

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
Кафедра анатомии и физиологии человека и животных

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Заведующий кафедрой
к.б.н., профессор

_____ А.В., Елифанов

_____ 2021 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
магистерская диссертация

ОЦЕНКА УРОВНЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ КАНАМИЦИНА НА ФОНЕ
АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ, У ЛЮДЕЙ БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЁЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

06.04.01 Биология

Магистерская программа «Биотехнология»

Выполнила работу
Студентка 2 курса
очной формы обучения

Новокшонова
Светлана
Александровна

Научный руководитель
к.б.н., доцент

Дубровский
Виталий
Николаевич

Рецензент
к.б.н., доцент кафедры экологии
и генетики ФГАОУ ВО «Тюменский
государственный университет»

Трофимов
Олег
Владимирович

Тюмень, 2021 год

АННОТАЦИЯ

с.89, рис.7, табл.5, библи.91

В работе исследовано влияние аминогликозидов (канамицина) и тенофовира на функциональное состояние почек людей больных туберкулезом, вызванным устойчивыми штаммами микобактерий, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Также проведена оценка общего уровня токсичности рассматриваемых препаратов, включающая определение уровня маркеров поражения печени. Объектом для исследования послужили пациенты ГБУЗ ТО Областной клинический фтизиопульмонологический центр, у которых определяли концентрацию креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по методу Реберга-Тареева, а также активность аминотрансфераз и уровень общего билирубина.

Показано, что как одиночное, так и совместное применение данных препаратов приводило к достоверному повышению уровня клинических биохимических маркеров в сыворотке крови всех опытных групп и снижению скорости клубочковой фильтрации относительно исходного значения в группе людей, получающих лечение по схеме, подразумевающей одновременный приём аминогликозидов и тенофовира.

Ключевые слова: туберкулёз, вирус иммунодефицита человека, аминогликозиды, антиретровирусная терапия, нефротоксичность, гепатотоксичность.

ANNOTATION

p.89, fig. 7, table 5, bibl. 91

The work investigated the effect of aminoglycosides (kanamycin) and tenofovir on the functional state of the kidneys in people with tuberculosis caused by resistant strains of mycobacteria combined with HIV infection. An assessment of the general level of toxicity of the considered drugs was also carried out, including the determination of the level of markers of liver damage. The objects for the study were the patients of the Regional Clinical Phthisiopulmonology Center, whose serum creatinine concentration was determined with the calculation of the glomerular filtration rate by the Reberg-Tareev method, as well as the activity of aminotransferases and the level of total bilirubin.

It was shown that both single and combined use of these drugs led to a significant increase in the level of clinical biochemical markers in the blood serum of all experimental groups and a decrease in the glomerular filtration rate relative to the initial value in the group of people receiving treatment according to a scheme that implies the simultaneous intake of aminoglycosides and tenofovir.

Key words: tuberculosis, human immunodeficiency virus, aminoglycosides, antiretroviral therapy, nephrotoxicity, hepatotoxicity.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 История фтизиатрии	10
1.2 Характеристика возбудителя туберкулёзной инфекции	14
1.2.1 Систематика микобактерий	14
1.2.2 Морфология и тинкториальные свойства микобактерий.....	14
1.2.3 Культуральные свойства микобактерий	17
1.2.4 Резистентность микобактерий	18
1.2.5 Эпидемиология туберкулезной инфекции	18
1.2.6 Факторы патогенности возбудителя туберкулеза.....	19
1.2.7 Патогенез туберкулеза	20
1.2.8 Клиническая картина туберкулезной инфекции.....	24
1.2.9 Иммуитет при туберкулезной инфекции	24
1.2.10 Диагностика туберкулезной инфекции	25
1.3 Лечение туберкулеза	25
1.3.1 Проблема множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза	29
1.3.2 Характеристика аминогликозидов	29
1.4 Проблема ВИЧ-инфекции.....	33
1.4.1 Характеристика вируса иммунодефицита человека	33
1.4.2 Патогенез ВИЧ-инфекции.....	34
1.4.3 Эпидемиология ВИЧ-инфекции	35
1.4.4 Клиническая картина ВИЧ-инфекции.....	36
1.4.5 Диагностика ВИЧ-инфекции	40
1.5 Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции	40
1.5.1 Характеристика тенофовира	42
1.6 Проблема сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез	43

1.6.1 Проблемы терапии сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез.	
Гепатотоксичность лекарственных препаратов	44
1.6.1.1 Гепатотоксичность аминокликозидов	46
1.6.1.2 Гепатотоксичность тенофовира	47
1.6.2 Проблемы терапии сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез.	
Нефротоксичность лекарственных препаратов	49
1.6.2.1 Нефротоксичность аминокликозидов	51
1.6.2.2 Нефротоксичность тенофовира	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	Ошибка!
Закладка не определена.	
2.1 Материалы исследования.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.2 Методы исследования	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.1 Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).....	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.2 Количественное определение общего билирубина сыворотки крови	Ошибка! Закладка не определена.
2.2.3 Количественное определение сывороточного креатинина	Ошибка!
Закладка не определена.	
2.2.4 Определение клиренса эндогенного креатинина...	Ошибка! Закладка не определена.
о определена.	
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	Ошибка! Закладка не определена.
ВЫВОДЫ.....	56
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	57

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза;
- АРТ – антиретровирусная терапия;
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза;
- АТФ – аденозинтрифосфат;
- АФСК – активные формы свободного кислорода;
- БЦЖ – *Bacillus Calmette-Gurin* (Бацилла Кальмета – Герена);
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИПТ – изолированная проксимальная тубулопатии;
- МЛУ – множественная лекарственная устойчивость;
- НАД – никотинамидадениндинуклеотид;
- ОПП – острое почечное повреждение;
- ПАСК – пара-аминосалициловая кислота;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- РНК – рибонуклеиновая кислота;
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
- ТБ – туберкулёз;
- ФАД – флавинадениндинуклеотид;
- ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость;

ВВЕДЕНИЕ

Среди социально-значимых заболеваний, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) остается одной из самых острых, не смотря на то, что пути передачи и механизмы патогенеза изучены достаточно хорошо. С увеличением количества инфицированных людей возрастает актуальность разработки новых способов борьбы и профилактики заражения данным патогеном. Современные схемы антиретровирусной терапии (АРТ) позволяют продлевать жизнь таких больных, сохраняя её качество на достаточно высоком уровне. Однако, препараты, применяемые в рамках АРТ могут оказывать токсический эффект не только на процессы жизнедеятельности вируса, но и на клетки органов человека, активно задействованные в метаболизме и элиминации ксенобиотиков. Ситуация осложняется тем, что данные препараты подразумевают пожизненное применение, а значит оценка степени их токсического воздействия на организм пациента является основополагающим критерием при включении лекарственного средства в схему терапии и при её корректировке [27, 83, 85].

Кроме того, одной из основных и наиболее распространенных оппортунистических инфекций, ставящей под угрозу жизнь ВИЧ-инфицированных людей, является туберкулез. Схемы антибиотикотерапии данного заболевания отличаются сложностью сочетания широкого спектра препаратов и выраженной токсичностью для организма человека. Стоит отметить, что по результатам ряда исследований показано, что микобактерия туберкулеза увеличивает уровни репликации ВИЧ, а сам вирус иммунодефицита способствует развитию туберкулезного процесса, в том числе с приобретением *Mycobacterium tuberculosis* устойчивых форм к действию антибактериальных агентов. Данный факт отягощает течение и терапию инфекций, токсичность которой в свою очередь возрастает, что обусловлено включением в схемы препаратов с высокой токсичностью для

человека (препараты второго ряда), но к которым у палочки Коха сохранилась чувствительность. Применение в клинической практике антибиотиков, принадлежащих ко второму ряду, подразумевает особые условия ведения таких больных, с расширенным диапазоном маркеров, используемых для мониторинга функционального состояния органов пациентов [5, 34, 82, 83, 84].

Так как основными органами, принимающими непосредственное участие в метаболизме и элиминации лекарственных средств, являются печень и почки, для контроля хода лечения коинфекции, чаще всего используют такие биохимические показатели как активность аланин- и аспартатаминотрансфераз с оценкой уровня общего билирубина (печеночные пробы), а также концентрацию креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации. При этом регулярное динамическое исследование маркеров функционального состояния почек, для людей с сочетанной патологией, туберкулезная инфекция при которой вызвана резистентными штаммами бактерий, обладает особой актуальностью. Это связано с доказанной высокой нефротоксичностью как препаратов второго ряда, так и противовирусных средств АРТ-терапии [2, 16, 50, 58].

Наиболее распространенными антибиотиками, использующимися в качестве резервных, являются аминогликозиды, для которых характерен значительный повреждающий эффект на почки, а также необратимая ототоксичность. Тенофовир же в свою очередь, как препарат первого ряда АРТ, также обладает высоким риском развития нефропатологий [12, 13, 30, 72].

В связи с вышеперечисленным, была поставлена следующая цель исследования: изучить влияние аминогликозидов на функциональное состояние почек людей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, на фоне приема тенофовира.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. определить активность аланин- и аспаратаминотрансфераз в сыворотке крови и их динамику в ходе терапии у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как отдельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира;

2. провести определение концентрации общего билирубина сыворотки крови и ее динамику у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как отдельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира;

3. измерить концентрацию креатинина сыворотки крови и проследить ее динамику у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как отдельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира;

4. оценить скорость клубочковой фильтрации эндогенного креатинина сыворотки и динамику данного показателя у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как отдельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История фтизиатрии

Предположительно туберкулез, вызываемый микобактерией туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), как заболевание появился около 70000 лет назад и преследовал человечество на протяжении веков, эволюционируя параллельно популяции *Homo sapiens*. Первые упоминания заболевания, клиническая картина которого схожа с туберкулезным процессом, можно найти еще в писаниях древней Индии и Китая, а также в Библии. В те времена человечеству не была известна природа туберкулеза и причины, по которым возникает данное заболевание. Так, например, в Древней Греции туберкулез не считался заразным, хотя уже Аристотель признавал заразную природу золотухи свиней и быков. Уже впоследствии в своем труде «Канон медицины» Авиценна высказал похожее подозрение, что туберкулез все-таки является заразным заболеванием, а изоляция таких больных поможет сократить риск его передачи и распространения, однако концепция «санатория» как места изоляции и заботы появится только в 1699 году, основанная Советом здравоохранения Республики Лукка [11,21,23].

Пик заболеваемости туберкулезом пришелся на 18-19 век. Связано это было с произошедшей промышленной революцией – увеличением плотности населения и достаточно неблагоприятными условиями жизни, в том числе вспышке ВИЧ-инфекции. Но уже в 20 веке заболеваемость в развитых странах начала быстро снижаться, благодаря улучшению жилищных условий, питания и здоровья населения в целом. Данный период предшествовал эре антибиотиков, которые в свою очередь также помогли в борьбе с этим инфекционным агентом. Следует отметить, что непосредственно сам инфекционный агент со времен первых упоминаний клинических проявлений, до начала 1882 года так и не был известен, и все суждения о причинах возникновения и передачи заболевания носили лишь предположительный характер [21, 22].

На момент открытия туберкулезной палочки (1882 год) каждый седьмой житель планеты умирал от данного заболевания, что составило бы около 1 млрд. смертей в год к 2013 году. Первым решающим изобретением на пути в борьбе с данным заболеванием стало окрашивание микобактерий, разработанное Робертом Кохом. Как заявил он сам, целью разработки метода окрашивания была демонстрация присутствия «чужеродных паразитарных структур...указывающих на возбудителя», отметив при этом, что другие методы окраски препаратов, которые применялись в то время, для демонстрации патогенных микроорганизмов, в случае с микобактерией оказались безуспешными. Так, например, окрашивание метиленовым синим, разработанное Карлом Вейгертом еще в 1875 году, с трудом выявляло туберкулезные палочки. Необходимо было выдерживать препараты не менее 24 часов с синим Вейгерта с последующей обработкой КОН, прежде чем перейти к контрастному окрашиванию везувином. В своих экспериментах использования данного метода Р.Кох заметил, что нагревание препаратов до 40°С сокращает время их выдержки с метиленовым синим с 24 часов до 1 часа, при этом структуры тканей животных и любые другие бактерии окрашивались в коричневый цвет, тогда как туберкулезные бактерии приобретали синий цвет. Такой контраст делал данный микроорганизм легко обнаруживаемым под микроскопом, а значит, позволял эффективно идентифицировать возбудителя. Позднее Пауль Эрлих и Р.Кох произвели дополнительную модификацию протокола окрашивания, который уже в свою очередь был доработан Цилем и Нильсеном в 1885 году [17].

Используя данный метод окрашивания, Р.Коху удалось описать данные бактерии, он сообщил, что туберкулезные бактерии представляют собой палочковидные микроорганизмы, которые выглядят как бациллы и имеют схожесть с бациллами проказы. Также им было отмечено, что микобактерии располагаются внутри очагов поражения как внутриклеточно, так и внеклеточно. Однако даже тогда, после обнаружения инфекционного агента, четких доказательств того, что именно этот микроорганизм является

этиологическим возбудителем туберкулеза, не было. В связи с чем, следующим шагом в проверке микробной гипотезы туберкулеза стало предварительное выделение бацилл в чистой культуре. Здесь нововведением Р.Коха стала разработка твердых питательных сред вместо используемых ранее культуральных бульонов. Фактически, Р.Кох на тот момент уже публиковал описания таких сред до выделения *M. tuberculosis*, он использовал отвержденную овечью или коровью сыворотку, стерилизовав их короткими циклами нагревания при 58°C, описанными еще Тиндалем, отверждение же среды достигалось при помощи финального продолжительного нагревания при 65°C. Затем полученную среду наливали в наклонные пробирки, добиваясь тем самым увеличения площади поверхности доступной для посева. Храниться такие пробирки могли в течение нескольких недель без заражения, хотя среда была достаточно богатой для роста микобактерий туберкулеза. Инкубировали пробирки после посева при температуре 37-38°C, а растущие колонии можно было обнаружить невооруженным глазом. Первые эксперименты с данными средами проводились путем инокуляции инфицированных тканей легких морских свинок, колонии в данном случае наблюдали уже через 10-14 дней, при этом при использовании увеличения от 30 до 40 крат, колонии можно было увидеть уже к концу первой недели культивации [17].

Таким образом, данные разработки Роберта Коха (Нобелевская премия по медицине 1905 год) позволили сделать большой шаг к пониманию природы данного заболевания. А именно продемонстрировать, что *Mycobacterium tuberculosis* является инфекционным агентом вызывающим заболевание, а также то, что она может передаваться не только от человека к человеку, но и от животного человеку и наоборот. Эти открытия стали началом на пути борьбы человечества с туберкулезом [17, 22].

Использование метода культивации бактерий позволило Роберту Коху и Кальметту выделить специфический белок туберкулин, который в то время стали использовать сначала в качестве терапии заболевания, которая не

принесла никаких результатов, а также для диагностики инфекции – туберкулиновая кожная проба. Описание реакции данной кожной пробы Шарлем Манту дало ключи к пониманию большей части иммунологии и физиопатологии туберкулеза. Позднее же Леон Шарль Альберт Кальметтом совместно с Камиллой Герен в период с 1908 по 1921 годы был субкультивирован особый штамм бактерий под названием *Mycobacterium bovis*. Ученые показали, что выделенная бактерия потеряла свою вирулентность в модели с морской свинкой, так началась эра вакцинации БЦЖ. Результатом иммунизации БЦЖ стало значительное снижение количества случаев менингита у младенцев и заболеваемости миллиарными формами туберкулеза у взрослых [11, 17, 22].

Завершающим событием периода великих открытий, касающихся туберкулеза, стало открытие стрептомицина в 1943 году Альбертом Шацем. На настоящий момент времени количество доступных антибиотиков значительно увеличилось, но этот факт не отменяет того, что первые антибиотики, открытые ещё в 1950-60-х годах, по-прежнему остаются препаратами первого ряда для терапии туберкулеза [11, 23].

Сегодня появление штаммов с лекарственной устойчивостью значительно затрудняет лечение данного заболевания, делая его сложным в результате применения различных комбинаций антибактериальных препаратов, а кроме того достаточно длительным. Новым оружием в борьбе с туберкулезом в руках человечества в этом случае являются молекулярно-генетические методы диагностики, а в последующем может и терапии. Секвенирование генома *Mycobacterium tuberculosis* позволит дать ряд ответов на вопросы об эволюции данного патогена и механизмов столь высокого инфекционного потенциала, а также позволит разработать современные эффективные методы ранней диагностики заболевания, в том числе латентных форм [5, 9, 10, 11].

1.2 Характеристика возбудителя туберкулёзной инфекции

1.2.1 Систематика микобактерий

Царство *Bacteria*

Отдел *Firmicutes*

Тип *Actinobacteria*

Класс *Actinobacteria*

Порядок *Actinomycetales*

Семейство *Mycobacteriaceae*

Род *Mycobacterium*

Данный род объединяет более 120 видов, большая часть которых является сапрофитными микроорганизмами, широко представленными во внешней среде [49].

Существует несколько классификаций микобактерий. Так, например, по патогенности выделяют три группы:

- патогенные,
- Потенциально патогенные,
- сапрофитные, или непатогенные.

По скорости роста микобактерий на питательных средах выделяют:

- быстрорастущие – образующие колонии менее чем за 7 дней,
- медленнорастущие – образуют колонии через 7 дней и более,
- не растущие на питательных средах.

Выделяют несколько видов микобактерий, которые могут вызывать развитие туберкулеза у человека: *M. tuberculosis* в 92% случаев, *M. bovis* на который приходится 5% и *M. africanum* вызывает заболевание в 3% случаев [7, 9, 35].

1.2.2 Морфология и тинкториальные свойства микобактерий

Микобактерии туберкулеза представляют собой прямые или слегка изогнутые палочки, длиной около от 1 до 10 мкм и диаметром от 0,2 до 0,6 мкм. Располагаться могут как единично, так и, образуя нитевидные структуры, похожие на мицелий грибов, в связи с чем они были названы

микобактериями (*mykes* - гриб и *bacterium* – бактерия). Неподвижны, имеют микрокапсулу и не образуют спор. Микрокапсула данных бактерий состоит из гликопептидов, представляя собой сложный эфир трегаллозы и миколовой кислоты [26, 76].

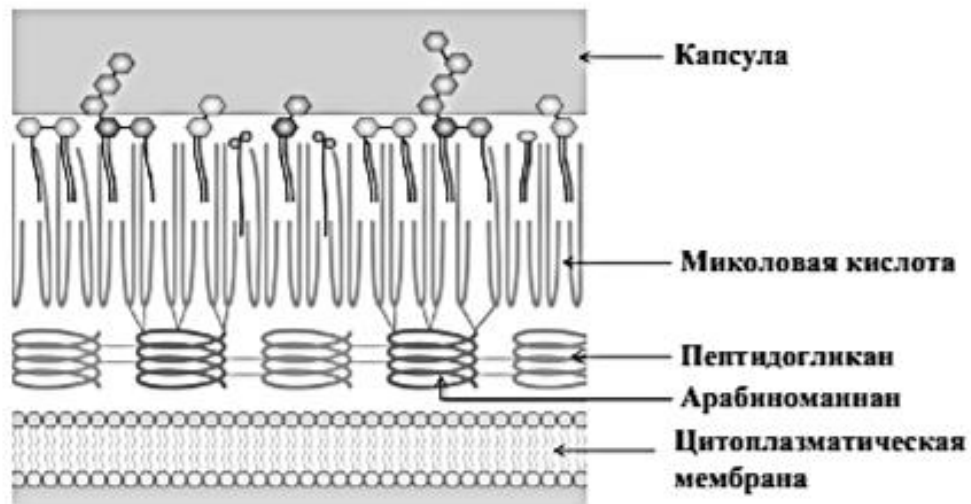


Рис. 1. Схематичное расположение капсулы и компонентов клеточной стенки микобактерий [49]

Клеточная стенка микобактерий содержит в своем составе специфические соединения: миколовые кислоты, пептидогликан, полисахариды, маннозиды, липоарабиноманнан и внешние липиды. Первичный каркас клеточной стенки представлен пептидогликаном, снаружи которого располагается слой полисахаридов, представленный арабиногалактанами. Снаружи пептидогликан связан с полисахаридным слоем, на внешней поверхности которого в свою очередь располагаются миколовые кислоты – свободные сульфолипиды и корд-фактор. Данный слой внешних липидов называют микозидами или специфическими восками, которые определяют антигенные свойства микобактерий [10, 11, 49].

На поверхности цитоплазматической мембраны закреплен липоарабиноманнан, который пронизывает клеточную стенку и терминальными фрагментами (радикалы маннозы) выходит на поверхность клетки бактерии [49, 77].

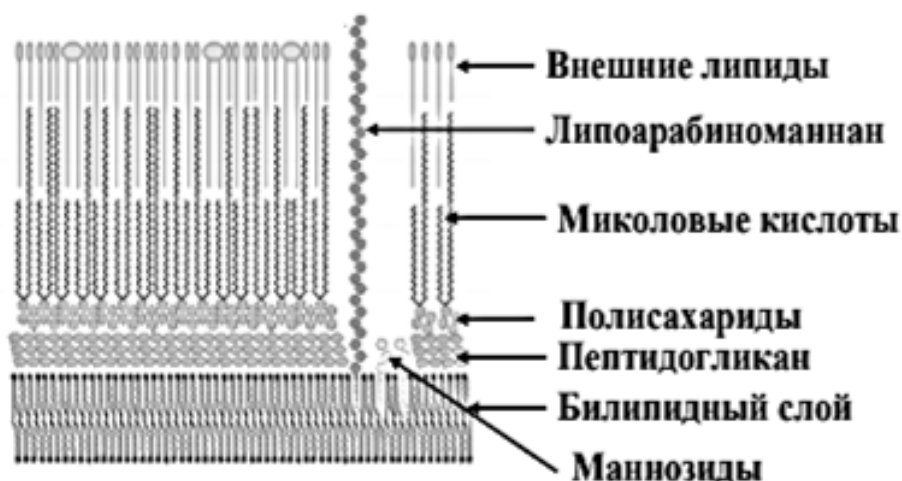


Рис. 2. Строение клеточной стенки микобактерий [49]

Сама же клеточная стенка пронизана порами, которые обеспечивают транспорт веществ. Устойчивость данных микроорганизмов к спирту, щелочи и кислоте обусловлена высоким содержанием липидов, что также затрудняет окраску микобактерий обычными методами. Кроме того, данная особенность обеспечивает высокую вирулентность и длительную сохраняемость данных бактерий в окружающей среде. Также липиды экранируют бактериальную клетку, подавляют фагоцитоз, блокируют активность клеточных ферментов, терминальные фрагменты липоарабиноманнана в свою очередь подавляют активацию Т-лимфоцитов и лейкоцитов [14, 76].

Микобактерии туберкулеза относятся к группе грамположительных микроорганизмов в связи с отсутствием внешней клеточной мембраны, хотя и не прокрашиваются кристаллвиолетом при окраске по Граму. Как упоминалось ранее, для выявления данных бактерий используют специально-разработанный метод окраски препаратов по Цилю-Нельсену. При данном методе окраски бактерии окрашиваются в красный цвет, располагаясь при этом одиночно или скоплениями по 2-3 клетки, образуя римскую цифру V. Микроскопически в цитоплазме клеток могут обнаруживаться от 2 до 12 гранул, представленных липидами или метафосфатами (зерна Муха) [49].

Одним из методов обнаружения микобактерий туберкулеза является метод люминесцентной микроскопии, при использовании которого

бактериальные клетки окрашивают аурамином или родамином, в результате чего клетки приобретают золотисто-оранжевое свечение [14, 82].

Основными носителями антигенных свойств микобактерий являются туберкулопротеины, которые составляют до 56% сухой массы вещества микробной клетки. Они вызывают формирование и развитие гиперчувствительности замедленного типа. Также клетка бактерий туберкулеза содержит полисахариды, являющиеся гаптенами и составляющими до 15% сухой их массы. В том числе оставшиеся 40% сухой массы клетки представлено липидами, которые подразделяются на три фракции: восковая (растворимая в хлороформе и эфире), фосфатидная (растворимая в эфире) и жировая (растворимая в эфире и ацетоне). Жирные кислоты входящие в состав липидов бактерии – миколовая, фтионовая, масляная, пальмитиновая и туберкулостеариновая [40, 49, 77].

1.2.3 Культуральные свойства микобактерий

В отличие от *Mycobacterium bovis* и *Mycobacterium africanum*, являющихся аэрофилами, *Mycobacterium tuberculosis* является облигатным аэробом. Оптимальная температура для роста колоний микобактерий – 37-38 °С. В связи с наличием в клеточной стенке большого количества липидов, обмен веществ с окружающей средой замедлен, что является лимитирующим фактором роста данных микроорганизмов [10, 76].

Внутриклеточное дыхание данных микроорганизмов осуществляется при помощи оксидоредуктаз, особый интерес среди которых представляют пероксидаза и каталаза, так как ими обусловлена вирулентность возбудителей туберкулеза. В результате жизнедеятельности *M. tuberculosis* в большом количестве образует никотиновую кислоту, которая накапливается в жидкой питательной среде [49].

В отношении состава питательных сред микобактерии предъявляют высокие требования – нуждаются в присутствии глицерина, яичного желтка, сыворотки крови, биотина, никотиновой кислоты, солей магния, калия, натрия, железа и активированного угля в их составе. Также в среды для

выращивания микобактерий добавляют пенициллин или малахитовый зеленый для подавления роста сопутствующих микроорганизмов. ВОЗ в качестве стандартных сред для диагностики туберкулезной инфекции рекомендованы плотные яичные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-2. Выпускаются они в специальных пробирках, предохраняющих среду от высыхания, в готовом виде.

Размножение микобактерий осуществляется путем простого деления, цикл которого составляет 14-18 часов [11, 40, 49, 82].

1.2.4 Резистентность микобактерий

Микобактерии являются самыми устойчивыми бактериями, не образующими спор, к воздействию на них неблагоприятных факторов среды. В высохшей мокроте от больного человека данный микроорганизм сохраняет свою жизнеспособность и вирулентность на протяжении 5-6 месяцев, а на личных вещах и предметах больного более 3 месяцев. В почве они сохраняются до 6 месяцев, а в воде до 15. При кипячении, смерть микроорганизма наступает через 5-7 минут, воздействие сухим жаром выдерживают до 60 минут. Солнечный свет вызывает гибель микобактерий через 1,5 часа, а ультрафиолетовое излучение через 2-3 минуты. При этом, микобактерии весьма устойчивы к действию низких температур и относительно устойчивы к действию обычных дезинфицирующих средств, таких как: 5% раствор фенола, который вызывает гибель палочки лишь через 6 часов экспозиции. В то же время, дезинфицирующие средства, содержащие свободный активный хлор (3-5% растворы хлорамина), вызывают гибель микобактерии в течение 3-5 часов [8, 25, 49, 82].

1.2.5 Эпидемиология туберкулезной инфекции

Естественным источником и резервуаром туберкулезной инфекции являются больные люди, животные и птицы, основным из которых является человек (бактериовыделитель), в 50% случаев легочного туберкулеза выделяющий палочку в окружающую среду. Именно поэтому особое значение имеет длительный тесный контакт здорового человека с таким типом больных,

так как наиболее частый путь заражения – аэрогенный (воздушно-капельный или воздушно-пылевой путь). Входными воротами в этом случае являются слизистая рта, миндалины, бронхи и легкие. Реже возникает заболевание при помощи алиментарного, контактного и трансплацентарного путей передачи возбудителя, причем в этих случаях требуется большее количество возбудителя за исключением внутриутробного пути инфицирования [35, 82].

Распространено данное заболевание повсеместно. По данным ВОЗ, около 2 млрд. людей на планете являются носителями инфекции и около 9 млн. человек ежегодно заболевает туберкулезом, из которых 3 млн. умирает. Распространению заболеваемости способствуют неблагоприятные социально-экономические факторы, в том числе распространение ВИЧ-инфекции и широкое распространение штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Люди, больные внелегочными формами туберкулеза, а также инфицированные сельскохозяйственные животные играют второстепенную роль в распространении данного заболевания [35].

1.2.6 Факторы патогенности возбудителя туберкулеза

В качестве факторов патогенности бактерий туберкулеза можно выделить:

- гликолипид клеточной стенки – эфир трегаллозы и миколовой кислоты (корд-фактор), который вызывает повреждения клеточных мембран,
- липиды, содержащие в своем составе миколовую, фтионовую, масляную, пальмитиновую кислоты и туберкулостеариновую кислоты, вызывающие появление большого количества гигантских клеток,
- серосодержащие поверхностные гликолипиды (сульфатиды), которые усиливают токсическое и антифагоцитарное действия корд-фактора,
- гетерополисахарид – липоарабиноманнан, подавляющий активацию лейкоцитов, в том числе Т-лимфоцитов, и вызывающий секрецию макрофагами фактора некроза опухоли и интерлейкина-10,
- специфические воска, экранирующие поверхность клетки – микозиды.

Следует отметить, что экзотоксинов микобактерии не образуют, высокотоксичными в их случае являются продукты распада бактериальной клетки [17, 26, 40,49].

Среди вышеуказанных факторов патогенности главным является корд-фактор, способствующий образованию жгутов, кос. Он обуславливает «скупенный рост» бактерий в жидких средах в виде тяжей, в которых клетки бактерий располагаются параллельными цепочками. Причем условно-патогенные и авирулентные микобактерии не образуют корд-фактора и растут беспорядочно. Сам же корд-фактор представляет собой сложный эфир трегаллозы и двух остатков миколовой кислоты. Данный фактор подавляет миграцию лейкоцитов, повреждает мембраны митохондрий, ингибирует образование фаголизосомы и способствует адгезии микробной клетки. Наличие корд-фактора делает фагоцитоз при туберкулезе незавершенным. Липиды препятствуют слиянию фагосом и лизосом, подавляют активность лизосомальных ферментов и вызывают образование гигантских клеток [42, 49, 76].

1.2.7 Патогенез туберкулеза

Доза поступившего возбудителя в организм, длительность этого поступления, состояние неспецифических и специфических факторов иммунной защиты организма имеют основное значение для развития туберкулезного процесса. Слизистая оболочка рта, носоглотки и верхних дыхательных путей в здоровом целостном состоянии являются непроницаемыми для микобактерий. Данный факт обуславливается такими факторами неспецифической защиты как лизоцим слюны и секреторный иммуноглобулин А. Кроме того, мукоцилиарный аппарат органов дыхания в нормальных условиях защищает организм человека от проникновения микобактерий [35, 49, 82].

Однако, при различного рода воспалениях дыхательных путей, вероятность проникновения бактерий туберкулеза значительно увеличивается. Проникнув в глубокие отделы легких, *Mycobacterium*

tuberculosis при участии корд-фактора и маннозного рецептора с рецепторами системы комплемента в частности, захватываются альвеолярными макрофагами, внутри которых палочка либо размножается, либо погибает в зависимости от бактерицидной активности макрофагов и вирулентности самих микобактерий. В первом случае, после разрушения макрофагов, освобожденные микробные клетки связываются моноцитами [82].

Фагоцитоз при инфицировании организма данным патогеном является незавершенным, вследствие того, что бактерии находящиеся в фагосомах макрофага нарушают процесс слияния её с лизосомой. В результате такого влияния фаголизосома не образуется и лизосомальные ферменты не воздействуют на поглощенные микроорганизмы [49, 70, 84].

Далее микобактерии в макрофагах транспортируются в ближайшие лимфоузлы, сохраняясь при этом в «спящем» состоянии, не проявляя инфекционной активности. Транспорт возбудителей вызывает воспаление лимфатических путей (лимфангоит) и лимфатических узлов – лимфаденит. Если микобактерии размножаются внутри макрофага – клетка-хозяин погибает, колонии возбудителя выходят во внеклеточное пространство, поглощаясь другими макрофагами. Первичное специфическое поражение (гранулема) организма формируется в месте нахождения фагоцитированного возбудителя. Формирование данного первичного очага происходит по следующей схеме:

1. Аэрогенным путем микроорганизм попадает в легкие.
2. Поглощается макрофагами
3. Размножение возбудителя в фагосомах макрофагальной клетки.
4. Образование эпителиоидных клеток из активированных макрофагов, сопровождающаяся гибелью части иммунных клеток, с образованием казеозных некротических масс.
5. Образование клеток Пирогова-Лангханса путем слияния друг с другом эпителиоидных клеток.

б. Изоляция очага поражения от здоровых тканей фибробластами и лимфоидными клетками, включая Т-лимфоциты [49, 82].

Согласно описанной схеме формирования гранулемы, данная реакция относится к развитию гиперчувствительности замедленного типа и возникает только спустя 2-3 недели с момента инфицирования [82].

В дальнейшем, образовавшаяся гранулема уплотняется, а ее оболочка, представленная соединительной тканью обызвествляется, формируя очаг Гона [49].

На следующем этапе развития заболевания казеозные массы подвергаются разжижению под действием протеолитических ферментов с образованием в ткани легких полостей или каверн, а на коже и слизистых оболочках язв. При достаточно высоком уровне иммунного статуса организма гранулема может замещаться соединительной тканью и кальцифицироваться. Если же активация макрофагов была недостаточна, размножение микобактерий происходит в геометрической прогрессии и первичное инфицирование переходит в клинически выраженное заболевание, так как фагоцитирующие клетки погибают, не справляясь с большим количеством поступающего инфекционного агента. Все это сопровождается поступлением в межклеточное пространство медиаторов воспаления и протеолитических ферментов, повреждающих здоровые прилегающие ткани [84].

Подводя итог всему вышеуказанному, можно представить течение туберкулеза в виде следующих последовательных фаз:

- Возникновение инфильтрата – инфильтративная фаза;
- Распад первичного очага;
- Обсеменение возбудителем близлежащих органов;
- Рассасывание очага инфильтрата;
- Стадия уплотнения;
- Стадия рубцевания;
- Стадия обызвествления инфильтрата.

Специфическое же воспаление вызванное микобактериями туберкулеза складывается из альтерации, экссудации и пролиферации:

- Альтерация - это повреждение ткани вплоть до некроза.
- Экссудация - появление в зоне воспаления серозного отделяемого, выпадения фибрина, клеточных скоплений с преобладанием мононуклеарных клеток.
- Пролиферация (продуктивное воспаление) - это усиленное размножение в очаге воспаления клеточных элементов, их трансформация и образование гранулем (бугорков) [49, 82, 84].

Кроме того, выделяют два периода заболевания – первый и второй соответственно. Первый период развивается в ответ на первичное проникновение и заражение патогеном ранее неинфицированных людей. Данный период может завершиться как формированием первичного туберкулеза, так и спонтанным излечиванием. В первом случае возбудитель фагоцитируется макрофагами с развитием гранулематозной реакции, описанной ранее. Первичный туберкулез развивается у 7-10% инфицированных людей, остальные 90-93% спонтанно излечиваются без каких-либо клинических проявлений. При этом у спонтанно излеченных лиц формируется обызвествленный очаг воспаления, сохраняющий возбудитель в спящем состоянии, что приводит к формированию приобретенного иммунитета. Стоит отметить, что данные очаги могут представлять угрозу, создавая риск вторичного эндогенного инфицирования. Этот факт обуславливает развитие второго периода туберкулеза – когда заболевание возникает в организме у ранее инфицированных людей за счет микроорганизмов сохранившихся в первичном очаге. Эндогенная реактивация патогена может произойти в любой момент времени после образования первичного очага, в результате воздействия различных неблагоприятных факторов: неполноценное питание, плохие социально-экономические условия

жизни и сопутствующие заболевания (ВИЧ, сахарный диабет), и протекает вторичный туберкулез, как правило, хронически [26, 77].

1.2.8 Клиническая картина туберкулезной инфекции

Туберкулез характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, так как патоген поражает не только легкие, но и остальные органы и ткани. В связи с этим выделяют легочной (наиболее часто встречающийся) и внелегочной туберкулез. Инкубационный период при данном заболевании также имеет широкий диапазон, от 3-8 недель до 1 года и более [82].

Существует несколько форм туберкулеза, которые классифицируются по степени распространенности процесса:

- милиарный,
- очаговый,
- инфильтративный,
- казеозная пневмония,
- кавернозный туберкулез,
- фиброзно-кавернозный и т.д.

Также туберкулез классифицируют в зависимости от наличия бактериовыделения больным человеком – открытая и закрытая формы.

Классическими клиническими признаками развития туберкулеза являются слабость, быстрая утомляемость, быстрая потеря массы тела, субфебрильная температура на протяжении длительного периода времени, обильное ночное потоотделение, одышка, и в запущенных случаях кашель с мокротой и с кровью (кровохарканье) [40, 49, 82].

1.2.9 Иммуниет при туберкулезной инфекции

Формирование иммунитета при туберкулезе начинается через 4-8 недель с момента первичного инфицирования, при этом формируется как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Приобретенный клеточный иммунитет выражается в появлении сенсбилизации организма к антигенам патогена. Макрофаги экспрессируют на своей клеточной мембране антигены

поглощенных ими микобактерий в виде пептидов, попутно выделяя в межклеточное пространство интерлейкин-1, активирующий Т-лимфоциты. Кроме того, медиаторы выделяемые активными макрофагами стимулируют и В-лимфоциты, которые синтезируют опсонизирующие антитела.

Гуморальный иммунитет при туберкулезе представляет собой синтез антител с формированием циркулирующих иммунных комплексов, элиминирующих антигены из организма.

Стоит отметить, что иммунитет при туберкулезе сохраняется только на тот момент, пока возбудитель присутствует в организме, после излечения и удаления из организма микобактерий он быстро исчезает. Такой иммунитет называется инфекционным или нестерильным [17, 40, 49,76, 82].

1.2.10 Диагностика туберкулезной инфекции

На сегодняшний день существует несколько методов выявления туберкулеза. Среди методов лабораторной диагностики основными являются бактериоскопический и бактериологический. Биологический, серологический, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и кожные аллергические пробы относят к дополнительным методам.

В качестве материала для исследования могут выступать: мокрота, аспират бронхов, отделяемое свищей, ликвор, моча, испражнения, в зависимости от того где локализован процесс заболевания [49, 82].

1.3 Лечение туберкулеза

Туберкулез, как и все другие заболевания, лечится согласно протоколам, принятым мировым сообществом. Они включают в себя схемы применения антибактериальных и химиотерапевтических препаратов, которые имеют несколько классификаций, основанных на разных особенностях лекарственных средств, от механизма действия, до частоты использования в терапевтической практике. Так, одна из классификаций подразумевает разделение препаратов на три группы:

- группа А – сюда включены наиболее эффективные препараты, такие как: изониазид (аналог изоникотиновой кислоты, антиметаболит – ингибирует синтез ферментов, участвующих в образовании миколовых кислот клеточной стенки микобактерий) и рифампицин;

- группа В – включает препараты средние по эффективности в отношении микобактерий: этамбутол (активен только в отношении размножающихся бактерий, ингибирует ферменты, участвующие в формировании клеточной стенки патогена), канамицин, стрептомицин и циклосерин;

- группа С – малоэффективные противотуберкулезные препараты: ПАСК и тибон [82, 84].

Кроме приведенной выше, существует классификация препаратов, основанная на воздействии лекарственных средств на микроорганизм, в зависимости от его устойчивости. Согласно ей антибиотики подразделяют на две группы:

1 группа – включает основные препараты или препараты первого ряда, такие как изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол. Данные лекарственные средства используются для лечения больных с впервые выявленным туберкулезом легких, которые являются чувствительными к их действию, они наиболее эффективны в отношении возбудителя и менее токсичны для организма человека.

2 группа – состоит из препаратов резервного ряда (второго ряда). При наличии устойчивости микобактерии к препаратам из первой группы, в схемы химиотерапии включают: протионамид, этионамид, рифабутин, канамицин, капреомицин, циклосерин, фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин), ПАСК. Данные лекарственные средства менее эффективны в отношении патогена, и обладают большим количеством побочных эффектов. Но использование их остается актуальным в связи с ростом количества случаев инфицирования лекарственно-устойчивыми формами [49, 82, 84, 88].

Последняя тенденция такова, что во время лечения заболевания очень быстро появляются штаммы микобактерий, резистентные к противотуберкулезным препаратам. В связи с этим, используют сложные комбинации препаратов с разным механизмом действия (нарушение синтеза клеточной стенки, АТФ или белка в микробной клетке), а также проводят частую замену препаратов, для замедления появления лекарственноустойчивых форм [34, 35, 42].

Современные принципы терапии подразумевают одновременное применение 3-5 препаратов, то есть используются поликомпонентные схемы лечения. Трехкомпонентная схема, включающая стрептомицин, изониазид и парааминосалициловую кислоту, является классической при лечении туберкулеза, но на сегодняшний день она практически не применяется фтизиатрами в клинической практике. Ей на смену пришла общепринятая во многих странах четырехкомпонентная схема, состоящая из рифабутина или рифампицина, стрептомицина или канамицина, изониазида или фтивазида и пиразинамида или этионамида. Разработана она была в связи с повышением устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам [82, 84].

Тем не менее, во многих специализированных центрах лечения туберкулеза в клинической практике для ряда пациентов применяют более мощную пятикомпонентную схему, которая предусматривает использование производные фторхинолоновых соединений в дополнение к четырем препаратам из схемы описанной ранее [82].

Помимо противотуберкулезных препаратов, больным назначают иммуностимуляторы, витамины, проводят детоксикационную терапию. Также применяют методики, способствующие улучшению оксигенации легких, следят за тем, чтобы пациенты получали качественное и разнообразное питание. В некоторых случаях прибегают к оперативным методам лечения туберкулеза [82, 84].

Широкое использование антибактериальных препаратов способствует формированию у микобактерий туберкулеза лекарственной устойчивости,

которая стала основной проблемой не только для современной фтизиатрии, но и для многих других отраслей медицины. В борьбе с туберкулезом она является особо острой, в связи с высокими возможностями и скоростью приспособляемости патогена. Выделяют первичную и приобретенную резистентность микобактерий. К первично-устойчивому типу относят микроорганизмы, выделенные от пациентов, которые не получали ранее специфического лечения, либо получали препараты в течение одного месяца или менее. Если же резистентный штамм выделяется у пациента на фоне терапии противотуберкулезными препаратами, которая проводилась в течение месяца и более, устойчивость расценивается как приобретенная. Такой тип устойчивости у впервые выявленных больных является признаком неудачного лечения [12, 39, 42].

Выделяют следующие виды лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза:

- монорезистентность – устойчивость к одному из лекарственных препаратов, применяемых при лечении туберкулеза;
- полирезистентность – к двум и более препаратам;
- множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – устойчивость к изониазиду и рифампицину одновременно, независимо от наличия устойчивости к другим препаратам;
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – МЛУ в сочетании с резистентностью к фторхинолонам и одному из инъекционных препаратов (капреомицин, канамицин, амикацин);
- перекрестная – устойчивость, возникающая к одному препарату, влекущая за собой появление устойчивости к другим препаратам внутри одной группы [12, 80, 84].

Мутационная изменчивость и отбор мутантных форм с последующей их адаптацией, являются основным механизмом формирования лекарственной резистентности у микобактерий туберкулеза. Устойчивость может приобретаться как за счет хромосомных, так и плазмидных перестроек *M.*

tuberculosis. IS-последовательности также могут определять развитие резистентности [49, 84, 88].

1.3.1 Проблема множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом за последние десятилетия снизилась, возрастает количество случаев болезни, вызванное устойчивыми формами микроорганизма. Процент излечиваемости при инфицировании такими микобактериями пугающе низок (54% больных с МЛУ и всего 28% при широких формах устойчивости), в сравнении со случаями чувствительных форм (до 83%). Терапия туберкулезного процесса вызванного устойчивой формой патогена подразумевает применение препаратов второго ряда с меньшей эффективностью, но при этом с большей токсичностью для организма человека. Кроме того, такие препараты дороже в цене и нуждаются в предварительном лабораторном тестировании на определение чувствительности для их введения в схему лечения [35].

В связи с чем, нарастание масштабов приобретения лекарственной устойчивости микобактерией туберкулеза является одной из самых серьезных проблем фтизиатрической службы и требует детального изучения и разработки новых способов борьбы.

1.3.2 Характеристика аминогликозидов

С ростом количества инфекций, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, все больше внимания уделяется аминогликозидным антибактериальным препаратам, как одному из немногих оставшихся вариантов лечения [12, 35, 84].

Данные лекарственные средства принадлежат ко второму ряду противотуберкулезных препаратов. Хотя их значение несколько уменьшилось с появлением других антибиотиков широкого спектра действия и с меньшим количеством побочных эффектов, человечество не отказалось от их использования полностью [15].

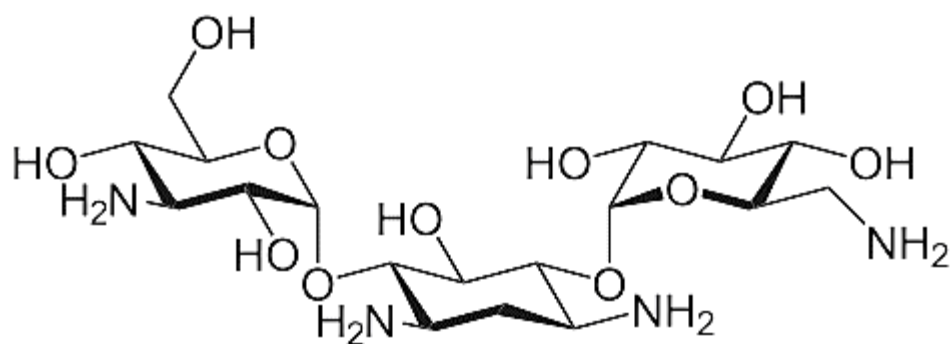


Рис. 3. Химическое строение аминогликозидов на примере канамицина [71]

Механизм действия аминогликозидов остается не до конца изученным. Традиционно считалось, что свои антибактериальные свойства препараты этой группы проявляют за счет необратимого связывания с 30S субъединицей бактериальной рибосомы и как следствие ингибирования синтеза белка клеткой. Однако, это объяснение не учитывает сильные бактерицидные свойства этих агентов, поскольку другие антибиотики, механизм действия которых также сводится к подавлению синтеза белка микробной клеткой, не проявляют бактерицидных свойств. Экспериментально показано, что первоначальным местом воздействия препарата является внешняя бактериальная мембрана. Катионные молекулы антибиотика создают поры на внешней клеточной мембране, что приводит к утечке внутриклеточного содержимого и усилению поступления антибиотика внутрь клетки. Такое быстрое действие на наружную мембрану, вероятно, может объяснить большую часть бактерицидной активности [12, 15].

Для поступления аминогликозида внутрь бактериальной клетки необходима энергия, так как молекула имеет полярную структуру и проникает через мембраны только путем активного транспорта. У анаэробных микроорганизмов энергии для такого транспорта меньше, поэтому препарат менее активен в их отношении [15, 54].

Аминогликозиды плохо всасываются из ЖКТ. После парентерального введения они преимущественно распределяются во внеклеточной жидкости. В связи с этим, состояния пациентов, в которых изменяется баланс жидкости, могут потребовать пересмотра режима дозирования препарата, в случае его

применения. При парентеральном способе получения лекарственного средства адекватные концентрации обнаруживаются в костях, синовиальной и перитонеальной жидкостях. Проникновение через биологические мембраны слабое, вследствие чего внутриклеточные концентрации обычно низкие, за исключением проксимального канальца почки. Субтерапевтические концентрации при парентеральном введении обычно выявляются в спинномозговой жидкости, стекловидном теле, головном мозге и предстательной железе [54, 71].

Быстро выводятся за счет клубочковой фильтрации, в результате чего период полувыведения из плазмы колеблется от двух часов у пациента с нормальной функцией почек до 30–60 часов у пациентов с функциональной анефрией. Период полувыведения аминогликозидов в почечной коре составляет примерно 100 часов, поэтому повторное дозирование может привести к накоплению в почках и токсическому повреждению органа [15, 30].

Бактерицидное действие аминогликозиды проявляют в зависимости от их концентрации и активны против широкого спектра аэробных грамотрицательных бактерий. Также активны в отношении некоторых грамположительных микобактерий и стафилококков. Обладают высокой эффективностью даже при большом количестве бактериального инокулята. К аминогликозидам, в ходе их применения, редко развивается устойчивость патогена, в результате чего они часто используются в качестве профилактики и лечения в разнообразных клинических ситуациях [71].

Однако, как и для других классов антибиотиков, резистентность к аминогликозидам становится все более распространенной. Но выработка устойчивости к данным препаратам требует длительных периодов использования, либо очень большого количества инокулятов патогена, что обуславливает редкость появления случаев резистентности, относительно других антибиотиков [12, 54].

В связи с тем, что аминогликозиды не метаболизируются в организме, их активность не изменяется из-за индукции или ингибирования метаболических ферментов, таких как ферменты системы цитохрома Р450.

В качестве нежелательных побочных эффектов аминогликозидов выделяют нефротоксичность, ототоксичность (вестибулярную и слуховую), в редких случаях, нервно-мышечную блокаду и реакции гиперчувствительности. Наибольшее внимание уделяется оценке нефротоксичности, возможно из-за более легкой документальной регистрации снижения функции почек, но обычно она выражена не ярко и носит обратимый характер, в отличие от ототоксичности [12, 15, 71].

Ототоксичность аминогликозидов носит необратимый характер и по первоначальным предположениям считалось, что она является результатом временно высоких пиковых концентраций в сыворотке, что приводило к накоплению препарата во внутреннем ухе. Данное предположение подтверждено результатами исследования на животных моделях, показавшее, что накопление антибиотика в ухе зависит от его дозы [15].

Для минимизации риска развития повреждающего токсического действия, был выработан ряд правил применения данных препаратов:

1. Аминогликозиды следует использовать только тогда, когда необходима их уникальная антибиотическая активность, например, при лечении инфекции у тяжелобольных пациентов, а также при внутрибольничных инфекциях или инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к менее токсичным методам лечения.

2. Клиницист должен перейти на потенциально менее токсичный антибиотик, как только будет определен инфекционный организм и его чувствительность к антибиотикам.

3. Потенциальные факторы риска, предрасполагающие к нефротоксичности, должны быть идентифицированы и, по возможности, устранены [12, 54, 71, 84].

При соблюдении приведенных выше правил применения аминогликозидов в терапевтических схемах лечения, риск развития токсических эффектов на органы сводится к минимуму.

1.4 Проблема ВИЧ-инфекции

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является одной из самых серьезных проблем современности, требующей детального изучения и поиска новых эффективных методов борьбы. На сегодняшний день вирусом иммунодефицита поражено более 36 миллионов человек во всем мире, и, несмотря на то, что способы передачи патогена известны достаточно хорошо, количество ВИЧ-положительных людей постоянно растет. А коинфекция ВИЧ с *Mycobacterium tuberculosis* является основной причиной смерти таких людей [16, 41, 43].

ВИЧ-инфекция – инфекционное антропонозное хроническое заболевание с контактным путем передачи, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием СПИДа. Клиническими проявлениями несостоятельности иммунной защиты являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, дистрофические и аутоиммунные процессы, что при отсутствии специфического лечения ведет к гибели инфицированного человека [48, 60, 79].

1.4.1 Характеристика вируса иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека, впервые выделенный в 1983 году, относится к семейству ретровирусов, особенностью которых является наличие фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает обратное направление потока генетической информации: от РНК к ДНК. Вирус содержит две нити РНК; ферменты, необходимые для его репликации

(обратная транскриптаза, интеграна, протеаза); белки и гликопротеиды (gp41 и gp 120), образующие оболочки вируса [48, 73].

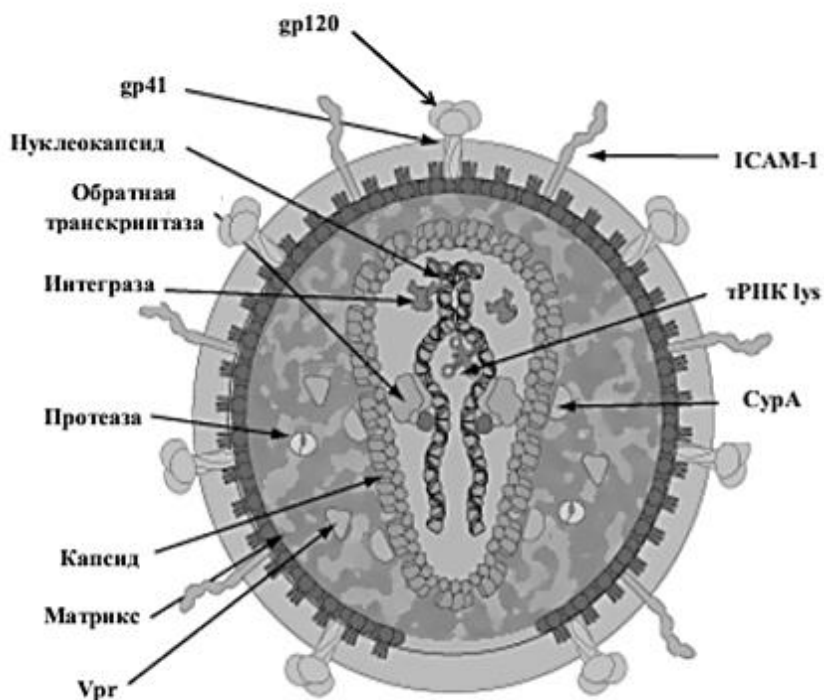


Рис. 4. Строение вируса иммунодефицита человека [48]

Характеризуется высокой изменчивостью. В настоящее время известны два типа вируса иммунодефицита человека, имеющие некоторые антигенные различия – ВИЧ-1 и ВИЧ-2; последний встречается в основном в Западной Африке [48].

1.4.2 Патогенез ВИЧ-инфекции

Проникает вирус в клетки, имеющие на своей клеточной поверхности рецептор CD4, это Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, фолликулярные клетки лимфатических узлов и клетки микроглии. Проникновение происходит путем связывания гликопротеидов вируса с молекулой CD4 и хемокиновыми рецепторами. Попав в клетку вирус запускает преобразование своей РНК в ДНК (обратная транскрипция), которая встраивается в ДНК клетки-хозяина при помощи фермента интеграна. Белки ВИЧ, образуемые в клетке, подвергаются действию протеолитического фермента протеазы, который делает их функционально активными. Далее внутри клетки происходит сборка клонов вируса, после которой вирионы

покидают клетку. Таким образом, клетка-хозяин становится станком по производству копий вируса. Поражение же Т-лимфоцитов хелперов приводит к нарушению межклеточных взаимодействий внутри иммунной системы, как следствие ее функциональной несостоятельности и постепенному истощению. Как результат – происходит прогрессирование иммунодефицита с появлением вторичных проявлений (осложнений) заболевания, характеризующих все разнообразие клинической симптоматики. Вероятность быстрого снижения количества иммунных клеток определяется количеством циркулирующих в крови вирусных частиц («вирусная нагрузка»). Отмечена четкая связь между темпом снижения количества CD4+-лимфоцитов и скоростью прогрессирования ВИЧ-инфекции у пациента. Результатом нарушения функции Т-хелперов является спонтанная активация В-лимфоцитов, приводящая к повышенной продукции неспецифических иммуноглобулинов и нарастанию концентрации циркулирующих иммунных комплексов. В результате чего происходит снижение сопротивляемости организма, с развитием широкого спектра вторичных заболеваний: оппортунистические инфекции, онкологические, гематологические, аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания. Полиорганность поражений и разнообразие клинической симптоматики определяется также и характерным для ВИЧ-инфекции хроническим воспалением, поражающим все органы и системы. Поражаются эндотелии сосудов и соединительная ткань с развитием кардиоваскулярной, неврологической, эндокринной и костно-суставной патологий [44, 48, 68, 85].

1.4.3 Эпидемиология ВИЧ-инфекции

Источником инфекции является инфицированный ВИЧ человек на любой стадии заболевания. Особую роль как источник инфекции играет человек на ранней и поздней стадиях болезни. Выделяют два вида путей передачи вируса: естественные (половой, от матери ребенку) и искусственные (парентеральный – инъекционный, трансфузионный, трансплантационный).

Передается вирус иммунодефицита через кровь, сперму, секрет влагалища, грудное молоко [85, 86].

Доминирующим фактором распространения есть им остается половой путь передачи. Вероятность инфицирования коррелирует с количеством половых партнеров человека и повышается при воспалительных и диспластических заболеваниях половых органов и прямой кишки.

При вертикальном пути, ВИЧ от матери к ребенку может передаваться на любом сроке беременности, во время родов и при грудном вскармливании. Наибольшее значение играют последние недели беременности и период родов. При отсутствии профилактики частота передачи ВИЧ от матери составляет около 20%. При этом грудное вскармливание увеличивает этот процент почти в два раза.

Парентеральный путь реализуется попаданием ВИЧ-инфицированного материала во внутренние среды организма при медицинских, парамедицинских и ритуальных вмешательствах. Внутривенное введение крови имеет наибольшую степень риска заражения среди парентеральных вмешательств. Также высокий риск инфицирования имеет: внутривенное употребление наркотических веществ при помощи нестерильного инструментария; переливание реципиенту ВИЧ-инфицированной крови и ее компонентов донора; использование медицинского и немедицинского инструментария, загрязненного биологическими жидкостями ВИЧ-положительного человека. Органы и ткани доноров, используемые для трансплантации также выступают в качестве факторов передачи и распространения вируса иммунодефицита [43, 48, 68, 73].

1.4.4 Клиническая картина ВИЧ-инфекции

Как для любого другого заболевания, для течения ВИЧ-инфекции выделяют несколько стадий:

Стадия 1 – инкубации – это период от момента заражения до появления реакции организма в виде клинических проявлений острой инфекции и/или

выработки антител. Продолжительность данной стадии обычно составляет от 4 недель до 3 месяцев, а в редких случаях может увеличиваться до 1 года.

Этот период характеризуется активным размножением ВИЧ, сочетанным с отсутствием клинических проявлений инфекции, антитела к ВИЧ не выявляются лабораторно. Диагноз ВИЧ-инфекции на данной стадии может быть установлен на основании эпидемиологических данных, а также может быть подтвержден лабораторно при помощи обнаружения в крови пациента антигенов вируса, его нуклеиновых кислот [81, 85].

Стадия 2 – стадия первичных проявлений. В этот период активная репликация ВИЧ продолжается и появляется первичный ответ организма на внедрение возбудителя в виде клинических симптомов и/или выработки антител. Считается, что пациент может находиться в стадии первичных проявлений в течение 12 месяцев после появления антител к ВИЧ. Стадия первичных проявлений может протекать в нескольких формах.

Стадия 2А – бессимптомная, которая проявляется лишь выработкой антител, при этом клинические проявления ВИЧ или оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне иммунодефицита, отсутствуют.

Стадия 2Б – острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний может проявляться разнообразными клиническими симптомами. Чаще всего это увеличение лимфатических узлов, лихорадка, фарингит, высыпания (уртикарные, папулезные, петехиальные) на коже и слизистых оболочках. Может отмечаться увеличение печени, селезенки, появление диареи. Иногда развивается асептический менингит, для которого характерен менингеальный синдром с повышением давления ликвора при отсутствии его визуальных и цитологических изменений. Изредка может развиваться серозный менингит. В связи с тем, что клиническая картина острой ВИЧ-инфекции часто напоминает корь, краснуху, инфекционный мононуклеоз, она получила названия «мононуклеозоподобный синдром», «краснухоподобный синдром». Сходство с инфекционным мононуклеозом усиливает появление в крови больных острой ВИЧ-инфекцией широкоплазменных лимфоцитов (мононуклеаров).

Мононуклеозоподобная или краснухоподобная картина отмечается у 15–30% больных острой ВИЧ-инфекцией; у большинства развивается 1–2 вышеперечисленных симптома в любых сочетаниях. У отдельных пациентов с ВИЧ-инфекцией могут возникать поражения аутоиммунной природы. В целом, острую стадию ВИЧ-инфекции регистрируют у 50–90% инфицированных лиц в первые 3 мес. после заражения. Начало периода острой инфекции, как правило, опережает сероконверсию, поэтому при появлении первых клинических симптомов в сыворотке крови пациента можно не обнаружить антител к ВИЧ. В стадии острой инфекции часто отмечается транзитное снижение уровня CD4+ -лимфоцитов [44, 60, 85, 89].

Стадия 2В – острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями. В 10–15% случаев у больных острой ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного снижения уровня CD4+ -лимфоцитов и развившегося вследствие этого иммунодефицита появляются вторичные заболевания различной этиологии (ангина, бактериальная пневмония, кандидозы, герпетическая инфекция и др.). Эти проявления, как правило, слабо выражены, кратковременны, хорошо поддаются терапии, но могут быть тяжелыми (кандидозный эзофагит, пневмоцистная пневмония) и в редких случаях иметь смертельный исход. Продолжительность клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, но обычно составляет 2–3 недели. Исключением является увеличение лимфатических узлов, которое может сохраняться на протяжении всего заболевания. Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции могут рецидивировать. У подавляющего большинства пациентов стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую стадию, но в некоторых случаях может переходить в стадию вторичных заболеваний [68, 69, 85].

Стадия 3 – субклиническая – характеризуется медленным прогрессированием иммунодефицита, компенсируемого за счет модификации иммунного ответа и избыточного воспроизводства CD4+ -лимфоцитов. В крови обнаруживают антитела к ВИЧ; скорость репликации вируса, в

сравнении со стадией первичных проявлений, замедляется. Единственным клиническим проявлением заболевания служит увеличение лимфатических узлов, которое носит, как правило, генерализованный характер (персистирующая генерализованная лимфаденопатия, ПГЛ), но может отсутствовать. Могут (чаще у детей) отмечаться такие лабораторные изменения, как анемия, тромбоцитопения, в том числе приводящие к клиническим проявлениям нарушения гемостаза. Продолжительность субклинической стадии может варьировать от 2–3 до 20 и более лет, в среднем она составляет 6–7 лет. В этот период отмечается постепенное снижение количества CD4⁺-лимфоцитов со средней скоростью 50–70 клеток/мкл в год [44, 73, 85].

Стадия 4 – стадия вторичных заболеваний. Продолжается репликация ВИЧ, которая сопровождается гибелью CD4⁺-лимфоцитов и истощением их популяции. Это приводит к развитию на фоне иммунодефицита вторичных (оппортунистических) инфекционных и/или онкологических заболеваний. Клинические проявления оппортунистических заболеваний, наряду с ПГЛ, сохраняющейся у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией, и обуславливают клиническую картину стадии вторичных заболеваний. В зависимости от тяжести вторичных заболеваний выделяются:

Стадия 4А (обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения). Для нее характерны бактериальные, грибковые и вирусные поражения слизистых оболочек и кожных покровов, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей. Обычно стадия 4А развивается у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов около 350 клеток/мкл;

Стадия 4Б (обычно через 7–10 лет от момента заражения) — кожные поражения носят более глубокий характер и склонны к затяжному течению. Развиваются поражения внутренних органов. Кроме того, могут отмечаться локализованная саркома Капоши, умеренно выраженные конституциональные симптомы (потеря массы тела, лихорадка), поражение периферической нервной системы. Признаком перехода ВИЧ-инфекции в стадию 4Б может

являться туберкулез, ограниченный одной анатомической областью. Например, это может быть туберкулез легких, в том числе с поражением бронхиальных лимфоузлов, или внелегочный туберкулез, но с поражением одного органа. Обычно стадия 4Б развивается у пациентов с уровнем CD4⁺ - лимфоцитов 200–350 клеток/мкл;

Стадия 4В (обычно через 10–12 лет от момента заражения) характеризуется развитием тяжелых, угрожающих жизни вторичных (оппортунистических) заболеваний, их генерализованным характером, поражением центральной нервной системы. Обычно стадия 4В развивается у пациентов с уровнем CD4⁺ -лимфоцитов [31, 43, 48, 69, 83, 85, 86].

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливает врач-инфекционист Центра СПИД путем комплексной оценки эпидемиологических данных, результатов клинического обследования и лабораторных исследований [85].

1.4.5 Диагностика ВИЧ-инфекции

Диагностика ВИЧ-инфекции включает в себя два последовательных этапа:

- установление факта инфицирования ВИЧ (лабораторное заключение о наличии серологических и/или генетических маркёров ВИЧ-инфекции);
- установление развернутого клинического диагноза – определение стадии и маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количества CD4⁺ - лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ в крови).

Факт наличия у человека ВИЧ-инфекции устанавливается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных [85].

1.5 Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции

В настоящее время основным компонентом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является АРТ, с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания [85]. Раннее начало АРТ позволяет достичь не только улучшения клинического прогноза заболевания, но и снижения уровня распространенности ВИЧ-инфекции в популяции. Целями АРТ являются:

- увеличение продолжительности и сохранение (улучшение) качества жизни пациентов;
- снижение контагиозности пациента, что приводит к значительному снижению риска передачи ВИЧ-инфекции горизонтальным и вертикальным путем;
- уменьшение финансовых затрат, связанных с госпитализацией, лечением вторичных заболеваний, нетрудоспособностью пациента [1, 18, 85].

Основной задачей АРТ является максимальное подавление размножения ВИЧ, что сопровождается снижением содержания РНК ВИЧ в крови (вирусная нагрузка) до неопределяемого (методом ПЦР) уровня. Принципами АРТ являются:

- добровольность – осознанное принятие решения о начале лечения и его проведении, документированное «информированным согласием»;
- своевременность – как можно более раннее начало АРТ;
- непрерывность – длительное (пожизненное) соблюдение режима приема антиретровирусных препаратов (АРВП).

Решение о начале проведения АРТ принимается:

- врачебной комиссией по назначению АРТ территориального центра СПИД
- с учетом результатов клинико-лабораторного и инструментального исследования и консультирования;
- при письменном согласии пациента на лечение конкретными препаратами.

Показания к началу АРТ. Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, проводить АРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией. Начало АРТ следует рекомендовать независимо от количества CD4 и уровня вирусной нагрузки, т.к. применение АРТ уменьшает системное воспаление и снижает риск заболеваний [1, 44, 68, 85].

Период между установлением диагноза ВИЧ-инфекции и началом АРТ должен быть максимально сокращен. При готовности пациента к старту АРТ и наличии его согласия лечение может быть начато немедленно, сразу после установки диагноза, если нет клинических противопоказаний для приема антиретровирусных препаратов. Рекомендуется врачам, ответственным за наблюдение ВИЧ-инфицированных, отложить начало АРТ в следующих случаях:

- при тяжелом состоянии пациента, требующем стабилизации жизненно важных функций, неотложного этиотропного лечения вторичных или сопутствующих заболеваний (туберкулез, поражения ЦНС и т.п.),
- при наличии высокого риска летальных осложнений АРТ из-за развития угрожающего жизни воспалительного синдрома восстановления иммунной системы [85].

1.5.1 Характеристика тенофовира

Существует несколько препаратов, используемых в качестве противовирусного агента антиретровирусной терапии, среди которых тенофовир получил наибольшее распространение [1, 6].

В ГБУЗ ТО Областной клинический фтизиопульмонологический центр, ВИЧ-положительные пациенты получали данный препарат в качестве АРТ-терапии, поэтому в обзоре мы остановились на подробной характеристике данного лекарственного средства.

Тенофовир (TFV), ранее известный как 9-(R)-(2-фосфонометоксипропил) аденин, является ингибитором обратной транскриптазы, который обладает мощным и селективным ингибированием обратной транскриптазы вирусов ВИЧ и герпеса. TFV представляет собой ациклический нуклеотидный аналог аденозин-5'-монофосфата, который внутриклеточно фосфорилируется аденилаткиназой до своей активной формы, дифосфата TFV [20, 71].

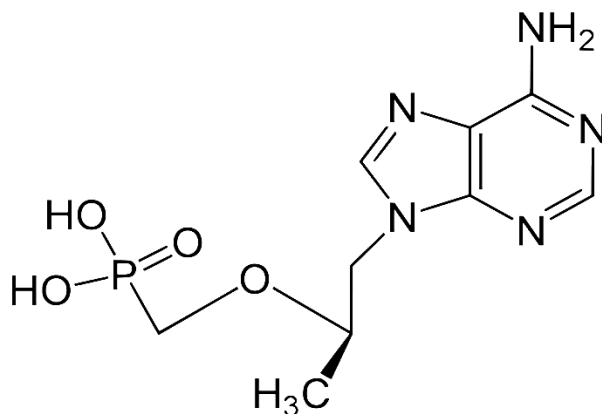


Рис. 5. Химическое строение тенофовира [71]

TFV эффективен в случаях ВИЧ-инфекции, устойчивой к нуклеозидам, что делает его средством первой линии для лечения этого заболевания [71].

Несмотря на высокую эффективность, лимитирующим фактором развития применения тенофовира в качестве терапевтического агента стала его низкая биодоступность. В частности, при пероральном введении препарата его доступность составила всего 5,3% для приматов. В последующем, модификация состава тенофовира с добавлением в молекулу эфира метилкарбоната и образованием пролекарства – дизопроксил фумарата (TDF) повысило его биодоступность у приматов до 25%, сохранив при этом эквивалентную противовирусную активность. Осенью 2001 г. тенофовир дизопроксил фумарат был одобрен для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и ВИЧ в сочетании с другими агентами. Стоит отметить, что на биодоступность тенофовира и его фармакокинетику влияет несколько факторов, в частности возраст, пол и прием пищи [19, 29, 52].

1.6 Проблема сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез

Давно известно, что инфекция ВИЧ изменяет течение инфекции *M. tuberculosis* и существенно увеличивает риск активного туберкулеза (ТБ). Также стало ясно, что туберкулез увеличивает уровни репликации, размножения и генетического разнообразия ВИЧ. Следовательно, коинфекция обеспечивает обоим патогенам взаимные преимущества [16, 24, 28, 65].

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью является результатом отбора мутаций, придающих устойчивость, во время неадекватного противотуберкулезного лечения. Однако ВИЧ оказывает сильное влияние на естественное течение туберкулеза, проявляясь в увеличении скорости прогрессирования заболевания, что приводит к увеличению передачи и распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [31, 32, 36, 47, 78].

Было высказано предположение, что ВИЧ-инфекция также влияет на развитие приобретенной устойчивости. Вероятно, иммуносупрессия может изменить частоту бактериальных мутаций *in vivo* или влиять за счет факторов, которые способствуют отбору мутаций, вызывающих резистентность, например, снижение концентрации лекарственного средства из-за мальабсорбции. В связи с чем, лечение данных больных вызывает определенные трудности и часто требует применения препаратов второго ряда, а в тяжелых случаях резервного [24, 33, 38, 87, 90].

Как упоминалось ранее, препараты, относящиеся ко второму ряду, в частности аминогликозиды, обладают меньшей эффективностью в отношении возбудителя туберкулеза, но при этом отличаются повышенным уровнем токсического воздействия на организм человека. Ситуация осложняется тем, что больные коинфекцией помимо противотуберкулезной терапии вынуждены принимать еще и препараты АРТ-терапии, которые также обладают рядом токсических свойств [51, 57, 66, 75, 83].

1.6.1 Проблемы терапии сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез.

Гепатотоксичность лекарственных препаратов

Одной из основных проблем в медицинской практике становится гепатотоксичность, вызванная применением лекарственных средств. Регистрируется она повышением клинических лабораторных маркеров функционального состояния печени. С развитием фармакологической промышленности и разработкой новых препаратов с минимальным риском развития побочных эффектов случаи аномального увеличения печеночных

ферментов встречаются относительно редко. Однако, несмотря на это они по-прежнему являются основной причиной корректировки схем или полной отмены лечения, которое может в конечном итоге привести к развитию острой печеночной недостаточности требующей, в том числе трансплантации органа [50, 56, 72].

Механизмы токсического воздействия на печень варьируют в зависимости от применяемого препарата и во многих случаях остаются неизвестными. Патогенез лекарственных повреждений включает ковалентное связывание вещества с клеточными белками, что в конечном итоге приводит к иммунному повреждению, ингибированию метаболических путей клетки, блокаде помп клеточного транспорта, появлению апоптоза и вмешательству в митохондриальную функцию [56, 63].

Эмпирически выделен ряд факторов, повышающих риск развития гепатотоксичности:

- возраст более 18 лет;
- ожирение;
- употребление алкоголя или наркотических веществ;
- генетический полиморфизм.

Поражения печени, связанные с приемом лекарственных средств могут быть предсказуемыми, когда они развиваются вскоре от начала использования препарата и дозозависимы; и непредсказуемыми, когда оно появляется после определенного латентного периода и не связано с дозой вещества. Как правило, к тяжелым печеночным патологиям приводят предсказуемые лекарственные поражения, в отличие от непредсказуемых [50, 58].

Основываясь на данных биохимических показателей крови, выделяют три типа гепатотоксичности:

- Гепатоцеллюлярная, которая проявляется в основном недомоганием и болями в правой верхней области живота, что сочетается со значительным повышением уровня aminotransferаз, за которыми может

последовать в тяжелых случаях гипербилирубинемия. Гипербилирубинемия в данной ситуации расценивается как проявление гепатоцеллюлярной желтухи и ассоциируется с 50%-ным риском летального исхода. Если гепатоцеллюлярная печеночная патология сопровождается желтухой, нарушением синтетической функции печени, энцефалопатией, шансы на спонтанное выздоровление низки, и необходимо рассматривать возможность трансплантации органа.

- Холестатическая. Характеризуется развитием зуда и желтухи, что сочетается со значительным повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Обычно такой тип повреждения менее серьезен, чем тяжелые гепатоцеллюлярные синдромы, однако выздоровление может быть длительным. В редких случаях холестатическая гепатотоксичность может привести к хроническому заболеванию печени и развитию синдрома исчезающих желчных протоков (прогрессирующей деструкции внутрипеченочных желчных протоков).

- Смешанный. При этом типе в лабораторных показателях нет доминирующего повышения ни аминотрансфераз, ни щелочной фосфатазы. Клинические симптомы также могут быть смешанными [58, 63].

Коинфекция ВИЧ и туберкулез, особенно если речь идет о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, предусматривают использование многокомпонентных схем химиотерапии указанных заболеваний. В связи с этим, вероятность развития печеночных патологий довольно высока. В данной работе было рассмотрено влияние аминокликозидов и тенофовира как основного компонента АРТ-терапии на функциональное состояние печени пациентов [31, 47, 62, 58].

1.6.1.1 Гепатотоксичность аминокликозидов

Как было описано ранее, аминокликозиды относят к препаратам второго ряда при лечении туберкулезного процесса. Основой для этого послужила их доказанная высокая токсичность для организма человека и быстрое формирование устойчивости микобактерии к данному противомикробному

агенту. Для данного класса антибиотиков характерна выраженная ототоксичность и нефротоксичность, подтвержденная результатами ряда исследований. Побочные эффекты проявляются в результате длительного использования препаратов и применения высоких доз. Все это лимитирует их включение в схемы лечения если имеется возможность замены на менее токсичный препарат, если такая возможность отсутствует, то введение данных средств требует усиленного контроля за состоянием почек пациентов [37, 55].

Что касается влияния аминогликозидов на функции печени, то данных об их гепатотоксичности крайне мало. Возможно, это связано с тем, что основным повреждающим фактором всех лекарственных средств является их метаболизм в печени с образованием активных метаболитов, способных травмировать гепатоциты. Аминогликозиды же в свою очередь не метаболизируются в печени, элиминируясь из организма почками в неизменном виде. Кроме того, нельзя исключать, что нефротоксичность и ототоксичность как побочные эффекты, ограничивающие количество и длительность приема данных препаратов, не позволяют превысить пороговых концентраций вещества в сыворотке, которые приводили бы к патологическим изменениям со стороны функций печени [37, 45, 61, 63].

1.6.1.2 Гепатотоксичность тенофовира

Тенофовир как нуклеозидный ингибитор обратных транскриптаз широко применяется в качестве препарата первой линии при лечении ВИЧ-инфекции, кроме того показана его активность в отношении вируса гепатита В. Тенофовир метаболизируется печенью путем фосфорилирования при помощи клеточных киназ с образованием соответствующих трифосфатов, которые способны проявлять свойства ингибитора обратной транскриптазы вируса иммунодефицита. Стоит отметить, что в данном превращении в активную форму не принимает участия цитохром P-450, активно участвующий в метаболизме большинства ксенобиотиков [4, 72].

Патогенетическим механизмом повреждения клеток печени является способность тенофовира, накапливаясь в митохондриях, ингибировать синтез

митохондриальной ДНК, что сопровождается повышением уровня лактата и лактоацидозу, стеатозу печени, периферической невропатии, миопатии и липоатрофии. Возникают эти патологии, как правило, спустя 6 месяцев и более от начала терапии данным препаратом [4, 74].

Подавление митохондриальной функции вызывает разобщение процессов окисления и фосфорилирования с гиперпродукцией активных форм свободного кислорода (АФСК) и развитием оксидативного стресса как следствие этих процессов, наблюдающегося при стеатозе печени.

При этом недостаточность функций митохондрий приводит к накоплению в цитозоле клетки свободных жирных кислот (СЖК), которое запускает альтернативные пути пероксисомального и микросомального их окисления, с образованием еще большего количества свободных радикалов. При пероксисомальном окислении СЖК образование перекиси водорода происходит в результате действия ацетил-КоА-оксидазы, которая отдает электроны непосредственно на молекулярный кислород. Микросомальное окисление катализируется ферментами цитохрома Р-450 и продуцирует АФСК при помощи флавопротеинопосредованной передачи электронов на кислород. При этом, такой продукт микросомального окисления как дикарбоновые кислоты дополнительно подавляют митохондриальную функцию вследствие действия на процессы окислительного фосфорилирования [4, 50, 72, 74].

Лактоацидоз развивается в ходе нарушения повторного окисления НАДН в НАД⁺, в результате падения уровня которого снижается окисление пирувата пируватдегидрогеназным комплексом. Высокое соотношение НАДН/НАД⁺ и недостаточная утилизация пирувата способствуют образованию и накоплению лактата.

Также недостаток НАД⁺ и ФАД тормозит процессы β-окисления жирных кислот, которые в свою очередь после этерификации могут накапливаться в виде триглицеридов в жировых вакуолях гепатоцитов, либо включаться в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Такое нарушение

окисления жирных кислот может вызвать микровезикулярный стеатоз, а при длительном патологическом воздействии стеатоз смешанной формы [4, 50, 74, 63, 72].

1.6.2 Проблемы терапии сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез.

Нефротоксичность лекарственных препаратов

Эпоха современной медицины была определена огромным расширением фармакологической терапии ранее неизлечимых состояний. К сожалению, однако, некоторые из применяемых препаратов могут оказывать побочное токсическое действие на почки.

Острое повреждение почек - очень распространенный диагноз, который встречается у 60% пациентов в критическом состоянии, и его третья основная причина - токсичность лекарств. Нефротоксичность можно определить как любое повреждение почек, прямо или косвенно вызванное лекарствами, с острой почечной недостаточностью, тубулопатиями и гломерулопатиями как частыми клиническими проявлениями. Некоторыми примерами лекарств, обычно связанными с резким снижением скорости клубочковой фильтрации, являются противовоспалительные средства, антибиотики, такие как ванкомицин и аминогликозиды, и химиотерапевтические средства, такие как цисплатин и метотрексат. Случаи тубулопатии очень распространены при приеме амфотерицина В, полимиксинов и тенофовира, а случаи гломерулопатии распространены при применении ингибиторов VEGF, бисфосфонатов и иммунотерапии, а также часто бывает несколько клинических проявлений, связанных с одним агентом. Ранняя диагностика важна для хорошего исхода лечения пациента, так как снижение воздействия токсического агента на почки требует знания факторов риска и биомаркеров поражения. Общие меры, такие как коррекция гидроэлектrolитических нарушений и гиповолемии, мониторинг уровня маркеров в сыворотке, избегание комбинаций с синергизмом почечного повреждения и поиск аналогичных, менее токсичных вариантов, являются основой для лечения

осложнений, которые все еще распространены и часто могут быть предотвращены [2, 13, 63].

Метаболизм многих лекарств происходит в печени, желудочно-кишечном тракте и почках, в то время как выведение лекарств и метаболитов происходит через почки. Два основных пути почечной экскреции опосредуют, выведение лекарства - клубочковая фильтрация и канальцевая секреция (или некоторая комбинация этих двух путей). Таким образом, канальцевые клетки (и окружающий их интерстиций) подвергаются воздействию потенциально нефротоксичных препаратов через апикальный контакт и клеточное поглощение или транспорт из базолатерального кровотока через клетки с последующим апикальным оттоком в мочу [13, 16].

Поскольку лекарства перемещаются из проксимальных канальцев в петлю Генле и дистальные канальцевые просветы, существует вероятность тубулоинтерстициального повреждения. Повреждение этих более дистальных участков нефрона может произойти из-за осаждения кристаллов лекарства в просвете канальцев и образования обструктивных цилиндров, содержащих лекарство. Тубулоинтерстициальное повреждение в результате воспалительного поражения, связанного с лекарственными средствами, является еще одним механизмом ОПП, вызванным различными лекарствами [3, 16, 46].

Индуцированное лекарством повреждение проксимальных канальцев, может быть вызвано различными механизмами (митохондриальное повреждение, окислительное повреждение, повреждение ДНК), которые приводят к апоптозу, некрозу и другим способам гибели клеток. Лекарства могут способствовать повреждению проксимальных канальцев без ИПТ (изолированной проксимальной тубулопатии), ИПТ или сочетания ИПТ и проксимальной тубулопатии. Клинически проксимальная тубулопатия проявляется гипокалиемией, гипофосфатемией или выраженным синдромом Фанкони, тогда как изолированное ОПП часто осложняется гиперкалиемией и гиперфосфатемией. Комбинированная ОПП и проксимальная

тубулопатия может проявляться низким, нормальным или повышенным уровнем электролитов в сыворотке. Синдром Фанкони и частичная проксимальная тубулопатия часто обратимы, выздоровление обычно занимает до нескольких месяцев, но в редких случаях может быть хроническим [2, 46, 72].

Механизмы, лежащие в основе снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наблюдаемой при повреждении канальцев, точно не известны, но, вероятно, это связано с комбинацией вазоконстрикции афферентных артериол (тубулогломерулярная обратная связь), обратной утечки фильтрата по канальцам и обструкции канальцев апоптозными / некротическими клетками и белками. Функция почек восстанавливается у некоторых, но не у всех пациентов. Это может быть связано с нарушением ремоделирования из-за воспаления, с атрофией канальцев и интерстициальным фиброзом [2, 3].

1.6.2.1 Нефротоксичность аминогликозидов

Несмотря на высокие показатели частоты почечной токсичности, появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, которые, тем не менее, сохраняют чувствительность к данному классу антибиотиков, стало причиной их широкого использования в клинической практике за последние десятилетия [12].

Токсическое воздействие на почки обусловлено накоплением препарата в ткани органа, которое в конечном итоге приводит к дегенерации и отшелушиванию канальцевых клеток. Лекарственные средства фильтруются в клубочках с частичной их резорбцией в проксимальном почечном канальце. Положительный заряд аминогликозидов способствует взаимодействию данных катионных молекул с апикальной мембраной клеток канальцев, фосфолипиды которой заряжены отрицательно [13, 30, 71].

Проксимальный каналец

Апикальная мембрана

Базолатеральная мембрана

*AG - аминогликозид, PL – анионные фосфолипиды, MC – мегалин-кубилиновый эндоцитарный комплекс.

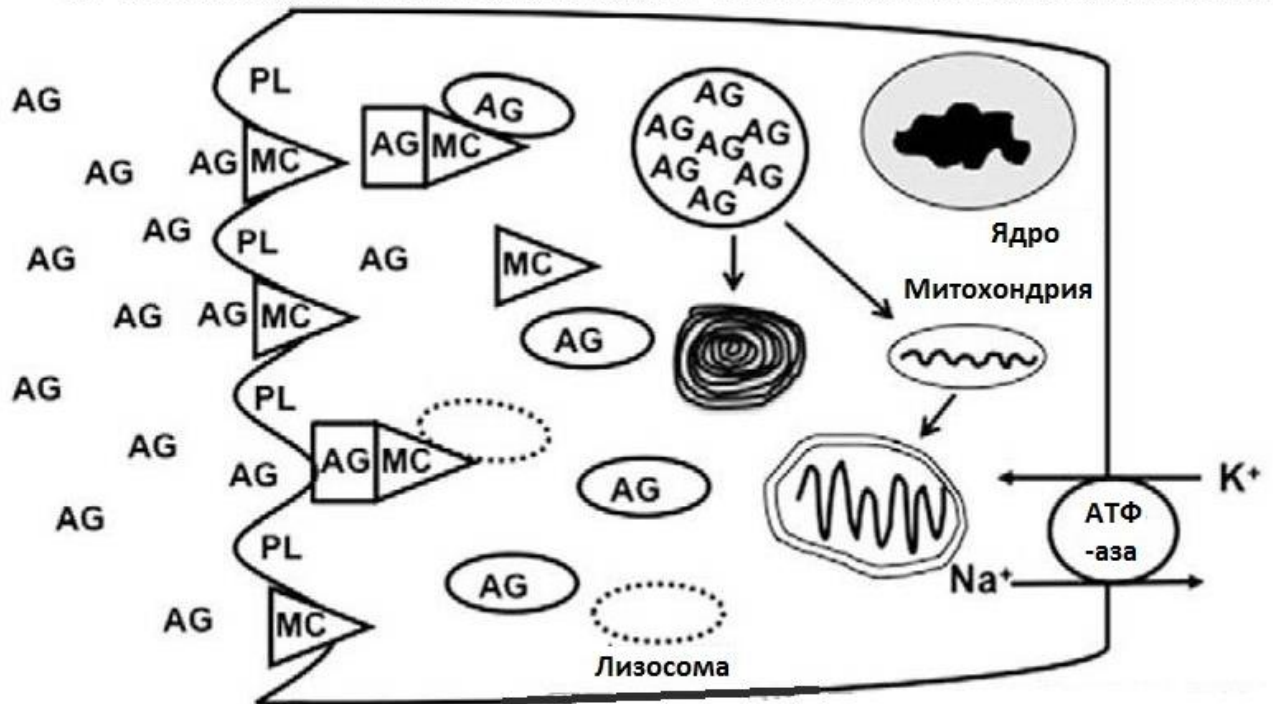


Рис. 6. Транспорт аминогликозидов в клетках проксимальных канальцев [13]

Результатом такого взаимодействия становится связывание препарата и его транспорт в лизосомы при помощи мегалин-кубилинового эндоцитарного рецепторного комплекса. Такой путь поглощения лекарственного средства клетками почечных канальцев приводит к накоплению критических концентраций аминогликозидов, запускающий в свою очередь каскад повреждений приводящих в конечном итоге гибели клеток. Клинически это проявляется проксимальной тубулопатией и/или полномасштабной острой почечной недостаточностью. Основным механизмом токсического воздействия является накопление вещества в лизосомах и как следствие образование миелиновых телец, которые представляют собой фрагменты мембран и поврежденные органеллы, образовавшиеся в результате ингибирования лизосомальных ферментов аминогликозидами. При этом проведение общего анализа мочи может выявить темно-коричневые мелкие гранулированные цилиндры, свидетельствующие развитию острого

канальцевого поражения, которое, однако, не строго специфично для нефротоксичности аминогликозидов. Поэтому, большинство клинических испытаний данной группы антибиотиков проводилось с исследованием уровня креатинина в сыворотке, а периодический мониторинг его концентрации должен предупредить врача о нарастании токсического воздействия на почки [3, 30, 72].

Высокая распространенность случаев почечной токсичности аминогликозидов послужила поводом для разработки клинических рекомендаций, основной смысл которых заключается в избегании назначения данных препаратов всякий раз, когда есть другой менее токсичный вариант терапии, что, к сожалению, не всегда возможно. В таких случаях необходимо принять специальные меры для снижения риска ущерба для организма больного, такие как: коррекция гипокалиемии и гипомagneмии перед инфузией, сокращение времени использования препарата, избегание применения для пациентов с гиповолемией, корректировка дозы и кратности введения антибиотика в зависимости от его уровня в сыворотке крови. Кроме того, увеличение интервалов между инфузиями способствует корректировке высоких значений доз, связанных с частотой проявления токсических свойств на почки [2, 3, 13, 58].

После отмены препарата у пациентов может некоторое время наблюдаться снижение функции почек, которое связано с медленным выведением лекарственного средства из канальцевых клеток. Несмотря на это, прогноз для данных людей хороший, так как исходная почечная функция восстанавливалась в большинстве случаев после прекращения приема аминогликозидов [16, 46].

1.6.2.2 Нефротоксичность тенофовира

Современные противовирусные препараты, применяемые для антиретровирусной терапии, являются высокоэффективными в отношении своего воздействия на вирус, при этом они обладают рядом нежелательных побочных эффектов. В клинической практике широко используются

ингибиторы нуклеотидной обратной транскриптазы: адефовир, цидофовир и тенофовир, при этом, стоит отметить, что клиническое применение адефовира и цидофовира на данный момент ограничено из-за доказанной нефротоксичности этих препаратов. Тенофовир же, более молодой противовирусный агент, считался менее нефротоксичным, что обуславливает его широкое использование в качестве первой линии терапии ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита В [13, 71, 72].

Проксимальный каналец

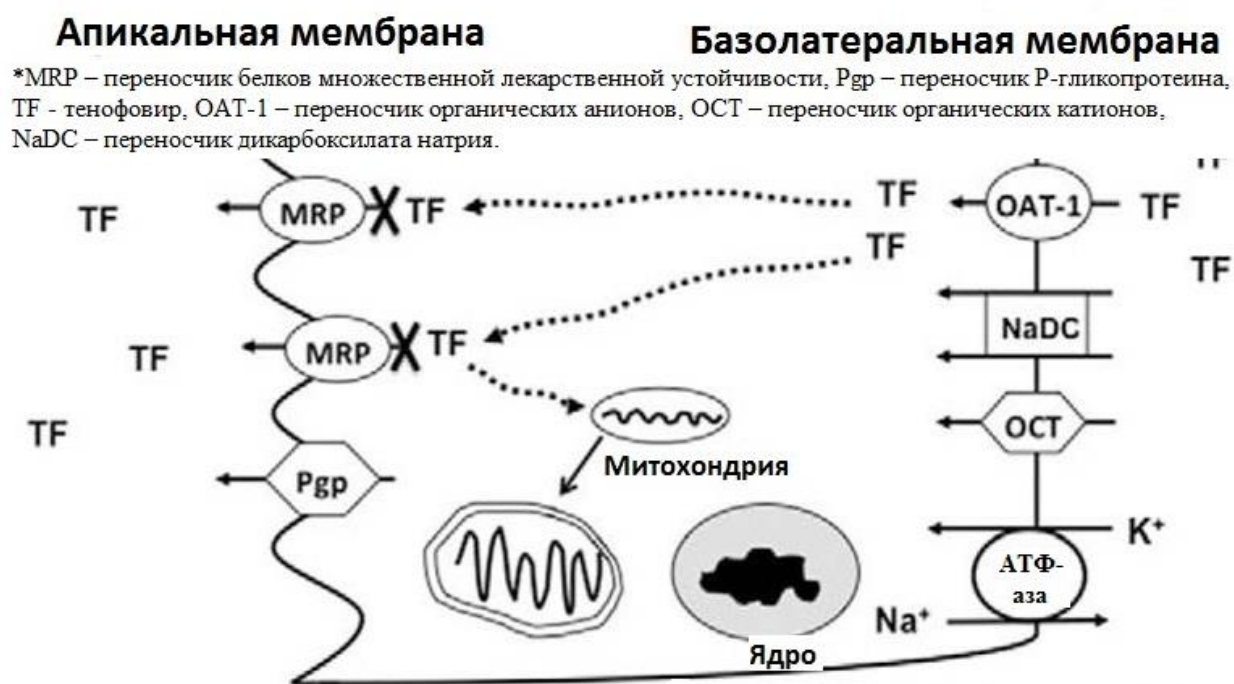


Рис. 7. Транспорт тенофовира в клетках проксимальных канальцев [13]

Первоначальные клинические испытания препарата подтвердили его безопасность для почек, но дальнейшее использование на практике вызывало низкий, но все же значительный, риск поражения этого органа в виде острого почечного повреждения или хронической болезни почек. Патофизиология такого воздействия связана с действием вещества на клетку проксимальных канальцев. Точный механизм неизвестен на сегодняшний день, но результаты ряда исследований показали, что тенофовир накапливается в богатых митохондриями клетках проксимальных канальцев. Препарат активно транспортируется внутрь данных клеток при помощи переносчиков органических анионов, располагающихся на их базолатеральной мембране и

окончательно выводится в просвет канальцев через транспортеры MRP4 и MRP2, находящиеся на апикальной мембране. Такой путь экскреции тенофовира может приводить к острому повреждению канальцев, за счет накопления вещества во внутриклеточном пространстве, когда отток из клеток или наоборот транспорт в них увеличивается. Повышенные концентрации препарата вызывают функциональные нарушения митохондрий, так как данный противовирусный агент является митохондриальным токсином, что приводит в конечном итоге к апоптозу или некрозу канальцевых клеток. В результате такого воздействия на данные клетки может развиваться синдром Фанкони, вызывающий почечный канальцевый ацидоз, фосфатурию, аминоацидурию, глюкозурию с нормогликемией и канальцевую протеинурию [3, 13, 46, 58, 72].

ВЫВОДЫ

1. Оценка активности аланин- и аспаргатаминотрансфераз в сыворотке крови людей выявила возрастание уровня данных маркеров в ходе терапии у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как раздельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира.

2. При определении концентрации общего билирубина сыворотки отмечено повышение данного показателя за время терапии у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как раздельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира.

3. Показано увеличение концентрации креатинина сыворотки крови в течение первых трех месяцев лечения, с постепенным ее снижением до исходных значений к концу терапии у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим как раздельный, так и совместный прием канамицина и тенофовира.

4. Отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации эндогенного креатинина сыворотки в ходе терапии у пациентов, получающих лечение по схемам, подразумевающим прием канамицина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Clercq E. Tenofovir alafenamide (TAF) as the successor of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) // *Biochem Pharmacol.* 2016. 1 Nov. (№ 119). P. 1-7.
2. Drug-induced nephrotoxicity / G.M. Sales, R.D. Foresto // *Association Med Bras* (1992). 2020. № 66. P. 82-90.
3. Drug-induced renal Fanconi syndrome / A.M. Hall, P. Bass, R.J. Unwin // *QJM.* 2014. № 4. P. 261-269.
4. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis / C.H. Tseng, Y.C. Hsu, T.H. Chen [and etc.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. № 12. P. 1039-1052.
5. High Persister Mutants in *Mycobacterium tuberculosis* / H.L. Torrey, I. Keren, L.E. Via [and etc.] // *PLoS One.* 2016. 13 May. (№ 5). P. 10-13.
6. Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? / B. Aloy, I. Tazi, C. Bagnis [and etc.] // *AIDS Rev.* 2016. №18. P. 184-192.
7. Microbe Profile: *Mycobacterium tuberculosis*: Humanity's deadly microbial foe / S.V. Gordon, T. Parish // *Microbiology.* 2018. № 164. P. 437-439.
8. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / K.J. Seung, S. Keshavjee, M.L. Rich // *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015. №5. P. 21.
9. *Mycobacterium tuberculosis* / A. Koch, V. Mizrahi // *Trends Microbiol.* 2018. № 6. P. 555-556.
10. *Mycobacterium tuberculosis* evolutionary pathogenesis and its putative impact on drug development / F. Le Chevalier, A. Cascioferro, L. Majlessi [and etc.] // *Future Microbiol.* 2014. № 8. P. 969-985.

11. *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium / A.L. Bañuls, A. Sanou, N.T. Van [and etc.] // *Med Microbiol*. 2015. № 11. P. 1261-1269.
12. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis / E.H. Ignatius, K.E. Dooley // *Clinical Chest Med*. 2019. № 40. P. 811-827.
13. Perazella M.A. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury // *Curr Opin Crit Care*. 2019. Dec. (№ 25). P. 550-557.
14. Place de la biologie moleculaire dans le diagnostic de la tuberculose [Molecular diagnosis of tuberculosis] / F. Morel, J. Jaffre, W. Sougakoff [and etc.] // *Rev Mal Respir*. 2020. №5. P. 412-416.
15. Priming the tuberculosis drug pipeline: new antimycobacterial targets and agents / J.C. Evans, V. Mizrahi // *Curr Opin Microbiol*. 2018. № 45. P. 39-46.
16. Renal function of MDR-TB patients treated with kanamycin regimens or concomitantly with antiretroviral agents / E.L. Sagwa, N. Ruswa, F. Mavhunga [and etc.] // *International Journal Tuberculosis Lung Dis*. 2017. № 12. P. 1245-1250.
17. Steps towards the discovery of *Mycobacterium tuberculosis* by Robert Koch, 1882 / E. Cambau, M. Drancourt // *Clin Microbiol Infect*. 2014. № 3. P. 196-201.
18. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate / S. Kaneko, M. Kurosaki, N. Tamaki [and etc.] // *J Gastroenterol Hepatol*. 2019. №11. P. 2004-2010.
19. Tenofovir for Prevention of HIV Infection / B. Kaufman, S. Zehtabchi // *Am Fam Physician*. 2017. № 1. P. 96.
20. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis / Y. Han, A. Zeng, H. Liao, [and etc.] // *Immunopharmacol*. 2017. № 42. P. 168-175.
21. The evolution of a neglected disease: tuberculosis discoveries in the centuries / N. Riccardi, D. Canetti, M. Martini [and etc.] // *J Prev Med Hyg*. 2020. № 30. P. 9-12.

22. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex / M. Barbier, T. Wirth // *Microbiol Spectr.* 2016. № 4. P. 19-26.

23. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus / I. Barberis, N.L. Bragazzi, L. Galluzzo [and etc.] // *Prev Med Hyg.* 2017. №58. P. 9-12.

24. The risks of concurrent treatment with tenofovir and aminoglycosides in patients with HIV-associated tuberculosis / C. Kenyon, N. Wearne, R. Burton [and etc.] // *South African Journal HIV Med.* 2011. № 12. P. 43-45.

25. Therapy of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / B.J. Seaworth, D.E. Griffith // *Microbiol Spectr.* 2017. №5. P. 8-13.

26. Tuberculosis and its Treatment: An Overview / R. Bansal, D. Sharma, R. Singh // *Mini Rev Med Chem.* 2018. №18 (1). P. 58-71.

27. Актуальные вопросы фармакотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А. [и др.] // *Вестник ВолГМУ.* 2015. №1 (53). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-farmakoterapii-tuberkuleza-u-vich-infitsirovannyh> (дата обращения: 16.03.2021).

28. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, Ю.Р. Зюзя [и др.] // *Терапевтический архив.* 2011. № 11. С.25-31.

29. Анализ результатов и осложнений антиретровирусной терапии. Обзор литературы / З.С. Гуриева, Г.А. Гипаева // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум».* 2020. №XV. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezultatov-i-oslozhneniy-antiretrovirusnoy-terapii-obzor-literatury> (дата обращения: 03.02.2021).

30. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы // *РФК.* 2020. №6.

URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-bolezn-pochek-sovremennoe-sostoyanie-problemu> (дата обращения: 12.05.2021).

31. ВИЧ-инфекция и туберкулез в пульмонологическом стационаре / Поваляева Л.В., Вдоушкина Е.С., Калинин А.В. [и др.] // Главврач Юга России. 2019. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vich-infektsiya-i-tuberkulez-v-pulmonologicheskom-statsionare> (дата обращения: 01.03.2021).

32. Владимиров А.В., Цыбикова Э.Б. Преждевременная смертность от ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prezhdevremennaya-smertnost-ot-vich-infeksii-i-tuberkuleza> (дата обращения: 24.02.2021).

33. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. 2016. № 1. С.81-86.

34. Воробьева О. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза - современные взгляды на проблему // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2008. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennaya-ustoychivost-mikobakteriy-tuberkuleza-sovremennye-vzglyady-na-problemu-1> (дата обращения: 12.01.2021).

35. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад о туберкулезе, 2016 г. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2016 г.

36. Генерализованный туберкулез – маркер ВИЧ-инфекции / Т.В. Карасева, А.В. Козлова, С.Н. Лешок [и др.] // Университетская медицина Урала. 2017. № 2. С. 62-64.

37. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов / А. И. Долгушина, И. А. Волчегорский, П.Н. Новоселов [и др.] // ЭиКГ. 2018. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotoksichnost-protivotuberkuleznyh-preparatov> (дата обращения: 13.01.2021).

38. Динамика характеристик группы пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 3-летнее наблюдение / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 5. С.35-40.

39. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости / С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова, Е. Е. Ларионова [и др.] // Вестник РГМУ. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izoniazid-rezistentnye-mycobacterium-tuberculosis-chastota-vyyavleniya-spektry-rezistentnosti-i-geneticheskie-determinanty> (дата обращения: 3.03.2021).

40. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2011. 315 с.

41. Клинико-диагностические особенности инфильтративного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л.В. Поваляева, Н.Н. Виктор, Е.А. Бородулина [и др.] // Медицинский альманах. 2011. № 6. С.277-279.

42. Ковальчук Т.В. Резистентность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам // FORCIPE. 2020. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezistentnost-mikobakteriy-tuberkuleza-k-protivotuberkuleznym-preparatam> (дата обращения: 21.01.2021).

43. Колядина А.А., Артемьев К.В. Антиретровирусная терапия при лечении ВИЧ-инфекции (АРВТ). Перспективы // FORCIPE. 2019. №Приложение. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antiretrovirusnaya-terapiya-pri-lechenii-vich-infektsii-arvt-perspektivy> (дата обращения: 12.02.2021).

44. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции / Дьячкова Е.В., Кузнецова К.С., Никольская М.В. // Вестник ПензГУ. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnye-sostoyaniya-pri-vich-infektsii> (дата обращения: 02.03.2021).

45. Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени - одна из важных проблем у коморбидного пациента // Consilium

Medicum. 2019. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennye-porazheniya-pecheni-odna-iz-vaznyh-problem-u-komorbidnogo-patsienta> (дата обращения: 11.02.2021).

46. Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз / О.Д. Остроумова, М.В. Клепикова, К.К. Джамихов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. 2020. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvenno-indutsirovannyy-ostryy-kanaltsevyi-nekroz> (дата обращения: 13.03.2021).

47. Летальность больных туберкулезом в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции / Л.Н. Савоненкова, С.В. Анисимова, Ю.Д. Сидорова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/letalnost-bolnyh-tuberkulezom-v-usloviyah-epidemii-vich-infektsii> (дата обращения: 26.02.2021).

48. Литусов Н.В. Вирус иммунодефицита человека. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. 31 с.

49. Литусов Н.В. Микобактерии туберкулеза. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во ГБОУ ВПО УГМУ, 2015. 52 с.

50. Лукашик С.П., Карпов И.А. Острая печеночная недостаточность у взрослых // КМАХ. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-pechenochnaya-nedostatochnost-u-vzroslyh> (дата обращения: 01.02.2021).

51. Макаров В.К., Макаров П.В. Антиретровирусная терапия и эффективность лечения коинфекции ВИЧ/туберкулез // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2019. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antiretrovirusnaya-terapiya-i-effektivnost-lecheniya-koinfektsii-vich-tuberkulez> (дата обращения: 12.03.2021).

52. Макаров И.П. Липиды и антиретровирусная терапия ко-инфекции туберкулез/ВИЧ // Медицинская сестра. 2018. №8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lipidy-i-antiretrovirusnaya-terapiya-ko-infektsii-tuberkulez-vich> (дата обращения: 12.03.2021).

53. Маркосян, А.А. Вопросы возрастной физиологии. Москва: Просвещение, 1974. 223 с.

54. Мифы и факты о безопасности антибактериальных препаратов / Р.С. Козлов, О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mify-i-fakty-o-bezopasnosti-antibakterialnyh-preparatov> (дата обращения: 13.02.2021).

55. Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек / Е. А. Сокова, В. В. Архипов, И. А. Мазеркина [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-otsenki-lekarstvennogo-porazheniya-pochek> (дата обращения: 14.04.2021).

56. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н. В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Эл. науч. журн. Социальные аспекты здоровья населения. 2012. URL: <http://vestnik.mednet.ru>.

57. Одновременное выявление туберкулеза и ВИЧ-инфекции / А.Л. Юдин, Н.И. Афанасьева, В.Д. Блажко [и др.] // Российский медицинский журнал. 2017. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/odnovremennoe-vyyavlenie-tuberkuleza-i-vich-infektsii> (дата обращения 13.03.2021).

58. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, С.В. Ситникова // Журнал инфектологии. 2014. № 3. С.51-55.

59. Основы клинической биохимии: пособие для студентов медико-диагностического факультета / С.В. Лелевич [и др.]. Гродно: ГрГМУ, 2013. 184 с.

60. Особенности ВИЧ-инфекции у взрослых / Л.Н. Афтаева, В.Л. Мельников, С.В. Вотолкина [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-vich-infektsii-u-vzroslyh> (дата обращения: 15.04.2021).

61. Особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза / О.П. Григорьева, Н.Д.

Савенкова, М.Э. Лозовская // Педиатр. 2013. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-zabolevaniy-pochek-u-detey-infitsirovannyh-mikobakteriyami-tuberkuleza> (дата обращения: 10.03.2021).

62. Оценка влияния характера туберкулезного процесса на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева, [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-haraktera-tuberkuleznogo-protssessa-na-ishod-statsionarnogo-etapa-lecheniya-u-patsientov-s-sochetaniem-tuberkuleza-i> (дата обращения: 05.07.2021).

63. Пантелеев А.М. Состояние печени у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на фоне комбинированного лечения // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-pecheni-u-bolnyh-tuberkulezom-i-vich-infektsiey-na-fone-kombinirovannogo-lecheniya> (дата обращения: 03.04.2021).

64. Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. № 1. С. 16-22.

65. Передача лекарственно-устойчивого туберкулеза в эндемичных по ВИЧ условиях / П. Я. Хан, Т. А. Йейтс, М. Осман [и др.] // Ланцет. Инфекционные болезни. 2019. № 3. С.77-88.

66. Проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Иркутской области / В. Я. Розенберг, Ю. К. Плотникова, О. Г. Кошкина [и др.] // Актуальные проблемы фтизиатрии: мат-лы науч.-практ. конф., посвященной 90-летию противотуберкулезной службы Иркутской области. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО «ИГМАПО». 2013. С. 51-53.

67. Проскура Л.В. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Наука и здравоохранение. 2013. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetanie-tuberkuleza-i-vich-infektsii> (дата обращения 11.03.2021).

68. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protokoly-lecheniya-bolnyh-vich-infektsiey> (дата обращения: 11.03.2021).

69. Профилактика туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе / Е.С. Довгополюк, Л.В. Пузырева, Л.И. Левахина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 2. С.13-15.

70. Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Г.С. Авезова, А.Ж. Джуманазарова, Ш.Э. Чориева // International scientific review. 2020. №LXVII. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-tuberkuleza-s-mnozhestvennoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu> (дата обращения: 05.03.2021).

71. Регистр лекарственных средств России: [сайт]. Москва. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения 22.02.2021)

72. Риск нефротоксичности у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, леченным канамицином / капреомицином, с или без одновременного применения тенофовирсодержащей антиретровирусной терапии / Перумал Р., Абдельгани Н., Найдун Н. [и др.] // Журнал JAIDS по синдромам приобретенного иммунодефицита. 2018. № 5. С. 536-542.

73. Синицын М.В., Аюшеева Л.Б., Колпакова Л.В. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Медицинский вестник Юга России. 2016. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-himioprofilaktiki-tuberkuleza-u-bolnyh-vich-infektsiey> (дата обращения: 28.03.2021).

74. Ситдииков И.И., Москалева А.В., Власова Т.И. Гепатотоксические эффекты антиретровирусной терапии - миф или реальность (обзорная статья) // Вестник СМУС74. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatotoksicheskie-effekty-antiretrovirusnoy-terapii-mif-ili-realnost-obzornaya-statya> (дата обращения: 25.03.2021).

75. Сочетанные инфекции. Туберкулез и ВИЧ-инфекция / В.Ю. Мишин, А.В. Мишина, М.В. Левченко [и др.] // Consilium Medicum. 2017. №11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannye-infektsii-tuberkulez-i-vich-infektsiya>.

76. Туберкулез и обмен липидов / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. 2016. № 6. С.32-37.

77. Туберкулез легких / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Л. А. Барышникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 10. С. 29-31.

78. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией / Г.В. Ленок, О.К. Былкова, М.Ю. Кушеверская [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-bolnyh-s-vich-infektsiey>.

79. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией / Л.В. Поддубная, Т.В. Зырянова, О.В. Игоница [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tuberkulez-u-lits-s-progressiruyushey-vich-infektsiey> (дата обращения: 12.04.2021).

80. Устойчивость к противомикробным препаратам *Mycobacterium tuberculosis*: механистические и эволюционные перспективы / С. М. Гигли, С. Боррелл, А. Траунер [и др.] // Обзоры микробиологии FEMS. 2017. №3. С. 354–373.

81. Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом / О.Г. Иванова, А.В. Мордык, Е.И. Краснова // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-neblagopriyatnogo-ishoda-zabolevaniya-u-patsientov-s-vich-assotsirovannym-tuberkulezom> (дата обращения: 21.01.2021).

82. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Российское общество фтизиатров: официальный сайт. Москва.2020. URL: <http://roftb.ru/>(дата обращения 01.03.2021)

83. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Российское общество фтизиатров: официальный сайт. Москва.2020. URL: <http://roftb.ru/>(дата обращения 01.03.2021)

84. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (Издание третье). Российское общество фтизиатров: официальный сайт. Москва.2020. URL: <http://roftb.ru/>(дата обращения 02.03.2021)

85. Федеральные клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов в области ВИЧ/СПИДа: официальный сайт. Москва. 2020. URL: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020>

86. Хаирова Я.Р., Скорodelова М.И., Никольская М.В. Оппортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции // Вестник ПензГУ. 2021. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opportunisticicheskie-infektsii-pri-vich-infektsii> (дата обращения: 05.02.2021).

87. Цыбикова Э. Б., Сабгайда Т. П. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Здравоохранение РФ. 2012. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-tuberkuleza-sochetannogo-s-vich-infektsiey> (дата обращения 12.04.2021).

88. Цыбикова Э.Б., Сюнякова Д. А. Проблемы туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: материалы ВОЗ в публикациях российских авторов // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-tuberkuleza-s-mnozhestvennoy-i-shirokoy-lekarstvennoy-ustoychivostyu-vozbuditelya-materialy-voz-v-publikatsiyah-rossiyskih> (дата обращения: 02.03.2021).

89. Черствая Е.В. Сравнительная характеристика особенностей ВИЧ-ассоциированного туберкулеза легких в зависимости от лекарственной

чувствительности возбудителя // Территория науки. 2018. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-harakteristika-osobnostey-vich-assotsirovannogo-tuberkuleza-legkih-v-zavisimosti-ot-lekarstvennoy-chuvstvitelnosti> (дата обращения: 21.02.2021).

90. Эффективность различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией / А. В. Мишина, И. П. Чернова, В. И. Митрушкина [и др.] // ПМ. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-razlichnyh-rezhimov-himioterapii-u-vpervye-vyyavlennyh-bolnyh-tuberkulezom-legkih-sochetannym-s-vich-infektsiey> (дата обращения: 01.02.2021).

91. Якимович Е.П., Немцова В.В., Ключников Д.А. Возрастная анатомия, физиология и гигиена: [Электронный ресурс]: Учебное пособие для вузов. Владивосток: Дальневосточный федеральный университет, 2018. URL:http://uss.dvfu.ru/e-publications/2018/vozrast_anatomiya_fiziologiya_i_gigiena_2018.pdf