Примечание. * – различия с нормой достоверны.

Литература

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // Туберкулез и болезни легких. – 2017; 3: 32–40.
2. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н. и др. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа / М.: У Никитских ворот, 2013; 168 с.
3. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н. и др. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и морфологических реакций в легочной ткани у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2011; 10: 44–9.

4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017; 3: 13–9.

5. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах // Клин. лаб. диагностика. – 2004; 6: 3–10.

6. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления // Клин. лаб. диагностика. – 2004; 5: 3–10.

7. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы // Клин. лаб. диагностика. – 2008; 2: 3–14.

8. Шилова М.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения // Медицинский алфавит. – 2017; 18: 5–12.

9. Kushner I. Regulation of the acute phase response by cytokines // Prospect. Biol. Med. – 1993; 36: 611–22.

10. Kushner I. The acute phase response: general aspects // Baillieres Clin. Rheumatol. – 1994; 8: 513–30.

11. Pannen B., Robotham I. The acute-phase response // New Horiz. – 1995; 2: 183–97.

12. Sufferidini A., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insight into the biology of acute phase response // J. Clin. Immunol. – 1999; 19: 203–14.

13. WHO/HTM/TB/2016.13 Global Tuberculosis report 2016. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en

A SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION

Professor **R. Abdullaev**¹, MD; Professor **O. Komissarova**^{1,2}, MD; **L. Gerasimov**^{1,3}

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³A.E. Rabukhin Tuberculosis Hospital, Solnechnogorsk, Moscow Region

This analysis has shown that the magnitude of a systemic inflammatory response in patients with tuberculosis and HIV infection increases in parallel with the severity of immune deficiency. The levels of C-reactive protein and α_1 -antitrypsin were the most informative markers for the magnitude of a systemic inflammatory response.

Key words: phthysiology, HIV infection, acute-phase proteins, systemic inflammatory response.