BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ В СУРХАНДАРЬИНСКОЙ И КАШКАДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТЯХ

Холбаев А.Ю.,
Жунайдуллоев Ш.Х.,
Абдурахмонов А.Ш.
Кафедра инфекционных болезней, дерматовенерологии, фтизиатрии и пульмонологии, Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского университета, г. Термез, Узбекистан
doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.24030305

Аннотация. Лекарственно-устойчивый туберкулёз (ЛУ-ТБ) остаётся одной из наиболее сложных проблем фтизиатрии из-за длительного и токсичного лечения. Одним из модифицируемых факторов, который может влиять на течение процесса, считается обеспеченность организма витамином D. В обзоре систематизированы публикации о распространённости дефицита 25(OH)D при туберкулёзе, его связи с клинической картиной, лабораторными показателями и лекарственной устойчивостью возбудителя, а также о результатах дополнительного назначения витамина D. Установлено, что у больных туберкулёзом, включая ЛУ-ТБ, дефицит витамина D выявляется значительно чаще, чем в контроле, однако убедительных доказательств пользы его добавления к противотуберкулёзной терапии пока нет. Данных по Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областям в доступных источниках не обнаружено, что обосновывает необходимость региональных исследований.

Ключевые слова: туберкулёз лёгких, лекарственная устойчивость, витамин D, 25(OH)D, дефицит, Сурхандарьинская область, Кашкадарьинская область.

Введение

Туберкулёз остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в мире, а рост доли случаев с устойчивостью микобактерий к изониазиду и рифампицину существенно осложняет контроль над ним. Лечение ЛУ-ТБ занимает много месяцев, требует препаратов с выраженными побочными эффектами и нередко заканчивается неудачей. В этих условиях внимание исследователей привлекают факторы организма пациента, способные усиливать или ослаблять эффект химиотерапии, в первую очередь нутритивный статус и состояние иммунитета.

Интерес к витамину D при туберкулёзе имеет давнюю историю: до появления антибиотиков его высокие дозы применяли как лечебное средство [7]. Сегодня известно, что активные метаболиты витамина D участвуют в регуляции врождённого иммунного ответа на Mycobacterium tuberculosis. Вместе с тем у больных ЛУ-ТБ, которые длительно находятся на стационарном и амбулаторном лечении, снижены масса тела и пребывание на солнце, нарушено питание, а часть препаратов влияет на метаболизм витамина D. Всё это делает вопрос о его дефиците у данной категории пациентов клинически значимым.

Цель работы: обобщить опубликованные данные о клинико-лабораторных особенностях дефицита витамина D у больных туберкулёзом лёгких, в том числе лекарственно-

устойчивым, и определить задачи для исследования в Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областях.

Материал и методы

Выполнен аналитический обзор англоязычных и русскоязычных публикаций, найденных в открытых источниках (PubMed Central, DOAJ, электронные архивы журналов) по сочетаниям терминов «туберкулёз», «лекарственная устойчивость», «витамин D», «25(OH)D». Отбирались оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, в которых оценивался уровень витамина D у больных туберкулёзом или эффект его назначения. Данные сопоставлялись по странам, критериям дефицита и клиническим характеристикам пациентов.

Результаты и обсуждение

Роль витамина D в противотуберкулёзном иммунитете

Витамин D поступает с пищей в небольших количествах, основная его часть синтезируется в коже под действием ультрафиолета B. В печени он превращается в 25(OH)D, концентрация которого служит основным показателем обеспеченности, а затем в активную форму 1,25(OH)2D. Рецепторы к витамину D присутствуют на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках [13]. После распознавания возбудителя в макрофагах возрастает активность 1α-гидроксилазы, что приводит к образованию кателицидина, пептида с прямым действием против микобактерий [1]. При недостатке субстрата этот механизм работает хуже, что теоретически благоприятствует размножению возбудителя и более тяжёлому течению процесса.

Распространённость дефицита при туберкулёзе

Низкая обеспеченность витамином D у больных туберкулёзом описана практически во всех регионах. В Якутии недостаточность выявлена у 95,5% обследованных, причём тяжёлый дефицит (менее 10 нг/мл) отмечен у 48,9%, а нормальный уровень имели лишь 4,5% пациентов [7]. В когорте из Карачи дефицит обнаружили у 79% участников, а низкий уровень витамина D был связан с пятикратным ростом риска прогрессирования заболевания среди контактных лиц [1]. Пакистанские авторы сообщают о дефиците у 57% больных против 33% в контроле [2], а при сравнении больных и здоровых людей отношение шансов дефицита составило 3,8 [3]. В Казахстане, ближайшем к Узбекистану по климатическим и социальным условиям государстве, распространённость дефицита также оказалась высокой и ассоциировалась с прогрессированием туберкулёза; кроме того, предполагается роль полиморфизмов гена рецептора витамина D (в частности, BsmI) как возможных биомаркеров [8].

Необходимо учитывать, что сравнение работ затруднено различиями в пороговых значениях. Чаще дефицитом считают уровень 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточностью 20–30 нг/мл, а в ряде исследований выделяют тяжёлый дефицит менее 10 нг/мл. Различаются также методы определения (иммуноферментный анализ, электрохемилюминесценция, масс-спектрометрия), что влияет на абсолютные значения. Дефицит витамина D выявляется и у пациентов без туберкулёза, поэтому причинная связь не доказана: низкий уровень может быть как фактором риска, так и следствием болезни, поскольку воспаление, снижение аппетита и малоподвижность сами по себе уменьшают концентрацию 25(OH)D [3].

Особенности при лекарственно-устойчивом туберкулёзе

По данным индийских исследований, у всех обследованных больных ЛУ-ТБ (моно-устойчивость к изониазиду, МЛУ-, пре-ШЛУ- и ШЛУ-ТБ) наблюдалась выраженная

склонность к дефициту 25(OH)D, тогда как различия по уровню кальция были статистически незначимыми [4]. Другая работа из Северной Индии, где сравнивались больные МЛУ-ТБ, лекарственно-чувствительным ТБ и контроль, подчёркивает вклад рациона и инсоляции в низкие показатели [5]. В пакистанском исследовании средний уровень 25(OH)D при МЛУ-ТБ составил 15,41 ± 4,67 нг/мл, и дефицит был более выражен у женщин, лиц с низким индексом массы тела и больных внелёгочными формами [2]. В то же время в другой работе разница между больными с сохранённой чувствительностью и с МЛУ-ТБ не достигла статистической значимости [3], поэтому утверждать, что устойчивость возбудителя сама по себе снижает уровень витамина D, пока нельзя.

Клинические проявления лучше прослеживаются в связи с тяжестью процесса. Украинские авторы, обследовавшие 45 больных с сохранённой чувствительностью, 41 больного МЛУ-ТБ и 30 здоровых лиц, показали, что содержание 25(OH)D в сыворотке у больных достоверно ниже, чем в контроле, и зависит от выраженности интоксикационного синдрома: при тяжёлой интоксикации дефицит выявлялся у 89% больных первой группы и у 94% второй [6]. Сходная закономерность описана для низкой массы тела: у больных с дефицитом индекс массы тела был в среднем ниже (около 19,5 кг/м2 против 21,7 кг/м2 при нормальном уровне) [2].

Для больных ЛУ-ТБ существуют дополнительные причины дефицита. Длительные курсы терапии сопровождаются снижением аппетита, тошнотой и ограничением пребывания на открытом воздухе. Рифампицин и изониазид, по имеющимся фармакологическим данным, могут влиять на ферменты метаболизма витамина D, а поражение печени, нередкое при приёме противотуберкулёзных препаратов, нарушает его гидроксилирование. Эти механизмы носят предположительный характер и требуют подтверждения в клинических исследованиях именно на группах с ЛУ-ТБ. В лабораторном профиле наряду с 25(OH)D целесообразно оценивать общий и ионизированный кальций, фосфор, паратгормон, щелочную фосфатазу, показатели белкового обмена и маркёры воспаления, чтобы отделить дефицит от сопутствующих нарушений минерального обмена.

Витамин D как дополнение к противотуберкулёзной терапии

Наблюдение за малавийскими пациентами показало, что концентрация 25(OH)D повышалась на фоне самого лечения независимо от ВИЧ-статуса, а связи между исходным уровнем и ответом на терапию выявлено не было [9]. Метаанализы рандомизированных исследований дают неоднородные результаты: в одном из них, охватившем пять работ и 841 впервые выявленного больного, дополнительного эффекта от витамина D не обнаружено, при этом побочных реакций не прибавлялось [12]; другие авторы отмечают противоречивость данных и зависимость результата от дозы, исходного уровня и генотипа рецептора [10, 11]. Для профилактики эффект также не доказан: в метаанализе шести исследований (15 677 участников) витамин D не снижал риск инфицирования (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,79–1,14) и развития активного туберкулёза (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,56–1,05), но был безопасен [13]. К сходному выводу пришло крупное исследование среди монгольских школьников с исходным дефицитом: заболевание туберкулёзом развилось у 21 ребёнка в группе витамина D и у 25 в группе плацебо (скорректированный относительный риск 0,87) [14].

Таким образом, имеющиеся доказательства не позволяют рекомендовать витамин D как обязательный компонент схем лечения, однако они не опровергают целесообразность коррекции выраженного дефицита как нутритивной меры. Работ, оценивавших такую

коррекцию именно у больных ЛУ-ТБ, крайне мало, и именно эта группа остаётся наименее изученной.

Региональные аспекты: Сурхандарьинская и Кашкадарьинская области

В доступных нам источниках не найдено публикаций, где бы уровень витамина D изучался у больных ЛУ-ТБ в Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областях. Эти регионы расположены на юге страны, отличаются жарким климатом и большим числом солнечных дней, поэтому априори дефицит мог бы считаться маловероятным. Однако опыт других стран показывает, что обеспеченность витамином D определяется не только широтой, но и одеждой, длительностью пребывания в помещении, питанием, возрастом, полом и состоянием здоровья [5]. Следовательно, вопрос о фактической обеспеченности больных ЛУ-ТБ южных областей Узбекистана требует прямого измерения, а не экстраполяции климатических данных.

Заключение

1. У больных туберкулёзом лёгких, включая лекарственно-устойчивые формы, дефицит витамина D встречается значительно чаще, чем среди здоровых лиц, и нередко принимает тяжёлую форму.
2. Наиболее часто дефицит сочетается с низким индексом массы тела, выраженным интоксикационным синдромом, женским полом и внелёгочным поражением; изменения уровня кальция менее показательны.
3. Связь между дефицитом витамина D и самой лекарственной устойчивостью не подтверждена однозначно, а причинно-следственные отношения остаются неясными.
4. Доказательства пользы дополнительного назначения витамина D для лечения и профилактики туберкулёза противоречивы, при этом препарат хорошо переносится.
5. Для Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областей необходимы собственные исследования: определение 25(OH)D, кальция, фосфора и паратгормона у больных ЛУ-ТБ с анализом клинических данных (форма и распространённость процесса, интоксикация, масса тела, сопутствующие заболевания, сроки конверсии мокроты).

Литература

1. Talat N., Perry S., Parsonnet J., Dawood G., Hussain R. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression // Emerg Infect Dis. 2010. Vol. 16, No. 5. P. 853–855. doi:10.3201/eid1605.091693.
2. Vitamin D deficiency in patients with tuberculosis // J Coll Physicians Surg Pak. 2013. Vol. 23, No. 11. P. 780–783.
3. Vitamin D deficiency in tuberculosis // Pak Armed Forces Med J. 2014. Vol. 64, No. 3. P. 479–483.
4. Choubey S. et al. 25-hydroxy vitamin D and calcium levels in patients of drug resistant tuberculosis: a retrospective study from a tertiary care institute of Eastern India // J Clin Diagn Res. 2022 (Mar).
5. Rathored J., Sharma S.K., Chauhan A., Singh B. et al. Low serum vitamin D in North Indian multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients: the role of diet and sunlight // Ann Med. 2023 (Dec).