

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

ЯСІНСЬКИЙ РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.24-002.5-06:616.98:578.828ВІЛ]-085

**КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ
НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ З УРАХУВАННЯМ
ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Шальмін Олександр Самуїлович
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	13
1.1. Епідеміологія ко-інфекції ТБ/ВІЛ.....	14
1.2. Патогенез та імуноморфологічні особливості ко-інфекції ТБ/ВІЛ.....	16
1.3. Особливості клінічних проявів захворювання при ко-інфекції ТБ/ВІЛ.....	19
1.4. Роль біохімічних змін у розвитку синдрому системної запальної відповіді та перебігу захворювання у хворих на туберкульоз, ВІЛ/СНІД та ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.....	21
1.5. Особливості лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.....	32
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
2.1. Клінічна характеристика дослідження та групи хворих.....	38
2.2. Методи обстеження хворих.....	40
2.3. Методики лікування хворих.....	43
2.4. Статистична обробка результатів дослідження.....	45
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТБ/ВІЛ.....	47
3.1. Клінічні особливості перебігу захворювання у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.....	47
3.2. Імунологічні особливості перебігу туберкульозу при ко-інфекції ТБ/ВІЛ.....	56
3.3. Особливості перебігу захворювання у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ за гематологічними та біохімічними показниками.....	63
3.4. Кореляційні зв'язки між гематологічними та біохімічними	

показниками у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.....	71
РОЗДІЛ 4 ФАКТОРИ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТБ/ВІЛ ТА ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	76
4.1. Фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ.....	77
4.2. Варіанти перебігу захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ.....	84
4.3. Фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ.....	93
4.4. Варіанти перебігу захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ.....	99
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТБ/ВІЛ.....	109
5.1. Динаміка лабораторних (гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників у хворих на ВДТБ/ВІЛ в процесі лікування.....	110
5.2. Ефективність лікування хворих на ВДТБ/ВІЛ за клініко- рентгенологічними та лабораторними показниками.....	120
5.3. Динаміка лабораторних (гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників у хворих на РТБ/ВІЛ в процесі лікування.....	127
5.4. Ефективність лікування хворих на РТБ/ВІЛ за клініко- рентгенологічними та лабораторними показниками.....	136
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	143
ВИСНОВКИ	159
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	162
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

А/Г	– альбумін-глобулінове співвідношення,
АОЗ	– антиоксидантний захист організму,
АРТ	– антиретровірусна терапія,
АФГ	– альдегідфенілгідрозон,
АФК	– активні форми кисню,
ВГ	– вірусний гепатит,
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз,
ВДТБ/ВІЛ	– вперше діагностований туберкульоз у хворих на ВІЛ,
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я,
ВРПО	– вільно-радикальне перекисне окислення,
ВТ	– вогнищевий туберкульоз,
ВШ	– відношення шансів,
ГП	– глутатіонпероксидаза,
ГР	– глутатіонредуктаза,
ГТ	– глутатіонтрансфераза,
ГЦГД	– глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію,
ДІ	– довірчий інтервал,
ДК	– югати,
ДТ	– дисемінований туберкульоз легень,
ІЛ	– інтерлейкіни,
ін	– показники, визначені при метал-індукованому окисленні,
ІТ	– інфільтративний туберкульоз легень,
ІФ	– інтенсивна фаза лікування,
ІФН γ	– інтерферон- γ ,
ІЯЗ	– індекс ядерного зрушення,

КФГ	– кетонфенілгідрозон,
ЛІ	– лімфоцитарний індекс,
ЛШ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації,
МБТ	– мікобактерії туберкульозу,
МДА	– малоновий діальдегід,
МСМ	– молекули середніх мас,
НАДФН	– нікотинаденіндинуклеотидфосфат відновлений,
НУОС	– нетуберкульозні ураження органів і систем,
ОКЛ	– основний курс лікування,
ОМБ	– окислювальна модифікація білків,
ПГФЗ	– показники гострої фази запалення,
ПЗТБ	– позалегеневий туберкульоз,
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція,
ПОБ	– перекисне окислення білків,
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів,
ПОН	– поліорганна недостатність,
ПТП	– протитуберкульозні препарати,
РТБ	– рецидив туберкульозу,
РТБ/ВІЛ	– рецидив туберкульоз у хворих на ВІЛ,
РФ	– ревматоїдний фактор,
СГ	– сіроглікоїди,
СІН	– споживачі ін'єкційних наркотиків,
СОД	– супероксиддисмутаза,
сп	– показники, визначені при спонтанному окисленні,
СРБ	– С-реактивний білок,
ССЗВ	– синдром системної запальної відповіді,
ТБ	– туберкульоз,
ТББ	– туберкульоз бронхів,
ТБВГЛЗ	– туберкульоз внутрішньо-грудних лімфатичних залоз,

ТБ/ВІЛ	– ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ,
ТБПЛЗ	– туберкульоз периферичних лімфатичних залоз,
ТК	– трієнкетони,
Тх	– Т-лімфоцити хелпери,
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин- α ,
ХБ	– хронічний бронхіт,
ШО	– шифові основи,
α_1 -АТ	– α_1 -антитрипсин,
Нв	– гемоглобін,
Ме	– медіана,
Q ₂₅ та Q ₇₅	– 25-й та 75-й процентілі,

ВСТУП

Актуальність теми. Через високу розповсюдженість туберкульозу (ТБ) та зростання епідемії ВІЛ/СНІДу в світі виникла проблема поєданого захворювання ВІЛ/СНІДу і туберкульозу [216]. Актуальною ця проблема на сьогодні є і в Україні, де відзначаються високі темпи поширення обох захворювань і, як наслідок, зростання захворюваності на ко-інфекцію [91, 102, 126]. Для лікування ко-інфекції застосовуються протитуберкульозні препарати (ПТП), антиретровірусна терапія (АРТ) та засоби для лікування опортуністичних захворювань. Така терапія дозволяє знизити ризик летальності, збільшує частоту припинення бактеріовиділення [55, 275]. Але паралельно цьому визначаються проблеми, пов'язані із одночасним прийомом ПТП та АРТ: сумація побічних дій, зниження комплаєнтності пацієнтів, ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи та посилення окислювального стресу [11, 17, 98, 128, 131, 179, 184, 224, 230, 238, 276, 282], що зумовлює пошуки причин виникнення таких проблем та шляхів їх подолання.

Вагому роль у патогенезі ТБ та ВІЛ/СНІДу мають біохімічні зміни в організмі, зокрема, прозапальні зрушення у гематологічних показниках, маркерах гострої фази запалення, дисбаланс у системі «оксиданти-антиоксиданти», які створюють передумови для виникнення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) та зумовлюють несприятливий перебіг захворювання [139, 198]. Встановлено позитивний вплив окремого застосування апротиніну, глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (ГЦГД) на динаміку клініко-рентгенологічних і лабораторних показників у хворих на ТБ [15, 54, 121, 166, 227, 291], але відсутні дані про їх застосування у комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

У теперішній час порівняно мало робіт присвячено вивченню біохімічних змін при ко-інфекції ТБ/ВІЛ, а саме – перекисному окисленню ліпідів (ПОЛ),

активності каталази, тіол-дисульфідним сполукам системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та ін. [37, 197, 205, 234, 236, 240, 265, 266, 281]. Не встановлені особливості перекисного окислення білків (ПОБ), роль біохімічних змін у прогресуванні ТБ при ко-інфекції, відсутні дані щодо факторів ризику прогресування захворювання.

Таким чином, на сьогодні недостатньо вивчені у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ біохімічні зміни (ПОБ, ПОЛ та АОЗ), особливо під впливом етіотропного лікування, відсутні дані про фактори ризику прогресування ТБ при ко-інфекції та схеми патогенетичної терапії для корекції біохімічних порушень залежно від особливостей перебігу захворювання, що зумовило проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Покращення ефективності і переносимості поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0110U00905) та «Дослідження динаміки стану імунітету, встановлення критеріїв його порушення та розробка своєчасної їх корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в процесі інтенсивної фази лікування» (№ державної реєстрації 0114U000969).

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із вперше діагностованим (ВДТБ) та рецидивами туберкульозу (РТБ) легень шляхом розробки диференційованої патогенетичної терапії для корекції біохімічних порушень на основі урахування факторів ризику прогресування та особливостей перебігу захворювання при ко-інфекції.

Задачі дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу захворювання, імунологічні, гематологічні та біохімічні зміни у хворих із ко-інфекцією на

вперше діагностований (ВДТБ/ВІЛ) та рецидиви туберкульозу легень (РТБ/ВІЛ).

2. Встановити фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ та РТБ/ВІЛ і на їх основі визначити варіанти перебігу захворювання.

3. Встановити клінічні, імунологічні, гематологічні та біохімічні особливості ВДТБ/ВІЛ та РТБ/ВІЛ у хворих залежно від варіанту перебігу захворювання.

4. Вивчити динаміку клінічних та лабораторних показників у хворих на ВДТБ/ВІЛ та РТБ/ВІЛ залежно від об'єму призначеної терапії.

5. Розробити схеми патогенетичної терапії для корекції біохімічних порушень у хворих на ВДТБ/ВІЛ та РТБ/ВІЛ залежно від варіанту перебігу захворювання.

6. Оцінити ефективність лікування хворих на ТБ/ВІЛ із застосуванням додаткової патогенетичної терапії.

Об'єкт дослідження: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ (ВДТБ/ВІЛ та РТБ/ВІЛ).

Предмет дослідження: особливості перебігу ВДТБ та РТБ у хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ за клінічними, рентгенологічними, гематологічними, імунологічними та біохімічними показниками; фактори ризику прогресування та варіанти перебігу ТБ при ко-інфекції ТБ/ВІЛ; ефективність схем патогенетичної терапії для корекції біохімічних порушень у хворих на ТБ/ВІЛ із ВДТБ та РТБ.

Методи дослідження: клініко-рентгенологічні, мікробіологічні, лабораторні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено, що у хворих на ВДТБ та РТБ при ВІЛ-ко-інфекції визначаються виразніші прозапальні зрушення у гемограмі та зміни вмісту в крові маркерів гострої фази запалення і диспротеїнемія. При ко-інфекції у крові підвищуються рівні ендотоксинів (молекул середніх мас – МСМ), продуктів

ПОБ і ПОЛ та визначається дисбаланс у системі АОЗ за рахунок зменшення активності каталази, вмісту глутатіону відновленого, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та зростання активності супероксиддисмутази.

Визначені фактори ризику прогресування ВДТБ і РТБ при ВІЛ-ко-інфекції, які об'єднано у «великі» і «малі» критерії. На основі їх підрахунку визначено 3 ВП захворювання: без ризику прогресування (1-й варіант), з ризиком прогресування без ССЗВ (2-й варіант) та з ризиком прогресування із ССЗВ (3-й варіант). Встановлені варіанти перебігу визначають диференційований підхід при застосуванні засобів додаткової патогенетичної терапії.

Обґрунтована доцільність використання диференційованої комплексної терапії, яка полягає у додатковому застосуванні для ВІЛ-позитивних пацієнтів на ТБ із 2-м і 3-м варіантом перебігу захворювання з метою корекції виявлених біохімічних порушень полівалентного інгібітору протеїназ апротиніну і препарату з антиоксидантною дією ГЦГД, що приводить до підвищення ефективності лікування на 18 % у хворих на ВДТБ при ВІЛ-ко-інфекції і на 34 % при РТБ у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі оцінки за бальною шкалою факторів ризику прогресування захворювання встановлено три варіанти перебігу ТБ при ВДТБ/ВІЛ і РТБ/ВІЛ. На основі вивчення зрушень в біохімічній системі і окислювальному статусі при різних варіантах перебігу захворювання запропоновано додаткове диференційоване патогенетичне лікування, яке полягає в призначенні хворим із 2-м варіантом перебігу препарату ГЦГД; при 3-у – апротиніну і ГЦГД. Це дозволяє коригувати виразні метаболічні порушення у хворих та підвищити ефективність їх лікування.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність відділень Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», протитуберкульозних диспансерів міст Запоріжжя, Бердянськ і

Мелітополь. За матеріалами дисертації опубліковано навчальний посібник «ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз» (Запоріжжя, 2011).

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі (85 хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, 68 хворих на туберкульоз легень та 32 здорових осіб). Дизайн дослідження (рандомізоване, контрольоване, проспективне) та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати статистично значимі результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігалися, оброблювалися та обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто виконувались: інформаційно-патентний пошук, планування досліджень, відбір, клінічне обстеження та ведення хворих, контроль лікування та обстеження, електронний облік, статистична обробка матеріалів, інтерпретація результатів роботи, текстове та графічне оформлення дисертаційної роботи. Спільно із науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на 64-й міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2010), міжнародній науково-практичній конференції «Резистентність до протимікробних препаратів та її глобальне поширення» (Київ, 2011), 11-й міжнародній конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (Дніпропетровськ, 2011), 10-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (Львів, 2013), міжнародній науковій

конференції «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (РФ, Москва, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Київ, 2013), XXIII Національному Конгресі по захворюванням органів дихання (РФ, Казань, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013), V міжнародному молодіжному медичному конгресі «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» (СПб, 2013), 11-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (Львів, 2014), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити» (Київ, 2014).

Обсяг та структура дисертації.

Матеріали дисертації викладені на 196 сторінках, ілюстровані 66 таблицями, 14 рисунками. Складається зі вступу, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 293 найменувань, із них 177 – кирилицею, 116 – латиницею.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 29 наукових праць, з них 18 статей – 14 у наукових фахових виданнях (із них 2 самостійно), 4 у виданнях, які входять у міжнародні наукометричні бази даних; 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Отримано 5 патентів України на корисну модель, опубліковано 1 навчальний посібник.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальною проблемою сучасної фтизіатрії є ефективне лікування ко-інфекції ТБ/ВІЛ [6, 91, 102, 126, 166, 216, 279], що зумовлює пошуки шляхів підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики і лікування туберкульозу у таких пацієнтів. Для лікування ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ застосовуються ПТП, АРТ та лікарські засоби для лікування опортуністичних захворювань [55, 128, 207, 275]. Така терапія дозволяє знизити ризик смерті пацієнтів, підвищує частоту припинення бактеріовиділення. Але паралельно із цим визначаються проблеми, пов'язані із одночасним прийомом ПТП та АРТ: сумація побічних дій, недостатня ефективність АРТ та зниження комплаєнтності пацієнтів, ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи і посилення окислювального стресу, що зумовлює пошуки причин виникнення таких проблем та шляхів їх подолання [11, 17, 55, 98, 128, 131, 179, 184, 226, 230, 238, 259, 275, 276, 282].

У літературі визначено вагому роль у патогенезі туберкульозу, у хворих на ВІЛ/СНІД біохімічних змін в організмі, зокрема, прозапальних зрушень, дисбалансу в системі «оксиданти-антиоксиданти», які створюють передумови для виникнення ССЗВ та зумовлюють особливості перебігу захворювання [139,198]. Досить детально вивчені клініко-рентгенологічні, мікробіологічні та імунологічні аспекти перебігу ко-інфекції, і порівняно мало робіт присвячено біохімічним змінам та пошукам шляхів їхньої корекції у хворих на ВДТБ/ВІЛ і РТБ/ВІЛ, пошукам факторів ризику прогресування захворювання [63, 73, 119, 205, 234, 240, 244]. На сьогодні не вивчені особливості перекисного окислення білків, зміни в тіол-дисульфідній системі АОЗ та не визначена роль біохімічних змін у прогресуванні захворювання при ко-інфекції, не встановлені фактори ризику прогресування ТБ при ко-інфекції.

1.1. Епідеміологія ко-інфекції ТБ/ВІЛ

Щорічно на активний туберкульоз занедужує близько 8 мільйонів осіб, близько 2-3 мільйонів захворілих помирає. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загальна чисельність хворих досягла 60 мільйонів чоловік, з них майже 20 мільйонів мають бацилярну форму туберкульозу, і якщо епідемію не взяти під контроль, то до 2020 р. число інфікованих туберкульозом досягне 2 мільярдів, з яких 150 мільйонів занедужають і 36 мільйонів помре [33]. За офіційними даними, незважаючи на тенденцію щодо стабілізації показників захворюваності на туберкульоз та смертності в Україні, епідситуація залишається нестійкою [162].

За даними ВООЗ, за три десятиліття після виявлення збудника й ідентифікації захворювання, інфікованість ВІЛ і захворюваність на СНІД набули масштаби пандемії – в 2000 р. кількість ВІЛ-інфікованих осіб у світі досягла 36,1 млн. чоловік, а від СНІДу померло 21,8 млн. чоловік, а в 2006 р. у світі зареєстровано вже 45 млн. ВІЛ-інфікованих [33, 126, 136]. За оцінками програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ-інфекції/СНІД з початку поширення пандемії ВІЛ-інфекції у світі інфікувалося ВІЛ 75 млн. людей, померло від СНІДу більше 30 млн. осіб [163].

На сьогодні Україна займає одне з провідних місць серед країн Європи за кількістю ВІЛ-позитивних осіб. За оціночними даними, на початок 2013 року в країні мешкало 238 тис. дорослих людей, які живуть з ВІЛ-інфекцією [26]. Показник поширеності ВІЛ у віковій групі 15-49 років становив 0,62 % та залишається одним з найвищих серед країн Західної Європи. Ці дані відрізняються від даних офіційної статистики щодо кількості ВІЛ-позитивних осіб, які на кінець відповідного періоду перебували під медичним наглядом у спеціалізованих закладах охорони здоров'я (134,3 тис. осіб). Відмінність між цими показниками свідчить про те, що на сьогоднішній день тільки кожна друга людина, яка живе з ВІЛ, звернулася за медичною допомогою та перебуває

на обліку у закладі, що здійснює медичний нагляд за ВІЛ-позитивними особами. За офіційними даними, станом на 2014 рік захворюваність на ВІЛ зросла із 45,5 до 47,6 на 100 тис. населення, темп приросту складає + 4,6 %. Дещо зменшилася захворюваність на СНІД (з 22,1 до 20,6 на 100 тис. населення), але темп приросту хвороби складає 6,7 %.

Туберкульоз є однієї з найпоширеніших опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо у регіонах з його високою розповсюдженістю. Частий розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих вперше було відзначено в країнах Африки й серед наркоманів США [92, 175, 279, 285].

ВІЛ-інфекція – найбільш потужний із всіх відомих факторів, що підвищують ризик розвитку туберкульозу – щорічна ймовірність захворювання на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих становить 5-10 %, а серед населення в цілому вона не перевищує 10 % протягом всього життя. У хворих з ВІЛ/СНІДом туберкульоз є найбільш частою супутньою інфекцією, і саме ВІЛ/СНІД став одним з факторів зростання епідемії туберкульозу у світі [5, 33, 57, 91, 187, 292]. Поширення ВІЛ-інфекції призвело не тільки до збільшення кількості захворілих на СНІД, але й до швидкого збільшення захворюваності на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ не лише у країнах, що розвиваються, а також і в економічно високорозвинених країнах [71, 175, 199, 214, 245].

Поєднання туберкульозу з ВІЛ/СНІДом особливо актуальне для України, де відзначаються як взаємне перехресне інфікування (50 % хворих ВІЛ/СНІДом є хворими на туберкульоз, як правило, у важкій формі), так і рекордно високі темпи поширення обох інфекцій [136, 137]. Вперше ко-інфекцію ТБ/ВІЛ на Україні було виявлено в 1998 році, але офіційно реєструвати подвійну інфекцію почали лише з 1999 року. З кожним роком захворюваність на ко-інфекцію невинно зростає (рис. 1) [6, 100, 136, 137, 167]. За період 2005-2013 рр. захворюваність зросла в 3,2 рази, а рівень смертності дещо стабілізувався, але перевищував показники за 2005-2009 роки [162].

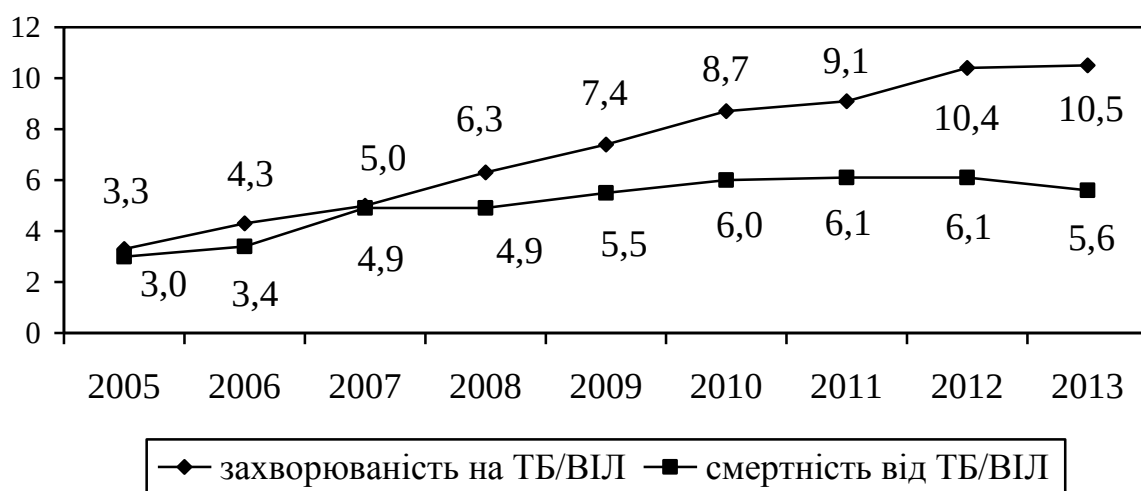


Рис. 1. Захворюваність і смертність від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (на 100 тис. населення)

1.2. Патогенез та імуноморфологічні особливості ко-інфекції ТБ/ВІЛ

В основі патогенезу змін, що виникають при ко-інфекції лежить дефіцит Т-хелперів (Тх), спричинений ВІЛ-інфекцією. Відбувається дисбаланс між Тх1 і Тх2. Перехід від Тх1 до Тх2-типу відповіді за рахунок порушення цитокінової регуляції призводить до функціональної недостатності клітинної ланки імунітету, що сприяє реактивації туберкульозних змін, прогресуванню активного процесу, генералізації інфекції. Особливо ці зміни стають виразними у стадії СНІДу [33, 175, 194, 214]. Але і мікобактерії туберкульозу (МБТ) мають вплив на перебіг ВІЛ-інфекції [71, 130]. Зокрема, МБТ та їх продукти активують розмноження ВІЛ, що сприяє пробудженню латентної ВІЛ-інфекції.

Відзначають, що для ко-інфекції ТБ/ВІЛ характерне переважання альтеративно-ексудативних змін при відсутності продуктивного компоненту запалення або мінімальних його проявах. На початкових стадіях захворювання проявляється такими ж змінами, як і туберкульоз. Та при цьому визначають більш виразну редукцію лімфоїдної тканини у таких хворих, значно рідше знаходження епітеліоїдних та гігантських клітин Пирогова-Лангханса в

тканинах, і значно частіше – плазмоцитів і неспецифічних клітинних елементів [64, 118].

Більшість авторів згодні з тим, що з прогресуванням захворювання процес нагадує первинний туберкульоз у дорослих, з переважним ураженням середніх та нижніх легеневих полів, рідше зустрічаються каверни та частіше реєструються позалегенові форми туберкульозу [33, 71, 118, 175]. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції специфічна грануляційна тканина не обмежує вогнища гематогенної дисемінації, і замість гранульом спостерігається неспецифічне запалення у вигляді моноклеарної інфільтрації інтерстиціальної тканини легень. А в інших випадках відсутня і така клітинна реакція, тоді МБТ розташовані тільки в альвеолярних макрофагах, що свідчить про повне пригнічення гіперчутливості сповільненого типу. У такому випадку відбувається генералізація процесу [100].

В стадії СНІДу в більшості хворих на туберкульоз знаходять масивні ущільнення легеневої тканини, а деструкції при цьому відзначається в 2 рази рідше, ніж у хворих на туберкульоз без ВІЛ-інфекції. Чітка тенденція до більш значної кількості МБТ в уражених органах, яка супроводжується виразним послабленням гістологічних ознак специфічного запалення – найбільш характерна особливість морфологічних проявів туберкульозу при ВІЛ-інфекції [71]. На цій стадії по периферії казеозно-некротичних вогнищ розташовані тільки окремі розрихлені скупчення моноцитів, епітеліоїдів і одиничні гігантські клітини типу симпластів, гігантські клітини типу Пирогова-Лангханса зазвичай відсутні [119]. В термінальній стадії ВІЛ-інфекції (СНІД) тканини підлягають масивному розплавленню і переповнюються МБТ, замість казеозного коагуляційного, характерного для типової туберкульозної гранульоми, спостерігається колікваційний некроз [13]. При ко-інфекції відсутній хвилеподібний перебіг, характерний для туберкульозу, і вогнища мають мономорфну будову, що відображає однакову давність процесу [117, 118].

Встановлено, що ці патоморфологічні особливості зумовлені імунологічними змінами, що виникають при ко-інфекції [43, 89, 134, 136, 137].

Одні автори [99] відзначають, що загальна кількість лейкоцитів і лімфоцитів у більшості ВІЛ-інфікованих, хворих на туберкульоз лишається в межах норми; абсолютна кількість загальних Т-лімфоцитів у 1/3 пацієнтів знаходиться в межах норми, у 1/3 – підвищена і у 1/3 – знижена; абсолютна кількість Тх у половини пацієнтів має нормальні значення; абсолютна кількість Т-супресорів більш, ніж у 2/3 пацієнтів підвищена, у 1/5 – нормальна, а у останніх – знижена. Дослідники наголошують, що коефіцієнт CD4/CD8 у всіх пацієнтів знижений.

Інші [175] вияснили, що при ко-інфекції насамперед пригнічується функція CD4-Т-лімфоцитів, а також продукція інтерферону- γ (ІФН γ), інтерлейкінів (ІЛ) 2, 4 мононуклеарами периферичної крові, а продукція ІЛ-10 лишається такою ж, як і у ВІЛ-інфікованих без туберкульозу.

Якщо туберкульоз виникає на тлі ВІЛ-інфекції, то імунодефіцит буде помірним або навіть виразним, при одночасному виявленні туберкульозу та ВІЛ-інфекції імунний статус у переважної більшості хворих залишається в межах норми [74]. Доведено, що МБТ та їх продукти активують розмноження ВІЛ-інфекції, а у пацієнтів з ко-інфекцією мононуклеарні клітини периферичної крові виробляють більшу кількість фактору некрозу пухлин (ФНП- α), ніж у пацієнтів з моноінфекцією, що призводить до прискорення розмноження ВІЛ. При ко-інфекції ТБ/ВІЛ пошкоджуються і альвеолярні макрофаги, оскільки мають маркер CD4, CD8. Т-лімфоцити мають знижену цитотоксичну дію через аномальну свою структуру під впливом ВІЛ, ІФН γ у хворих на ко-інфекцію також дефектний [73, 74].

Встановлено [149], що при ко-інфекції ТБ/ВІЛ у безсимптомній стадії спостерігається гіперпродукція імуноглобулінів А, М, G, особливо класу G. З появою вторинних проявів ВІЛ-інфекції концентрація основних класів імуноглобулінів у крові ще більше зростає, а у стадії СНІДу – залишається

такою ж високою. Також відзначено високий рівень в крові пацієнтів з ко-інфекцією циркулюючих імунних комплексів на всіх стадіях ВІЛ-інфекції, що свідчить про перевагу ексудативних реакцій при туберкульозному запаленні по мірі зростання виразності імуносупресії.

1.3. Особливості клінічних проявів захворювання при ко-інфекції ТБ/ВІЛ

Виявлені зміни в імунній відповіді зумовлюють особливості клінічного перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, який залежить в першу чергу від ступеня пригнічення імунітету. Так, перебіг туберкульозу, що виникає на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції практично не відрізняється від клінічного перебігу власне туберкульозу, на пізніх стадіях – процес перебігає атипово внаслідок виразного імунодефіциту [33, 57, 71].

У ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД пацієнтів симптоми інтоксикації визначаються в 2-3 рази частіше, виникають раніше і продовжуються понад 5 місяців, а респіраторні симптоми приєднуються пізніше і тривають більш короткий термін (1-3 місяці) до моменту встановлення діагнозу туберкульозу. У ВІЛ-негативних осіб першими виникають респіраторні симптоми і тривають понад 5 місяців, і лише через 1-3 місяці приєднуються симптоми інтоксикації [89, 127]. Встановлено, що основними клінічними проявами туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції є астения, постійна інтермітуюча лихоманка, довготривалий кашель, значне зниження маси тіла, діарея, генералізоване збільшення лімфатичних залоз, лабораторно визначається лімфопенія, на відміну від переважного лімфоцитозу в пацієнтів, хворих лише на туберкульоз [73].

На початкових стадіях ВІЛ-інфекції, коли кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів перевищує 200 в 1 mm^3 , більшість авторів сходяться на думці, що при виникненні туберкульозу відбувається ураження переважно легень, клінічний перебіг нагадує вторинний туберкульоз, у мокротинні знаходять МБТ методом мікроскопії, та специфічна хіміотерапія виявляється ефективною і туберкульоз

виліковується. Хоча за іншими даними після перенесеного туберкульозу відбувається прискорення перебігу самої ВІЛ-інфекції [33, 57, 71, 127].

У стадії СНІДу частіше виявляють позалегеневі локалізації туберкульозу [5, 6, 63]. Клінічна картина захворювання характеризується виразною тривалою інтоксикацією, збільшенням внутрішньо-грудних та інших груп лімфатичних залоз, нагадує первинний туберкульоз, рентгенологічно визначаються дифузні інфільтрати у всіх відділах легень, відсутні деструкції у більшості випадків. Досить характерний розвиток туберкульозної бактеріємії, що ускладнюється септичним шоком, але МБТ методом бактеріоскопії у мокротинні не виявляють [11, 35, 57, 59, 63, 71, 89, 127].

Більшість дослідників відзначають, що у хворих на туберкульоз при приєднанні ВІЛ-інфекції переважає фіброзно-кавернозний туберкульоз і в клінічній картині переважають легеневі симптоми, а по мірі прогресування ВІЛ-інфекції приєднується та зростає виразність інтоксикаційного синдрому. У ВІЛ-інфікованих при приєднанні туберкульозу переважає міліарний туберкульоз з поліорганим ураженням. У клінічній картині переважає інтоксикаційний синдром, а легенева симптоматика або відсутня, або слабо виражена. При одночасному перебігу ВІЛ і туберкульозу у клініці переважає інфільтративна форма специфічного процесу [57, 175].

Рецидиви туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих спостерігаються у 10-30 % випадків [116, 164, 188]. Встановлено, що призначення АРТ запобігає прогресуванню ВІЛ-інфекції та знижує ризик повторного захворювання на туберкульоз [155, 185]. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з рецидивом туберкульозу легень частіше відзначають виникнення резистентності до ПТП, за рахунок чого і збільшується кількість летальних випадків [171].

Таким чином, клініко-рентгенологічні, мікробіологічні, імунологічні та патоморфологічні особливості ко-інфекції активно вивчаються, проте гематологічні та біохімічні особливості перебігу ко-інфекції ТБ/ВІЛ вивчені недостатньо.

1.4. Роль біохімічних змін у розвитку синдрому системної запальної відповіді та перебігу захворювання у хворих на туберкульоз, ВІЛ/СНІД та ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

У разі потрапляння МБТ та ВІЛ до організму і взаємодії їх із сенсорним апаратом мононуклеарних фагоцитів відбувається активація імунної системи, запускається цілий каскад реакцій, які створюють передумови для виникнення ССЗВ. Відомо, що в патогенезі ССЗВ вагому роль відіграють показники гострої фази запалення (ПГФЗ), відбуваються зрушення у бік гіперкоагуляції та дисбаланс функціонального стану ендотелію судин і розвивається синдром ендогенної інтоксикації [190, 208, 212, 277].

Ендогенна інтоксикація – це патологічний процес, що супроводжується утворенням і нагромадженням в організмі токсичних речовин. В ролі ендотоксинів можуть виступати: продукти розпаду тканинних білків – середні молекули [30, 36, 133, 151], низькомолекулярні токсини (мочевина, креатинин, білірубін та ін.), пероксиди та інші продукти вільно-радикального перекисного окислення органел (ВРПО) [22, 28, 29], токсини мікроорганізмів [193], біологічно активні аміни – гістамін, серотонін, брадикінін та ін. [22].

Особливу увагу в розвитку ендотоксикозу приділяють таким біохімічним механізмам [22], як активація тканинного протеолізу, активація процесів ВРПО, дія бактеріальних токсинів.

Активація протеолізу – гідролітичний розпад білків, який здійснюється тканинними протеазами (катепсинами), один із загальних молекулярних механізмів ушкодження тканин в умовах патології [22, 25]. Наряду із катепсинами у розпаді тканинних білків приймають участь і деякі інші протеази, зокрема, еластаза нейтрофілів, яка руйнує фібрилярні білки сполучної тканини легень [106, 107], що обумовлено найважливішими біохімічними механізмами розвитку запалення. Зсув рН-реакції середовища в осередку запалення у кислий бік сприяє лабілізації мембран лізосом, виходу у

цитоплазму протеаз, їх активації і протеолітичної деструкції втягнутої у процес тканини [22, 243]. У результаті дії протеаз мікробних клітин і клітин мікроорганізму активуються й бактеріальні токсини [221].

МСМ мають пряме відношення до патогенезу розвитку інтоксикаційного шоку [213], абсцесів легень та інших запальних процесів легеневої тканини [22, 44]. МСМ виконують роль неспецифічних маркерів інтоксикації. Це речовини переважно пептидної природи, які утворюються в тканинах внаслідок протеолітичного розпаду білків і викликають інтоксикацію організму [22]. Механізми токсичної дії МСМ полягають у наступному: сумарна дія високоспецифічних природних пептидних біорегуляторів, які присутні у аномально великій кількості; блокування рецепторів природних пептидних біорегуляторів пептидами із групи МСМ, які мають подібну структуру; неспецифічна модифікація пептидами МСМ структурно-функціональних властивостей клітинних мембран (мембранотропна дія); зв'язування пептидів групи МСМ з транспортними білками з витісненням переносних метаболітів.

Біологічні наслідки дії МСМ: порушення мікроциркуляції і гемоліз еритроцитів, пригнічення еритропоезу, розвиток вторинної імуносупресії, пригнічення синтезу білка, порушення енергетики клітин. Токсичний ефект МСМ зумовлений сумарним впливом усіх їхніх компонентів внаслідок розвитку ефектів потенціювання і синергізму [22]. Тому, МСМ використовуються як маркери ендогенної інтоксикації у хворих із абсцесами легень, гострими інфекційними деструкціями в легенях [22, 132, 135].

Активації протеолізу протидіють антипротеази (сполуки білкової природи), які утворюють комплекси з протеазами, у складі яких останні втрачають свою активність. До важливих антипротеаз відносять інгібітори серинових протеаз: α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ), α_1 -антихімотрипсин та α_2 -макроглобулін. Важлива фізіологічна роль α_1 -АТ пов'язана із захистом тканини легень від протеолітичного розпаду еластазою нейтрофілів [287].

Дисбаланс в системі протеази-антипротеази пов'язують із розвитком гострого бронхіту, ХОЗЛ, емфіземи легень [22, 70, 196], туберкульозу легень [105, 280], тощо. Активація протеолізу може розвиватися на тлі нормального і навіть підвищеного рівня інгібіторів протеаз [93]. Рівень α_1 -АТ у хворих на туберкульоз зростає реактивно на розвиток специфічного запалення та також виступає у ролі ПГФЗ. Високі рівні α_1 -АТ можуть свідчити про прогресуючий перебіг туберкульозу [19, 147, 165].

Наряду з цими змінами, при інфекційній патології відбуваються порушення білково-синтетичної функції печінки, дисбаланс в білковому обміні та в системі «оксиданти-антиоксиданти» за рахунок токсичного ураження, посилення процесів ВРПО білків (ПОБ) і ліпідів (ПОЛ) та пригнічення АОЗ [50, 66, 109, 161, 172, 181, 195, 273, 274].

Зумовлені активацією цитокінів інфекційними патогенами (МБТ, ВІЛ) в печінці синтезуються ПГФЗ: С-реактивний білок (СРБ), гаптоглобін, сіроглікоїди (СГ), сіалові кислоти, ревматоїдний фактор (РФ), фібрин і фібриноген, α_1 -АТ, зростають осадові проби (тимолова, Вельтмана), зростає рівень МСМ. Усі ці показники є маркерами ендогенної інтоксикації, виконують різноманітні захисні та компенсаторні функції [139, 157, 158, 246, 256, 270]. Встановлена кореляція рівнів цих реактантів з тяжкістю патологічного процесу [19, 68, 139].

Деякі аспекти ССЗВ при туберкульозі [1, 139, 153] та ВІЛ/СНІДі [168, 169] розглядаються у літературі. Зміни в білковому обміні та оксидантно-антиоксидантному співвідношенні при обох інфекційних захворюваннях [34, 101, 134, 181, 195, 264, 274], а також при ко-інфекції частково досліджені [234, 244, 265, 266, 281]. Визначено наступні особливості ко-інфекції: анемія, лімфопенія [12, 33], зростання тимолової проби [33], СРБ [232, 272], зниження рівнів загального білка, альбуміну, альбумін-глобулінового співвідношення (А/Г), зростання глобулінових фракцій у крові [89], зростання продуктів ПОЛ та зниження рівня АОЗ [71, 72, 234, 244].

У хворих на туберкульоз досить детально вивчені гематологічні особливості, зміни у показниках функціональних проб печінки, які залежать від клінічної форми туберкульозу та варіанту перебігу. Особливості білкового обміну проявляються дисбалансом у протеїнограмі, що проявляється зниженням рівнів альбуміну та зростанням фракцій глобулінів (в залежності від типу, клінічної форми, варіанту перебігу туберкульозу легень) [79, 90, 173, 174, 181]. У ВІЛ-інфікованих визначаються анемія, лімфопенія, зростання ШОЕ, підвищення рівнів білірубіну та трансаміназ [178, 202, 225], зниження рівнів загального білка та альбуміну, зростання рівнів β - та γ -глобулінів [195, 274, 281]. Визначено зв'язок показників загального білка, альбуміну, γ -глобулінів із ризиком смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів, встановлено, що зниження рівнів сироваткового альбуміну є несприятливою прогностичною ознакою [195, 274]. У хворих на ко-інфекцію із ВДТБ встановлено анемію та лімфопенію, які корелюють з тяжкістю імунологічного пригнічення, зростання тимолової проби [37], більш виразне зниження рівня загального білка та зростання α_1 і α_2 -глобулінів [281]. Визначено, що рівень альбуміну прямо корелює із активністю АОЗ у хворих на ТБ/ВІЛ [234]. Проте у літературі не описані зміни у гемограмі, показниках печінки та в протеїнограмі у хворих на рецидиви туберкульозу з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ.

Серед ПГФЗ у хворих на ВДТБ/ВІЛ вивчався рівень СРБ. У пацієнтів на ко-інфекцію зростають його рівні [232, 272]. Встановлено, що рівень СРБ може виступати у ролі фактора, який зумовлює перебіг туберкульозу, високі рівні в динаміці свідчать про прогресування захворювання, даний показник також може прогнозувати ймовірність рецидиву туберкульозу [205].

Визначена роль загального білка і білкових фракцій, СРБ, СГ, фібриногену у розвитку ендогенної інтоксикації [22]. Встановлено, що гіпоальбумінемія – один із найхарактерніших ознак запальної реакції. Зниження вмісту альбуміну призводить до порушень колоїдно-осмотичного

тиску і дезорганізації транспорту іонів металів, гормонів, деяких лікарських засобів і антибіотиків, що сприяє посиленню інтоксикації [7, 9].

Визначено, що у пацієнтів на ко-інфекцію рівень МСМ на стадії первинних та вторинних проявів, латентній стадії ВІЛ вищий, ніж у хворих лише з одним захворюванням і навіть після базисної терапії не повертається до норми [134].

Під дією інфекційного агента фагоцити починають продукувати активні форми кисню (АФК), які в фізіологічних умовах виконують цілий ряд регуляторних і метаболічних функцій: транспорт електронів у дихальному ланцюзі, синтез простагландинів і лейкотрієнів, метаболізм катехоламінів і стероїдних гормонів, диференціація та побудова клітинних мембран, окислення ксенобіотиків, бактерицидний захист, апоптоз, тощо. Зростання продукції АФК стримується завдяки функціонуванню АОЗ, і в нормі існує баланс АФК/АОЗ, з переважанням АОЗ [84, 101, 146, 269].

У разі інтенсифікації ВРПО починається пошкодження білків, ліпідів та нуклеїнових кислот власних тканин організму. Крім цього, АФК активують медіатори запалення, що ще більше ускладнює перебіг захворювання [269].

В літературі добре вивчено процес ПОЛ. Встановлено, що в результаті дії АФК на мембрани клітин утворюються проміжні та кінцеві продукти ПОЛ: дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), шифові основи (ШО) [10, 18, 24, 114, 120, 146, 172, 210, 223, 255]. Та наряду з цим слід відзначити вагому роль у розвитку змін в різних органах, пов'язаних з утворенням продуктів ПОБ. Більше того, в літературі наголошується і підтверджується багатьма дослідженнями, що саме окисна модифікація білків є первинною. Продукти ПОБ в подальшому стимулюють ПОЛ, окислювальне пошкодження ДНК, порушення ферментативних процесів в організмі, порушення функціонування іонних каналів та рецепторів клітин, крім того вони самі мають виражені цитотоксичні дії. Процес утворення продуктів ПОБ відбувається і у фізіологічних умовах, проте такі молекули підлягають протеолізу. У випадку

виразного ВРПО, утворюється значна кількість продуктів ПОБ, які можуть зв'язуватися між собою та практично не підлягають протеолізу. Процеси ПОБ пов'язані зі зміною їх структурної організації, супроводжуються фрагментацією з утворенням низькомолекулярних компонентів. Продукти фрагментації окислювальних білків, як і самі модифіковані білки являються надзвичайно реакційно здатними та також виступають в ролі маркерів ендогенної інтоксикації [12, 50, 51, 78, 109, 161].

Система АОЗ оцінюється за рівнями токоферолу, супероксиддисмутази (СОД), каталази, показників тіол-дисульфідної системи, церулоплазміну та інших ферментних і неферментних антиоксидантів в крові, які врівноважують оксидативні процеси [10, 18, 24, 114, 120, 172, 210, 255].

Першою перешкодою на шляху токсичної дії супероксидного радикалу є СОД, яка є ключовим ферментом, обмежуючим швидкість утворення активних форм кисню і контролюючим швидкість ВРПО. [42, 138]. СОД каталізує реакцію утворення перекису водню і триплетного кисню із супероксидного радикалу. Утворений перекис водню здатен за механізмом зворотного зв'язку інактивувати СОД [110, 192], тому фермент локалізується і функціонує разом із каталазою, яка розщеплює перекис водню до води і кисню [42]. СОД каталізує реакцію дисмутації супероксидного аніону. Гідропероксид є сильним окиснювачем. Каталаза розщеплює перекис водню. Є дані, що для таких ферментів, як каталаза і СОД характерна перехресна регуляція активності, особливо, в умовах гіпоксії. Для каталази супероксидний аніон-радикал є негативним ефектором, а перекис водню – позитивним, для СОД – навпаки. Визначено зворотну кореляцію між активністю СОД і каталазою [49, 152, 253]. Головна функція каталази полягає у розщепленні перекису водню, утвореного в реакції супероксиддисмутації. Але пероксидазна активність каталази суттєво нижча, ніж у глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонтрансферази (ГТ) [42, 53].

Особливу увагу в системі АОЗ слід приділити тіол-дисульфідним сполукам. До них відносять глутатіон (трипептид, який утворений цистеїном,

глутаміном та гліцином), SH- та SS-групи білків та ферменти ГТ (забезпечує знешкодження ксенобіотиків), ГП (необхідна для знешкодження радикалів) і глутатіонредуктаза (ГР) (відновлює глутатіон) [16, 56, 148].

У найвищій концентрації глутатіон знаходиться у цитоплазмі клітин у вигляді трипептиду – гліцин-цистеїн-глутамінова кислота. SH-групи його цистеїну надзвичайно чутливі до оксидації в основному пероксидами. Під впливом ферменту ГП за наявності АФК та продуктів ПОЛ, ПОБ відновлена форма глутатіону (SH) переходить в окислювальну (SS), а потім під дією ГР відновлюється до SH за участі нікотинаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН), що перетворюється на НАДФ (НАДФН окислений) [215].

Існує вроджена недостатність глутатіонсинтази, як аутосомно-рецесивне захворювання, яке дуже рідко зустрічається. Також є ряд причин вторинної недостатності глутатіону:

- 1) окислювальний стрес зменшує рівень глутатіону за рахунок посиленого окислювального стресу;
- 2) харчування з високим вмістом протеїнів та збереженням балансу нітрогену за умов високого окислювального стресу не може забезпечити достатній рівень компонентів глутатіонової системи;
- 3) метаболічні зрушення, зокрема при ВІЛ/СНІДі відзначають зниження активності гамма-цистіонази в печінці, необхідної для синтезу компонентів глутатіону [226].

Визначено, що при септичних станах рівень компонентів глутатіонової системи у крові знижується до 60 % від норми. Також при інфекційних та запальних захворюваннях за рахунок зростання продукції білків гострої фази запалення печінкою зростає і споживання тіоловмісних амінокислот, які являються необхідними компонентами тіолової системи [200, 231].

Важливість ролі системи глутатіону у імунній відповіді полягає у тому, що для знищення антигенного матеріалу та для розривів дисульфідних зв'язків необхідна участь тіолових сполук [203].

Система глутатіону бере участь у процесах антирадикального захисту, займає одне із центральних місць у метаболізмі ксенобіотиків. Обмежуючим фактором успішної детоксикації є не активність цитохрому P_{450} , а рівень відновленого глутатіону і активність ферментів, які забезпечують підтримку його високої концентрації у клітинах (ГР і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа) [159, 160]. За рахунок перетворення відновленого глутатіону у окислений, система глутатіону приймає участь у підтримці в тканинах тіол-дисульфідної рівноваги [86, 145, 251, 252, 258, 293], яка необхідна для здійснення таких процесів, як робота мембранних структур, діяльність цитоскелету, клітинний поділ, регуляція активності гормонів. Для підтримки динамічної рівноваги між вмістом білкових тіолів і дисульфідів з перевагою тіолів, в організмі функціонують дві дисульфідредуктазні системи: глутатіонова і тиреодоксинова, переважною є тіолова система [86, 251, 293].

Встановлено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів низька концентрація цистеїну у плазмі [249]. Також у цих хворих присутній дефіцит ферменту γ -цистіонази, котрий синтезує цистеїн із метіоніну [226]. Встановлено, що СНІД викликає зниження внутрішньо-цитоплазматичного рівня системи глутатіону в $CD4^+$ -клітинах, в периферичній крові і еритроцитах, а низький рівень глутатіону корелює із низьким рівнем виживання [219, 267, 289]. Пригнічення глутатіонової системи пришвидшує реплікацію ВІЛ [201, 228, 239, 261, 289].

В літературі показано, що рівень відновленого глутатіону нижчий у хворих на туберкульоз [218, 278]. Визначено пряму бактерицидну активність глутатіону [198, 220, 222, 257, 289].

За високого рівня тіолів Т-клітини здатні пригнічувати ріст МБТ всередині макрофагів та продукувати ІЛ-2, ІЛ-12 та ІФН- γ , які здатні обмежувати та контролювати МБТ [217]. Відновлення рівня глутатіону відновлює вазодилатаційну здатність оксиду азоту [288]. Окислений глутатіон знову відновлюється ГР [95].

ГР – флавопротеїн, який складається із двох ідентичних субодиниць, що містять флавінаденілдинуклеотид [95], це цитозольний фермент, який регулюється цАМФ-залежними механізмами [241]. Каталітична активність ГР залежить від стану її SH-груп, тому при фізіологічних концентраціях відновлений глутатіон має інгібуючий вплив на ГР [95]. ГР каталізує реакцію перетворення окисленого глутатіону за рахунок НАДФН до відновленого глутатіону. Головною умовою для перебігу реакції є наявність в тканинах достатнього рівня НАДФН [241]. Головним джерелом відновленого НАДФ є ключова реакція пентозофосфатного шляху метаболізму вуглеводнів – глюкозо-6-фосфатдегідрогеназна [159].

ГП – селенглікопротеїн, не пов'язаний з мембранами. Знаходиться ГП у цитозолі клітин і у всіх органелах, фермент каталізує відновлення перекису водню і водорозчинних органічних гідроперекисей (аліфатичних і циклічних вуглеводнів поліненасичених жирних кислот, гліцерину, холестерину, прогестерону, простагландинів, тощо) [86, 87, 121, 248]. Активація ферменту здійснюється цАМФ-залежною протеїнкіназою [59, 87]. ГП дуже чутлива до активованого кисню, який викликає пригнічення активного ферменту [87, 192]. Фосфоліпідгідроксипероксид-ГП пов'язана із мембранами і здатна утилізувати перекиси без їхнього попереднього гідролізу фосфоліпазами. Даний фермент порівняно із ГП має менший вплив на утилізацію загального пулу перекисей, але має суттєвішу роль у підтримці нормальної структури і функцій біологічних мембран [250]. Тобто, ГП приймає участь у двох лініях ферментного захисту клітин від окислювального стресу [86, 87, 250]: в утилізації перекису водню і у відновленні гідроперекисів жирних кислот і інших органічних перекисей. Кінцевими продуктами таких реакцій є окислений глутатіон і вода. ГП використовує глутатіон для відновлення перекису водню і ліпідних пероксидів до нейтральних і малотоксичних сполук, що зменшує запальну реакцію.

Відновлення перекису водню і органічних гідроперекисей ГП і каталазою здійснюються незалежно одна від одної [42]. ГП має більше значення в захисті

від перекису водню і органічних гідроперекисей, так як має більш високу спорідненість до перекису водню, ніж каталаза [87].

ГТ не розщеплює перекис водню, але здатна каталізувати перетворення органічних гідроперекисей у відповідні спирти, проявляючи цим самим неселенову ГП-активність. ГТ має меншу спорідненість із органічними гідроперекисами, але цей фермент міститься в клітинах у більш високих концентраціях. ГТ головний фермент АОЗ для ядра клітини. ГП і ГТ діють синергічно, доповнюючи дію один одного [80].

У фізіологічних умовах тіол-дисульфідна система чітко урівноважена. При виразному окислювальному стресі можливе зрушення в системі SH/SS в сторону зменшення білкових SH-груп та накопиченням в подальшому продуктів ПОЛ і ПОБ, що ще більше посилює окислювальний стрес. При зростанні у крові хворих із запальними явищами токсинів різного генезу звільняються депоновані до цього SH-групи і виявляються у крові, як вільні SH-групи [45, 48]. У літературі вказується першочергова роль саме тіол-дисульфідної системи у захисту організму від ВРПО та від чужорідних речовин [4, 58, 60, 72, 82, 142, 143, 156, 161].

У випадку туберкульозного запалення відбувається інтенсифікація ВРПО, та разом з цим активується і система АОЗ, при прогресуванні процесу настає дисбаланс у бік ВРПО, що призводить до пошкодження легеневої тканини і для відновлення АОЗ необхідне призначення антиоксидантної терапії [50, 66, 109, 161, 172, 181, 189, 195, 209, 235, 242, 254, 268, 273, 274, 290]. Відзначений чіткий зв'язок між зростанням продуктів ВРПО в крові хворих на туберкульоз і інші захворювання легень та поширенням і розмірами деструкцій в легеневій тканині та важкістю процесу [34, 112]. При ВІЛ-інфекції також відмічається зростання ВРПО за рахунок продуктів ПОЛ (МДА), виразне зниження рівнів глутатіону відновленого, активності СОД вже на початку захворювання та недостатня ефективність лікування при призначенні АРТ без застосування антиоксидантів [101, 211].

У пацієнтів із ко-інфекцією відзначається більш виразне зростання рівнів МДА, ДК на всіх стадіях захворювання в порівнянні з хворими лише на ВІЛ-інфекцію або туберкульоз [197, 236]. Встановлено, що у пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ відбувається більш виразне зниження рівнів глутатіону відновленого, церулоплазміну, каталази, СОД та ГП, ГР на всіх стадіях, причому після проведення базисної терапії їх рівень залишається нижчим, ніж у хворих тільки на ВІЛ, або тільки на туберкульоз. Встановлено, що окислювальний стрес спричиняє апоптоз $CD4^{+}$ -клітин і прискорює реплікацію ВІЛ [18, 197, 206, 211, 226, 240, 247].

Крім активних форм кисню під дією збудників фагоцити починають також виробляти оксид азоту (який утворюється із L-аргініну під дією ферменту індукцибельної NO-синтази), що теж має бактерицидну дію, і перетворюється згодом на нітрати та нітрیتی, а в разі його надлишку, прогресуванні процесу накопичуються його різноманітні метаболіти (3-нітротирозин, S-нітрозотіоли), за рівнем яких можна судити про стан «нітритоксидного вибуху» [65, 66, 67, 111, 172, 177].

Таким чином, під впливом інфекційних агентів у крові хворих зростають рівні МСМ, ПГФЗ, відбувається дисбаланс у протеїнограмі за рахунок зменшення альбумінів і зростання глобулінових фракцій, зростають рівні АФК, що призводить до ПОБ і ПОБ та сприяє активації АОЗ організму. Всі ці зміни призводять до появи синдрому ендогенної інтоксикації і викликають ССЗВ. При відсутності компенсаторних механізмів зрушення поглиблюються, зростають дисбаланс в протеїнограмі, системі АОЗ за рахунок зростання маркерів інтоксикації і продуктів ВРПО. Це призводить до виснаження АОЗ і сприяє прогресуванню захворювання.

На сьогодні не достатньо вивчені особливості ССЗВ і зрушення в ПГФЗ, протеїнограмі, системі «оксиданти-антиоксиданти» у хворих на ВДТБ/ВІЛ і РТБ/ВІЛ.

Існує ряд ендотоксикограм: ендотоксикограми Кузнецова М.М. та співавторів, 1996, Марчука Г.І. і співавторів, 1986, Самсонова В.П. і співавторів, 1988, в яких визначено особливості оцінки стану хворих із різноманітною патологією органів дихання із використанням маркерів ССЗВ і ендогенної інтоксикації [22]. У літературі пропонуються моделі визначення факторів ризику розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [183]. Наголошено, що одним із пріоритетних напрямків подальших досліджень з метою контролю ТБ/ВІЛ є визначення ризиків прогресування захворювання і пошуки шляхів впливу на них [182, 229, 237, 283, 286]. Але в літературі на сьогоднішній день не встановлені фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, які б враховували комплекс клініко-рентгенологічних і лабораторних даних.

1.5. Особливості лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

У літературі сформульовані основні принципи лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ: це одночасне призначення 4-5 ПТП та АРТ; терапія опортуністичних інфекцій. Визначено, що фармакокінетика ПТП у ВІЛ-інфікованих не відрізняється від такої у ВІЛ-негативних пацієнтів, але частіше виникають побічні реакції. Встановлено, що відновлення імунітету у разі лікування таких хворих може проявлятися парадоксальними реакціями у вигляді загострення туберкульозного процесу, що відображає зникнення анергії [33, 71, 100, 103, 136, 163].

Лікування ко-інфекції проводять із застосуванням ПТП та АРТ згідно сучасних протоколів лікування Міністерства охорони здоров'я України. Етіотропна терапія полягає у призначенні ПТП, а через 2-4 тижні, після досягнення нормальної переносимості лікарських засобів, призначають АРТ.

В наш час надається перевага ранньому призначенню АРТ [55, 128, 204, 207, 240, 271], що дозволяє значно знизити ризик смерті під час лікування ПТП

та одразу після завершення їх прийому, підвищити частоту припинення бактерiovиділення за рахунок зростання рівнів CD4⁺-клітин. Але паралельно цьому визначаються проблеми, пов'язані із одночасним прийомом ПТП та АРТ: сумація побічних дій (одночасне призначення ПТП та інгібіторів протеаз і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази), недостатня ефективність АРТ та зниження комплаєнтності пацієнтів [11, 17, 55, 98, 128, 179, 184, 238, 275, 276], ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи [224], посилення виразності окислювального стресу після призначення АРТ за рахунок посилення продукції АФК у зв'язку із їх взаємодією із біомолекулами інфікованих клітин [222, 226, 230, 282], що зумовлює необхідність призначення додатково до етіотропної терапії антиоксидантів [259]. За результатами інших досліджень [69, 83, 180, 271], ці проблеми виникають незалежно від прийому АРТ і у більшості випадків коригуються при своєчасному призначенні АРТ та при індивідуальному підборі схеми терапії та підвищені прихильності до лікування.

Пошук засобів для корекції біохімічних змін (пригнічення запалення, ендогенної інтоксикації, відновлення білкового обміну, відновлення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти») зумовив розглянути препарати апротинін і ГЦГД.

Апротинін – це полівалентний інгібітор протеїназ. Встановлено, що завдяки застосуванню апротиніну зменшується інтенсивність запальної реакції, врівноважується система «оксиданти-антиоксиданти» за рахунок зменшення рівнів продуктів ВРПО і відновлення АОЗ, покращується мікроциркуляція у хворих на туберкульоз [54, 85]. Також встановлено, що апротинін зменшує виразність ССЗВ і прояви ендогенної інтоксикації у хворих [227, 291].

Використання апротиніну діє позитивно на систему крові «оксиданти-антиоксиданти» і процеси детоксикації за рахунок зниження вмісту гідроперекисів ліпідів, МДА, активності СОД і рівнів МСМ. Також це й засіб значно зменшує напруженість протеолітичних процесів за рахунок нормалізації

загальної антитриптичної активності крові, нормалізації вмісту α_2 -макроглобуліну і загальної протеолітичної активності сироватки крові, які відіграють вагому роль у підтриманні ендогенної інтоксикації [54, 85, 227, 291].

Застосування апротиніну у пацієнтів із ВДТБ і РТБ у поєднанні із бронхітом дозволило підвищити частоту і скоротити терміни загоєння порожнин розпаду у легенях [121].

Вплив апротиніну на біохімічні системи і на ефективність лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ не досліджено.

Накопичено досвід використання препарату ГЦГД у фтизіатрії [140, 176]. На тлі його прийому визначено високу ефективність та кращу переносимість хіміотерапії при лікуванні усіх типів туберкульозу.

ГЦГД – інноваційний препарат, єдиний зареєстрований представник нового класу лікарських засобів (innate defense regulators – регулятори захисних систем організму), який вже широко застосовується у фтизіатричній практиці. Головні ефекти препарату: активація системи фагоцитозу, відновлення рівнів нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів в периферичній крові і функціональної можливості тканинних макрофагів, посилення кістково-мозкового кровотворення (еритропоез, лейкопоез, гранулоцито-моноцитопоез). ГЦГД виступає у ролі антиоксиданта, а також сприяє нормалізації імунної системи, нормалізує білковий обмін [166].

ГЦГД бере участь у ініціації системи цитокінів. Він впливає на ендогенну продукцію ІЛ та гемопоетичних факторів: ІЛ-1b, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІFN- γ , ФНО- α та еритропоєтину, також сприяє ініціації ефектів ІЛ-2 через індукцію експресії рецепторів ІЛ-2Ra та ІЛ-2Kb [170, 191, 233]. Серед імунобіохімічних ефектів препарату виділяють ініціацію дії ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО- α , інтерферонів, еритропоєтину. ГЦГД зменшує пошкодження макрофагів та сприяє збереженню їхньої фагоцитарної активності в легеневій тканині. У результаті прийому препарату відбувається зростання зрілих Т-лімфоцитів, Тх,

їхньої функціональної активності, рівня продукції ІЛ-2 [3, 15, 20, 32, 52, 62, 75, 76, 77, 81, 170, 186, 233, 260, 262, 263, 284].

Багатогранність внутрішньоклітинних регуляторних ефектів ГЦГД визначає доцільність його призначення при гострих та хронічних захворюваннях, головним патогенетичним фактором яких являються гіпоксія, цитоліз та порушення співвідношення процесів проліферації та диференціювання клітин [2, 21, 23, 46, 104].

Частково вивчено вплив ГЦГД на біохімічні системи організму [7, 8, 9, 27, 76, 95]. Встановлено, що призначення ГЦГД сприяло зменшенню рівнів АлАт, АсАт і загального білірубіну у пацієнтів із псоріазом [27], додавання препарату до противірусної терапії хворим на вірусні гепатити В і С дозволило досягти виразного гепатотропного ефекту. Цей ефект досягався завдяки диференційній дії ГЦГД, яка сприяла індукції апоптозу інфікованих гепатоцитів та посиленню проліферації здорових гепатоцитів [76].

Встановлено, що призначення ГЦГД у експерименті по вивченні ролі змін стану системи глутатіону в реалізації побічних цитотоксичних ефектів повторного введення Циклофосфану сприяло відновленню активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, ГР і ГП, а також сприяло зменшенню рівнів ДК і МДА у організмі тварин. Визначено, що вміст глутатіону відновленого збільшувалася у нирках і у головному мозку тварин, вміст вільних SH-груп – у печінці і у крові тварин, призначення ГЦГД запобігало зниженню рівнів цих показників після повторного введення Циклофосфану. Рівні ГР у тварин, які отримували ГЦГД перевищували показники контрольної групи у печінці, головному мозку, крові, рівні ГП – у печінці, нирках, головному мозку і крові, ГТ – у печінці, нирках, головному мозку і в крові. Рівні ДК знижувалися у тканинах тварин, які отримували ГЦГД порівняно із контрольною групою у печінці, нирках, головному мозку, крові, рівні МДА – у головному мозку і крові [95].

Встановлено, що у пацієнтів з одонтогенними флегмонами, які отримували ГЦГД рівні глутатіону відновленого, ГР, ГП, СОД і глюкозо-6-

фосфатдегідрогенази в крові значно раніше нормалізувалися порівняно із контрольною групою. Призначення ГЦГД сприяло зростанню рівнів альбуміну та зниженню – γ -глобулінів і, відповідно, – зростанню А/Г співвідношення значно раніше порівняно із показниками контрольної групи. Визначено, що у більшості пацієнтів, які отримують лікування зменшувалася виразність ВРПО, та разом із цим – виснажувалася система АОЗ, в той час як у пацієнтів, які отримували додатково ГЦГД – показники АОЗ (ГР, ГП і СОД) зростали через 1 тиждень, а через 2 тижні – не відрізнялися від норми [7, 8, 9].

Завдяки своїм властивостям ГЦГД застосовується в клініці у хірургії, урології, нефрології, дерматології, онкології та інших галузях [2, 39, 41, 77, 97, 108, 113, 123, 124, 154].

Проводилися експериментальні дослідження, які довели доцільність застосування ГЦГД при лікуванні туберкульозу [23, 31, 40, 62, 95, 96, 104, 141, 144].

Механізми зменшення токсичності ПТП при прийомі ГЦГД полягають у наступному: здійснюється рецептор-опосередкована стимуляція синтезу ферментів детоксикації (гемооксигенази-1, ГТ, ГР, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) в гепатоцитах, і це веде до нейтралізації і виведенню токсинів; відновлюється редокс-регуляція метаболічних процесів клітин печінки; прискорюються репаративні процеси в печінці.

Клінічно препарат збільшував ефективність ПТП, скорочував терміни розсмоктування інфільтративних і вогнищевих змін в легенях, позитивно впливав на динаміку туберкульозного запалення. Він зменшував виразність ексудативного компонента і поширеність специфічної пневмонії, посилював обмежуючі реакції в гранульомах печінки [122, 166].

Вплив ГЦГД на біохімічні системи у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ не досліджено.

Не розглядалася у літературі можливість застосування комплексної терапії із призначенням аprotиніну і ГЦГД хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Таким чином, у патогенезі ВІЛ/СНІДу і туберкульозу вагому роль відіграють біохімічні зміни і створюються передумови для розвитку ССЗВ. Біохімічні особливості ко-інфекції при різних типах туберкульозу та їх вплив на перебіг захворювання не достатньо вивчені. Не вивчені фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ТБ/ВІЛ. Лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ не у всіх випадках призводить до інволюції патологічного процесу, що потребує в'ясування причин невдачі лікування та пошуків шляхів підвищення його ефективності, що і зумовило проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика дослідження та групи хворих

Обстежено 153 хворих (85 хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ та 68 хворих на туберкульоз легень), які лікувалися у КУ «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради та КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради у період з 2010 по 2014 рр. Контрольну групу склали 32 практично здорових осіб – донорів крові: середній вік склав ($35,9 \pm 2,5$) років, чоловіків було 22 (68,7 %), жінок 10 (31,3 %). За клінічною характеристикою хворі по відношенню до здорових осіб були співставимі, що дозволило проводити коректні порівняння.

До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили: резистентність МБТ до ПТП (методами полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), засіву на рідке чи тверде середовища), хворі старше 60 років, супутня патологія з боку інших органів і систем (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічне захворювання, виявлення іншого тяжкого конкуруючого захворювання).

Хворих було розподілено на 4 групи:

- 1-а група – 54 хворих на ВДТБ легень у хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ;
- 2-а група – 31 хворих РТБ легень у хворих із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ;
- 3-я група – 46 хворих на ВДТБ легень;
- 4-а група – 22 хворих з РТБ легень.

1-а і 2-а групи були основними, а 3-я і 4-а групи – контрольними.

Хворі в групах з відповідним типом специфічного процесу та по відношенню до здорових осіб за статтю та віком суттєво не відрізнялись (табл. 2.1): чоловіки і жінки в групах зустрічалися з однаковою частотою.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за віком та статтю

Показник	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	41	75,9*	24	77,4*	31	67,4*	18	81,8*
Жінки	13	24,1	7	22,6	15	32,6	4	18,2
Середній вік	37,8 ± 1,2		37,7 ± 1,5		40,0 ± 1,7		42,1 ± 2,5	

Примітка. * – відмінність у межах однієї групи ($p < 0,05$).

При розподілі за клінічними формами туберкульозу (табл. 2.2) встановлено, що серед хворих усіх груп статистично значимо ($p < 0,05$) переважали інфільтративна (ІТ) та дисемінована форми (ДТ). Серед хворих 1-ї і 2-ї груп ці клінічні форми зустрічалися майже з однаковою частотою, а у 3-й і 4-й групах – статистично значимо переважала інфільтративна форма, ніж вогнищева та дисемінована ($p < 0,01$), що частіше у 1,4 рази у 3-й групі, ніж у групі 1 ($p < 0,05$) та у 1,6 разів частіше у групі 4, ніж у групі 2 ($p < 0,01$).

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу

Клінічна форма	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вогнищева	5	9,3	1	3,2	2	4,3	1	4,5
Інфільтративна	25	46,3#	14	45,2#	30	65,2#	16	72,7#*
Дисемінована	24	44,4#	16	51,6#	5	22,8*	5	22,8*

Примітки:

1. # – відмінність у межах однієї групи ($p < 0,05$);
2. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Для встановлення факторів ризику прогресування ВДТБ та РТБ у пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ та визначення варіантів перебігу ТБ при ко-інфекції на підставі проведеної в процесі дослідження оцінки ризику прогресування шляхом підрахування несприятливих клініко-рентгенологічних,

мікробіологічних та лабораторних ознак хворі кожної основної групи – 1-ї і 2-ї груп були розподілені на 3 підгрупи (варіанта):

- підгрупу 1 склали хворі з варіантом 1 перебігу ТБ при ко-інфекції (15 хворих із групи 1 та 7 із 2-ї групи);
- підгрупу 2 – з варіантом 2 (по 13 хворих із обох груп);
- підгрупу 3 – з варіантом 3 (26 хворих із 1-ї групи та 11 – із 2-ї групи).

Для оцінки ефективності лікування хворих 1-ї і 2-ї груп розподіляли на 2 підгрупи в залежності від отримуваного лікування:

- підгрупа А (1А – 15 осіб та 2А – 15 осіб) – пацієнти, які отримували одночасно ПТП, АРТ та патогенетичне лікування, яке полягало у призначенні ГЦГД хворим із 2-м варіантом перебігу, та аprotиніну і ГЦГД – пацієнтам із ко-інфекцією з 3-м варіантом перебігу;
- підгрупа Б (1Б – 25 осіб та 2Б – 16 осіб) – пацієнти, які отримували лише ПТП+АРТ.

2.2. Методи обстеження хворих

При надходженні до стаціонару, а також в динаміці хворим усіх груп проводився комплекс клініко-лабораторних, інструментальних і біохімічних досліджень. Клінічні методи досліджень включали в себе збирання анамнезу, скарг у пацієнтів, огляд, проведення пальпації, перкусії та аускультатії за загальноприйнятими методиками як при надходженні до стаціонару, так і в динаміці.

Діагноз ВІЛ/СНІД пацієнтам виставляли за результатами досліджень у КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради згідно наказам № 551 від 12.07.2010 р. «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» із змінами і доповненнями від 10.09.2010 р. № 766 і від 31.12.2014 р. № 1039; № 182 від 21.03.2012 р. «Про затвердження форм первинної облікової документації і звітності з питань

моніторингу лікування ВІЛ-інфікованих осіб та інструкцій щодо їх заповнення»; № 597 від 06.09.2006 р. «Про затвердження методичних рекомендацій «Діагностика позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД»; № 120 від 25.05.2000 р. «Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД» із змінами від 10.07.2013 р. № 585 і 05.11.2013 р. № 955. Призначення та корекція АРТ здійснювалася спеціалістами КУ «Центр СНІД» Запорізької обласної ради, лікарем-інфекціоністом разом з фтизіатром, згідно протоколів лікування.

Усім пацієнтам для постановки діагнозу туберкульозу виконували дослідження мокротиння та при необхідності іншого біологічного матеріалу (в залежності від локалізації туберкульозного процесу) методами бактеріоскопії та засіву, з визначенням чутливості МБТ до ПТП, ПЛР за загальноприйнятими у фтизіатрії методиками. Для постановки діагнозу виконували інструментальні дослідження методами рентгенографії та томографії, моніторинг проводили в терміни згідно з діючими наказами та клінічними протоколами МОЗ України.

Усім пацієнтам при надходженні до стаціонару та в динаміці проводили клінічний аналіз крові, біохімічні дослідження крові: рівень білірубіну, АлАт, АсАт, загальний білок, з використанням загальноприйнятих стандартних методик [150].

Додатково вираховували [115]: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа зі співавт. (1941):

$$\text{ЛІІ} = (\text{мц} + \text{пл.кл} + \text{ю} + \text{п} + \text{с}) / (\text{лф} + \text{мц} + \text{еф} + \text{бф}), \text{ у нормі } 1,0-1,6;$$

індекс ядерного зрушення (ІЯЗ) за формулою Г.Д. Даштаянца (1978):

$$\text{ІЯЗ} = (\text{м} + \text{ю} + \text{п}) / \text{с}, \text{ у нормі } 0,05-0,08;$$

лімфоцитарний індекс (ЛІ): $\text{ЛІ} = \text{лф} / \text{нф}$, у нормі 0,4;

де, м – мієлоцити, ю – юні нейтрофіли, лф – лімфоцити, мц – моноцити, пл.кл – плазматичні клітини, ю – юні клітини крові, п – паличкоядерні нейтрофіли, с – сегментоядерні нейтрофіли, лф – лімфоцити, еф – еозинофіли, бф – базофільні лейкоцити.

За показаннями пацієнтам виконували бронхологічне дослідження (фібробронхоскопія) з подальшим дослідженням бронхоальвеолярного змиву на наявність МБТ цитологічним дослідженням.

Методом проточної цитофлуориметрії визначенням рівень $CD4^{+}$ -лімфоцитів в 1 мкл крові (клітин/мкл) з використанням проточних цитофлуориметрів Epics XL™ та Epics MCL™ виробництва фірми «Beckman Coulter International S.A.», США.

ССЗВ у хворих встановлювали клінічно при наявності 2 та більше критеріїв за R. Bone et al., (1992). Критерії ССЗВ: температура тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, або $\leq 36^{\circ}\text{C}$; частота серцевих скорочень $\geq 90/\text{хвилину}$; частота дихальних рухів $\geq 20/\text{хвилину}$; кількість лейкоцитів $\geq 12 \cdot 10^9/\text{л}$, або $\leq 4 \cdot 10^9/\text{л}$, або кількість паличко-ядерних нейтрофілів $\geq 10\%$.

Серед показників гострої фази запалення визначали СРБ, РФ, фібрин, СГ за стандартними методиками [56]; $\alpha 1$ -АТ – імуноферментним методом із використанням набору ImmunDiagnostik, Німеччина. Показники протеїнограми визначали методом електрофорезу.

Для визначення стану ПОБ та ПОЛ, МСМ, показників тіол-дисульфідної системи у всіх пацієнтів і здорових осіб ранком натще брали кров з кубітальної вени в кількості 10 мл. В подальшому кров центрифугували і розподіляли на плазму (визначали показники ПОБ, ПОЛ, МСМ) та фракцію клітин (визначали показники тіол-дисульфідної системи). Ці дослідження проводилися на базі біохімічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Кров забирали при госпіталізації пацієнтів та через три місяці від початку лікування.

Загальний білок визначали згідно інструкції в біуретовій реакції за стандартною методикою. В якості маркерів ПОБ визначали в плазмі ранній маркер – альдегідфенілгідрозон (АФГ), та пізній – кетонфенілгідрозон (КФГ), спонтанні (АФГсп, КФГсп; опт щільн/г білка) та метал-індуковані (АФГін, КФГін; опт щільн/г білка) за методикою В. Halliwell (1999). В надосадовій

рідині визначали продукти фрагментації окислених білків за показниками МСМ [47, 125, 223].

Серед продуктів ПОЛ визначали МДА (нмоль/л), ДК (од.), трієнкетони (ТК, од.) та шифові основи (ШО, од.) за методикою В.Б. Гаврилова (1983). Тіол-дисульфідну систему оцінювали за рівнями: відновленого глутатіону (мкмоль/г Нв), ферментів ГР (мкмоль НАДФН/г Нв), ГП (МО/г Нв) і ГТ (ммоль/хв/г Нв) у фракції клітин. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою, (1981) [61], ГП і ГР визначали за методикою Beutler E., (1975). ГТ – за методикою Habig W.H., (1974). Активність каталази (мкат/г/хв) визначали спектрофотометричним методом за М.А. Корольок, (1988), активність СОД (од./мг білка) за В. Naglof, (2003) [47, 94, 125].

Динаміка розцінювалася як позитивна при зменшенні клінічних проявів захворювання, припиненні бактеріовиділення, загоєнні чи зменшенні розмірів деструкції, розсмоктуванні інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, вилікувані супутніх захворювань, або досягнення їх ремісії.

Прогресуючий перебіг ко-інфекції розцінювався при: відсутності конверсії мазка мокротиння, негативній клініко-рентгенологічній динаміці або відсутності змін по закінченні інтенсивної фази лікування (ІФ), прогресуванні супутньої патології, декомпенсації з боку інших органів і систем, погіршенні гематологічних, біохімічних та імунологічних показників із клінічною симптоматикою.

2.3. Методики лікування хворих

Лікування хворих на ТБ/ВІЛ проводили із застосуванням ПТП та АРТ згідно з діючими наказами та клінічними протоколами МОЗ України: № 276 від 28.05.2008 р. «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання - туберкульоз та ВІЛ-інфекцію»; наказ № 384 від 09.06.2006 р. «Про затвердження Протоколу надання медичної

допомоги хворим на туберкульоз»; № 385 від 09.06.2006 р. «Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз»; № 1091 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» – Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» зі змінами і доповненнями від 16.08.2013 р. № 731; № 620 від 04.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі» – Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»; № 551 від 12.07.2010 р. «Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» із змінами і доповненнями від 10.09.2010 р. № 766 і від 31.12.2014 р. № 1039; № 182 від 21.03.2012 р. «Про затвердження форм первинної облікової документації і звітності з питань моніторингу лікування ВІЛ-інфікованих осіб та інструкцій щодо їх заповнення»; № 597 від 06.09.2006 р. «Про затвердження методичних рекомендацій «Діагностика позалегенового туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД»; № 120 від 25.05.2000 р. «Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД» із змінами від 10.07.2013 р. № 585 і від 05.11.2013 р. № 955.

Додаткове патогенетичне лікування для корекції біохімічних порушень у хворих 1-ї і 2-ї груп полягало у застосуванні препаратів аprotиніну та ГЦГД.

Призначення додаткового диференційованого патогенетичного лікування залежало від варіанту перебігу (методика розподілу хворих за варіантами перебігу докладно описана у розділі 4):

- при варіанті 1 додаткове патогенетичне лікування не призначалося;
- при варіанті 2 з метою корекції дисбалансу в АОЗ застосовувався ГЦГД від початку лікування по 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово

щоденно протягом 10 діб, потім ГЦГД – по 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово через день (курс 10 діб); після цього – 1 раз на тиждень (5 тижнів).

- при варіанті 3 на початку лікування призначався аprotинін у дозі 10 тис. ОД разом із фізіологічним розчином об'ємом 200 мл внутрішньовенно крапельно щодня протягом 10 діб з метою зниження інтоксикації та виразності окислювального стресу, через 1 місяць – ГЦГД по 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово щоденно протягом 10 діб, потім ГЦГД по 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово через день (курс 10 діб), після цього – 1 раз на тиждень (5 тижнів).

аprotинін застосовувався у дозі 10 тис. ОД разом із фізіологічним розчином об'ємом 200 мл внутрішньовенно крапельно щодня протягом 10 діб у хворих із 3-м варіантом перебігу захворювання. ГЦГД застосовувався у дозі 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово щодня протягом 10 діб, потім ще 5 разів у тій самій дозі через день, після цього – 1 раз на тиждень 5 тижнів у тій самій дозі у хворих із 2-м і 3-м варіантами перебігу туберкульозу при ко-інфекції ТБ/ВІЛ.

2.4. Статистична обробка результатів дослідження

Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігалися, оброблювалися та обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Для визначення нормального розподілу даних оцінювалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу, якщо порядки їхніх оцінок не різнилися з порядками їхніх похибок, то підтверджувалася гіпотеза нормальності. Дані представлено у вигляді $M \pm m$ (де M – середнє значення, m – абсолютна похибка) для нормального розподілу та у вигляді $Me (Q_{25}-Q_{75})$ (де Me – медіана, Q_{25} та Q_{75} –

25-й та 75-й процентілі) – для інших випадків, а також при малій кількості хворих у виборці. Статистичну значимість відмінностей у групах при оцінці клініко-рентгенологічних та бактеріологічних особливостей визначали за допомогою критерію ксі-квадратів (χ^2) із застосуванням правки Єтеса для даних, де кількість спостережень не перевищувала 20. Статистичну значимість відмінностей у групах при оцінці гематологічних та біохімічних показників, а також термінів зникнення клінічних симптомів, припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента (у випадку нормального розподілу), та критерію Манна-Уїтні (при відсутності критеріїв нормальності та при малій кількості спостережень (менше 30)). За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні менше 0,05. Для визначення статистичної значимості відмінностей у групах в динаміці використовували Т-тест для залежних груп (у випадках нормального розподілу) та критерій знаків (у випадках відсутності нормальності розподілу та при малій кількості спостережень (менше 30)). Для визначення зв'язків між показниками вираховували коефіцієнт кореляції за методиками Спірмена та Тау-Кендал, статистично значимими вважали результати із коефіцієнтом понад 0,3 та із похибкою $p \leq 0,05$. Для визначення факторів ризику прогресування ко-інфекції користувалися методикою χ^2 із застосуванням правки Єтеса і точного критерію Фішера для даних, де кількість спостережень не перевищувала 20. Статистично значимими вважали результати, де похибка $p \leq 0,05$. Також оцінювали відношення шансів (ВШ) впливу виявлених факторів на прогресування захворювання, для підтвердження статистичної значимості визначали довірчі інтервали (ДІ), якщо ці інтервали не містили одиницю, вважали фактор таким, що має вплив на прогресування [14, 38, 88, 129].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТБ/ВІЛ

3.1. Клінічні особливості перебігу захворювання у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

Встановлено, що серед хворих усіх груп статистично значимо ($p < 0,05$) переважала наявність клінічних проявів, які діагностувалися майже з однаковою частотою: у 47 хворих (87,0 %) 1-ї групи, у 27 (83,9 %) – 2-ї групи, у 39 (84,8 %) – 3-ї групи та у 17 (77,3 %) – 4-ї групи.

Аналізуючи інтоксикаційні симптоми встановлено наступні особливості (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Кількість хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ зі скаргами, які характеризують інтоксикаційний синдром

Симптоми	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Інтоксикаційні скарги	44	81,5	25	80,6	20	65,2	15	68,2
Підвищення температури тіла	37	68,5	22	71,0	23	50,0	12	54,5
Фебрильна температура	27	50,0	14	45,2*	27	59,1	5	22,7
Загальна слабкість	39	72,2	22	71,0*	24	52,2	10	45,5
Зниження апетиту	16	29,6	13	41,9*	8	17,4	4	18,2
Підвищена пітливість	16	29,6	17	32,3	9	19,6	6	27,3
Втрата ваги	31	57,4*	17	54,8	15	32,6	9	40,9

Примітка. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

У хворих 1-ї групи статистично значимо частіше у 1,7 разів діагностувалась втрата ваги тіла, ніж у пацієнтів 3-ї групи (57,4 % проти 32,6 %, $p<0,05$), а серед хворих 2-ї групи по відношенню до 4-ї групи переважали у 1,8 разів фебрильна температура (45,2 % проти 22,7 %, $p<0,05$), у 1,5 разів – загальна слабкість (71,0 % проти 45,5 %, $p<0,05$) та у 2,3 рази зниження апетиту (41,9 % проти 18,2 %, $p<0,05$). При цьому, статистично значимої відмінності у проявах інтоксикаційних симптомів між 1-ю і 2-ю групами не виявлено.

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію інтоксикаційні симптоми діагностувались з однаковою частотою не залежно від типу специфічного процесу, але у 1,2 рази частіше, ніж у хворих на туберкульоз легень. Проте, у хворих на ко-інфекцію із ВДТБ легень статистично значимо частіше ніж при ВДТБ діагностувалась втрата ваги тіла, а при РТБ із ко-інфекцією порівняно із РТБ – фебрильна температура, загальна слабкість та зниження апетиту.

Скарги «бронхо-легеневого» синдрому зустрічалися з однаковою частотою у всіх групах (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Кількість хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ зі скаргами, які характеризують «бронхо-легеневий» синдром

Симптоми	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легеневі скарги	42	77,8	24	77,4	37	80,4	17	77,3
Кашель	37	68,5	21	67,7	36	78,3	17	77,3
Наявність харкотиння	24	44,4	13	41,9	24	52,2	12	54,5
Кровохаркання	1	1,9#	0	0	2	4,3	2	9,1
Задишка	29	53,7*	19	61,3*	14	30,4	6	27,3
Біль в грудній клітці	14	25,9#*	4	12,9*	3	6,5	0	0

Примітки:

1. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p<0,05$);
2. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p<0,05$).

Встановлено, що задишка діагностувалась серед хворих 1-ї і 2-ї груп статистично значимо ($p < 0,05$) частіше у 1,7 та 2,2 рази, відповідно, ніж у хворих 3-ї і 4-ї груп. Біль в грудній клітці статистично значимо ($p < 0,05$) частіше діагностувалась у хворих 1-ї групи і 2-ї груп, ніж у 3-й та 4-й групах, відповідно, у 1-й групі у 2 рази частіше, ніж у 2-й. При цьому, серед хворих з ко-інфекцією кровохаркання діагностовано лише у 1-й групі. Кашель з виділенням мокротиння частіше визначався у хворих на туберкульоз легень, ніж при ко-інфекції та не залежно від типу специфічного процесу ($p > 0,05$).

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію переважали задишка, а у хворих на ко-інфекцію із ВДТБ легень частіше діагностувались біль в грудній клітці та кровохаркання, ніж при РТБ у пацієнтів із ко-інфекцією.

Дані об'єктивного обстеження хворих представлено у табл. 3.3. У хворих на ко-інфекцію по відношенню до хворих на ТБ легень статистично значимо переживав тяжкий загальний стан: у 9,3 рази у 1-й групі, ніж у 3-й групі (20,4 % проти 2,2 %, $p < 0,01$) та у 5,7 разів – у 2-й групі, ніж у 4-й групі (25,8 % проти 4,5 %, $p < 0,05$). Кахексія частіше діагностувалась у хворих 2-ї групи, як по відношенню до 1-ї групи (у 3,4 рази: 19,4 % проти 5,6 %, $p < 0,05$), так і у порівнянні з 4-ю групою (у 4,3 рази: 19,4 % проти 4,5 %, $p < 0,05$).

Притуплення перкуторного звуку статистично значимо частіше діагностувалась у хворих 1-ї групи, як по відношенню до пацієнтів 2-ї групи (у 7,5 разів: 24,1 % проти 3,2 %, $p < 0,05$), так і у порівнянні з хворими 3-ї групи (у 3,7 разів: 24,1 % проти 6,5 %, $p < 0,05$).

Аускультативно у хворих 1-ї групи жорстке дихання над легеньми вислуховувалось у 1,2 рази частіше, ніж у 2-й групі (92,6 % проти 77,4 %) та у групі 3 (92,6 % проти 78,3 %), $p > 0,05$; у хворих 2-ї групи жорстке дихання вислуховувалось частіше у 1,4 рази, ніж у 4-й (77,4 % проти 54,5 %, $p < 0,05$). Ослаблене дихання над легеньми вислуховувалось статистично значимо частіше у хворих 1-ї групи, як по відношенню до 2-ї групи (у 3 рази: 29,6 % проти 9,7 %, $p < 0,05$), так і до 3-ї (у 4,5 разів: 29,6 % проти 6,5 %, $p < 0,005$).

Наявність сухих хрипів статистично значимо переважало у хворих 2-ї групи, ніж у 4-й групі (у 3,5 разів: 32,3 % проти 9,1 %, $p<0,05$), та рідше на 10,3 %, ніж у 1-й групі (32,3 % проти 42,6 %, $p>0,05$).

Таблиця 3.3

**Кількість хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з різними показниками
об'єктивного обстеження хворих**

Показники	1-а група, n= 54		2-а група, n=31		3-я група, n= 46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загальний стан:								
- середньої тяжкості	32	59,3	13	41,9	25	54,3	13	59,1
- тяжкий	11	20,4*	8	25,8*	1	2,2	1	4,5
Зниженого харчування	29	53,7	18	58,1	22	47,8	13	59,1
Кахексія	3	5,6	6	19,4*#	1	2,2	1	4,5
Притуплення перкуторного звуку	13	24,1*#	1	3,2	3	6,5	0	0
Аускультативно:								
- жорстке дихання	50	92,6	24	77,4*	36	78,3	12	54,5
- ослаблене дихання	16	29,6*#	3	9,7	3	6,5	1	4,5
- сухі хрипи	23	42,6	10	32,3*	17	37,0	2	9,1
- вологі хрипи	5	9,3	2	6,5	8	17,4	1	4,5
Гепатомегалія	27	50,0*	20	64,5*	6	13,0	4	18,2
Збільшення периферичних лімфатичних залоз	12	22,2*	7	22,6*	0	0	0	0
Висипання на шкірі та слизових оболонках	16	29,6*	18	58,1*#	2	4,3	2	9,1
Трофічні зміни	4	7,4*	4	12,9*	0	0	0	0
Неврологічні симптоми	4	7,4*	1	3,2*	0	0	0	0
Набряки	4	7,4	3	9,7*	1	2,2	0	0

Примітки:

1. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p<0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p<0,05$).

Гепатомегалія статистично значимо переважала у хворих на ко-інфекцію, ніж при туберкульозі легень: у 3,8 разів у 1-й групі ($p<0,0001$), ніж у 3-й групі та у 3,5 разів у 2-й групі, ніж у 4-й групі ($p<0,001$). При цьому, у хворих 2-ї

групи гепатомегалія встановлена на 14,5 % частіше, ніж у пацієнтів 1-ї групи (64,5 % проти 50,0 %). Збільшення периферичних лімфатичних залоз встановлено лише у хворих на ко-інфекцію з однаковою частотою не залежно від типу специфічного процесу, $p \geq 0,05$. Висипання на шкірі і слизових оболонках статистично значимо частіше виявлялись у хворих на ко-інфекцію, ніж при ТБ легень. Проте, у хворих 2-ї групи вони виявлялись статистично значимо частіше у 2 рази, ніж у 1-й групі (59,1 % проти 29,6 %, $p < 0,05$) та у 6,4 рази, ніж у 4-й групі (59,1 % проти 9,1 %, $p < 0,01$); у хворих 1-ї групи вони статистично значимо частіше у 6,8 разів виявлялись, ніж у 3 групі (29,6 % проти 4,3 %, $p < 0,005$).

Бактеріовиділення встановлено у 39 осіб (72,2 %) 1-ї групи, у 25 пацієнтів (80,6 %) – 2-ї групи, 37 (80,4 %) – 3-ї групи і у 15 (68,2 %) серед пацієнтів 4-ї групи (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Кількість хворих на ТБ/ВІЛ-ко-інфекцію із бактеріовиділенням,
підтвердженим різними методами**

Метод встановлення бактеріовиділення	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наявність бактеріовиділення:	39	72,2	25	80,6	37	80,4	15	68,2
- мазок	27	69,0*	15	60,0*	29	78,4*	10	66,7*
- культурально	28	72,5*	14	57,9*	33	89,2*	11	73,3*
- методом ПЛР	12	32,5#	6	26,3	6	16,2	6	40,0

Примітки:

1. * – відмінність у межах однієї групи ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Аналізуючи методи виявлення МБТ встановлено, що серед хворих на ко-інфекцію у 1-й групі культурально наявність МБТ підтверджувалась у 1,2 рази частіше, ніж у 2-й групі ($p > 0,05$). У хворих 1-ї групи наявність МБТ методом ПЛР діагностувалась статистично значимо частіше у 2 рази, ніж у 3-й групі

(32,5 % проти 16,2 %, $p<0,05$). Отже, статистично значимо інформативнішими методами виявлення МБТ у всіх хворих були бактеріоскопія та культуральні методи.

Наявність деструкцій у легенях серед хворих на ко-інфекцію статистично значимо не відрізнялась (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кількість хворих із різним розповсюдженням деструкцій у легенях

Розповсюдженість деструкцій	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наявність деструкцій:	25	46,3	17	54,8	36	78,3#	15	68,2
- 1 деструкція	13	52,0	7	41,2*	18	50,0*	14	66,7*#
- кілька деструкцій	12	48,0	8	47,1*#	17	47,2*	4	26,7*
- множинні деструкції	0	0	2	11,7	1	2,8	1	6,6

Примітки:

1. * – відмінність у межах однієї групи ($p<0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p<0,05$).

Проте, у хворих на туберкульоз легень деструкції діагностувалися частіше, ніж у хворих із ко-інфекцією: у 3-й групі у 1,7 разів, ніж у 1-й групі (78,3 % проти 46,3 %, $p<0,005$), у 4-й групі на 13,4 %, ніж у 2-й групі (68,2 % проти 54,8 %, $p>0,05$). Аналіз за кількістю деструкцій у легенях дозволив встановити, що серед хворих усіх груп статистично значимо частіше діагностувались одна та кілька деструкцій ($p<0,05$). У хворих 1-ї групи множинних деструкцій не було. Встановлено, що у хворих 4-ї групи статистично значимо частіше у 1,6 разів ніж у групі 2 реєструвалась одна деструкція (66,7 % проти 41,2 %, $p<0,05$), а у групі 2 – у 1,7 разів переважало кілька деструкцій, ніж у групі 4 (47,1 % проти 26,7 %, $p<0,05$).

Таким чином, у хворих на туберкульоз легень деструкції у легенях діагностувалися статистично значимо частіше, ніж при ко-інфекції. У хворих на РТБ переважала наявність 1-ї деструкції, а кілька деструкцій статистично значимо переважали у хворих на ко-інфекцію із РТБ. При цьому, у хворих на

ко-інфекцію із ВДТБ легень множинні деструкції не встановлено, а при РТБ вони визначалися у 11,7 %.

При аналізі розповсюдженості специфічного процесу у легенях встановлено, що у хворих усіх груп кількість обмеженого та поширеного процесу діагностувалися майже з однаковою частотою: 46,3 % і 53,7 %, відповідно – у 1-й групі, 58,0 % і 42,0 %, відповідно – у 2-й групі та 56,5 % і 43,5 %, відповідно – у 3-й групі, 54,5 % і 45,5 % –у 4-й групі, $p>0,05$.

Супутній позалегеновий туберкульоз (ПЗТБ) встановлено у 28 (51,8 %) хворих 1-ї групи, що частіше у 2,6 разів ($p<0,05$), ніж у хворих 2-ї (у 6 (19,2 %) хворих) та у 1,3 рази ($p<0,05$), ніж у 3-й групі (у 1,8 (39,1 %) хворих) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Наявність супутнього позалегенового туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

Вид позалегенового туберкульозного процесу	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плеврит	9	16,6*#	1	3,2	1	2,2	0	0
ТББ ¹	0	0	0	0	17	36,9*	3	13,6*
ТБВГЛЗ ²	8	14,8#	1	3,2	0	0	0	0
ТБПЛЗ ³	3	5,6#	0	0	0	0	0	0
Менінгіт	2	3,7	1	3,2	0	0	0	0
ТБ кісток	0	0	1	3,2	0	0	0	0
Поєднання декількох форм ПЗТБ:	6	11,1	2	6,4	0	0	0	0
Плеврит+ТББ	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Плеврит+ ТБВГЛЗ	1	1,8	1	3,2	0	0	0	0
Плеврит+ТББ+ТБВГЛЗ	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Плеврит+ТБПЛЗ+ТБВГЛЗ	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Плеврит+менінгіт	1	1,8	0	0	0	0	0	0
ТБВГЛЗ+ ТБПЛЗ	1	1,8	1	3,2	0	0	0	0
Всього:	28	51,8*#	6	19,2	18	39,1	3	13,6

Примітки:

1. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p<0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p<0,05$);
3. ¹ТББ – туберкульоз бронхів;
4. ²ТБВГЛЗ – туберкульоз внутрішньо-грудних лімфатичних залоз;
5. ³ТБПЛЗ – туберкульоз периферичних лімфатичних залоз.

У хворих на туберкульоз легень, не залежно від типу специфічного процесу, діагностувався практично тільки туберкульоз бронхів (ТББ). У 1-й групі статистично значимо частіше діагностувалися: ніж у 2-й та 3-й групах – плеврит у 5,2 та 7,5 разів, відповідно ($p < 0,05$); ніж у 2-й групі – туберкульоз внутрішньо-грудних лімфатичних залоз (ТБВГЛЗ) – у 4,6 разів ($p < 0,05$). Туберкульоз периферичних лімфатичних залоз (ТБПЛЗ) встановлено лише у групі 1 (5,6 %), а туберкульоз кісток – у 2-й групі (3,2 %). Специфічний менінгіт встановлено майже з однаковою частотою серед обох груп з ко-інфекцією. Поєднання декількох форм ПЗТБ спостерігалось лише при ко-інфекції не залежно від типу специфічного процесу майже з однаковою частотою: у 6 пацієнтів (11,1 %) 1-ї групи та у 2 (6,4 %) – 2-ї групи. Але у хворих 1-ї групи ці поєднання були більш тяжчими, ніж у 2-й групі.

Проведено аналіз частоти супутнього нетуберкульозного ураження інших органів і систем (НУОС) у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (табл. 3.7). Встановлено, що НУОС зустрічалися у хворих 1-ї групи статистично значимо частіше у 1,6 разів, ніж у 2-й групі ($p < 0,005$) та у 1,3 рази частіше, ніж у 3-й групі. Вірусний гепатит (ВГ) діагностувався у хворих 1-ї групи у 22,2 %, що статистично значимо частіше у 10,5 разів, ніж у 3-й групі ($p < 0,001$) та у 1,7 разів, ніж у 2-й групі. При цьому, у всіх хворих ВГ був у стадії ремісії.

У 1-й групі хронічний бронхіт (ХБ) та поєднання декількох форм НУОС виявлялися статистично значимо частіше у 2,5 разів, ніж у 2-й групі ($p < 0,05$). Частота поліорганної недостатності (ПОН) у хворих 1-ї і 2-ї груп статистично значимо не відрізнялась (24,2 % і 19,5 %, відповідно), але була частішою, ніж у хворих на туберкульоз легень у порівнянні з відповідним типом специфічного процесу: у 3,7 (24,2 % проти 6,5 %, відповідно, $p < 0,05$) та у 2,3 разів (19,5 % проти 8,3 %, відповідно, $p < 0,05$), відповідно. При тому, що серед хворих 2-ї і 4-ї груп частота НУОС не відрізнялася (54,8 % і 40,1 %, відповідно), самі нозологічні одиниці у 2-й групі були більш тяжчими: лише у 2-й групі діагностувалися ВГ (12,9 %), кандидоз (9,6 %) та поєднання декількох форм

НУОС (6,4 %), а у 4-й групі висока частота НУОС зумовлена статистично значимо частішим приєднанням ХБ, ніж у 2-й групі ($p<0,05$).

Таблиця 3.7

Наявність супутнього нетуберкульозного ураження інших органів і систем у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

Вид НУОС	1-а група, n=54		2-а група, n=31		3-я група, n=46		4-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вірусні гепатити В і С (ВГ)	12	22,2*	4	12,9	1	2,1	0	0
Кандидоз слизових оболонок	6	11,1	3	9,6*	0	0	0	0
Хронічний бронхіт (ХБ)	9	16,6#	2	6,4	27	58,8	7	31,8*
Поліорганна недостатність (ПОН)	13	24,2*	6	19,5*	3	6,5	2	8,3
Поєднання декількох форм НУОС:	9	16,6#	2	6,4	0	0	0	0
ВГ+кандидоз	2	3,7	0	0	0	0	0	0
ВГ+ХБ	1	1,8	0	0	0	0	0	0
ВГ+ПОН	3	5,6	1	0	0	0	0	0
ХБ+кандидоз	1	1,8	1	0	0	0	0	0
ПОН+кандидоз	2	3,7	0	0	0	0	0	0
Всього	49	90,7#	17	54,8	31	67,4	9	40,1

Примітки:

1. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p<0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p<0,05$).

Таким чином, провівши ретельне вивчення клінічних проявів ко-інфекції, можна виділити наступні особливості:

1. Серед інтоксикаційних симптомів у хворих на ВДТБ/ВІЛ статистично значимо частіше діагностувалась втрата ваги тіла, виразнішими були симптоми «бронхо-легеневого» синдрому. При РТБ/ВІЛ статистично значимо частіше визначалися фебрильна температура тіла, загальна слабкість та зниження апетиту.

2. При ко-інфекції не залежно від типу специфічного процесу статистично значимо визначалися тяжкий загальний стан з переважанням майже всіх

досліджуваних показників об'єктивного обстеження; гепатомегалія статистично значимо частіше діагностувалась у 3,8 разів у 1-й групі та у 3,5 разів у 2-й групі, це зумовлено частішим ураженням пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ вірусними гепатитами В і С; збільшення периферичних лімфатичних залоз встановлено лише у хворих на ко-інфекцію з однаковою частотою; поєднання декількох форм ПЗТБ спостерігалось лише при ко-інфекції майже з однаковою частотою.

3. У хворих на ВДТБ/ВІЛ супутній ПЗТБ встановлено у 2,6 разів частіше (особливо плеврит у 5,2 рази та ураження лімфатичних залоз – у 4,6 разів). НУОС виявлено у 90,7 % випадків, що частіше у 1,6 разів, ніж у хворих на РТБ/ВІЛ.

4. У хворих на РТБ/ВІЛ гепатомегалія визначалася на 14,5 % частіше, ніж при ВДТБ/ВІЛ, висипання на шкірі і слизових оболонках – у 2 рази частіше. Бактеріовиділення у хворих на РТБ/ВІЛ спостерігалось частіше у 1,2 рази, ніж при РТБ.

3.2. Імунологічні особливості перебігу туберкульозу при ко-інфекції ТБ/ВІЛ

У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ проведено аналіз термінів офіційної реєстрації позитивного ВІЛ-статусу по відношенню до захворювання на ТБ легень (рис. 3.1).

Встановлено, що у 1-й групі позитивний ВІЛ-статус до захворювання на туберкульоз був офіційно зареєстрований у 23 хворих (42,6 %), а у 31 (57,4 %) – було визначено наявність антитіл до ВІЛ одночасно з діагностуванням туберкульозу. У 2-й групі спостерігалось статистично значиме переважання у 2,4 рази хворих з встановленням ВІЛ-позитивного статусу до захворювання на туберкульоз, ніж одночасне їх виявлення: 22 (70,9 %) проти 9 (29,1 %), відповідно ($p < 0,001$). При цьому, у 2-й групі офіційна реєстрація позитивного

ВІЛ-статусу до розвитку туберкульозу визначалась статистично значимо частіше у 1,6 разів, ніж у 1 групі (70,9 % проти 42,6 %, відповідно, $p < 0,01$), а у 1-й групі – у 1,9 разів частіше спостерігалось одночасне виявлення наявності антитіл до ВІЛ з діагностуванням туберкульозу, ніж у 2-й групі (57,4 % проти 29,1 %, відповідно, $p < 0,005$).

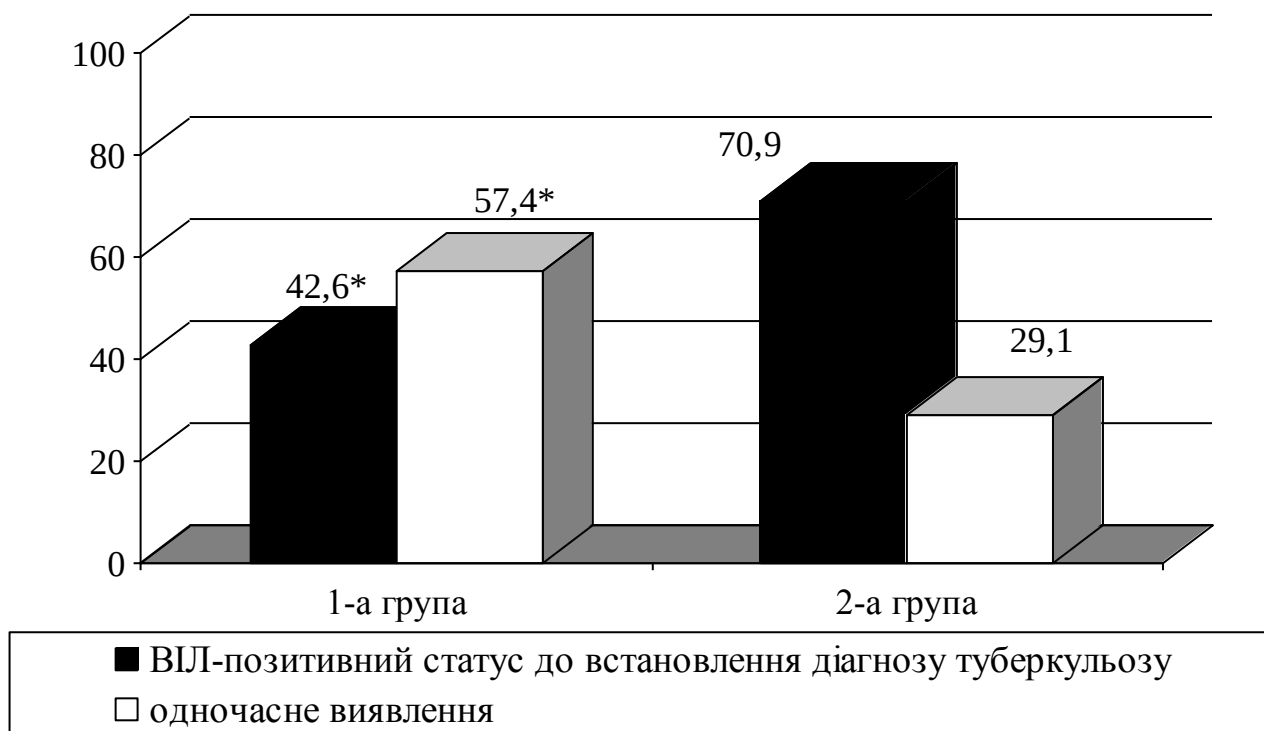


Рис. 3.1. Терміни офіційної реєстрації позитивного ВІЛ-статусу відносно часу діагностики туберкульозу, % хворих

Примітка. * – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у хворих на ВДТБ/ВІЛ майже у половини випадків наявність ВІЛ-позитивного статусу і активного туберкульозу були встановлені одночасно. У хворих на РТБ/ВІЛ – у 1,6 разів частіше туберкульоз розвивався на тлі позитивного ВІЛ-статусу.

Проаналізовано тривалість захворювання на ВІЛ від офіційної реєстрації позитивного ВІЛ-статусу до встановлення діагнозу ТБ у хворих на ко-інфекцію (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Давність захворювання на ВІЛ-інфекцію до виявлення туберкульозу у
хворих на ко-інфекцію**

Тривалість в роках	1-а група, n=23		2-а група, n=22	
	абс.	%	абс.	%
До 1 року	9	39,1*	3	13,6
2-5 років	7	30,4	8	36,4
6-10 років	4	17,4	7	31,8*
Більше 10 років	3	13,1	4	18,2

Примітка. * – відмінність між групами ($p < 0,05$).

Виявлено, що у 1-й групі пацієнти хворіли на ВІЛ статистично значимо частіше у 2,2 рази ($p < 0,001$) тривалістю до 5 років, причому у 39,1 % цей термін не перевищував 1-го року. У 2-й групі на ВІЛ хворіли і до 5 років, і більше 5 років по 11 хворих (50,0 %). Встановлено, що у 1-й групі пацієнти хворіли на ВІЛ статистично значимо частіше у 2,8 разів (39,1 % проти 13,6 %, $p < 0,001$) тривалістю до 1 року, ніж у 2-й групі, де статистично значимо частіше у 1,8 разів пацієнти хворіли на ВІЛ до виявлення туберкульозу терміном 6-10 років (31,8 % проти 17,4 %, $p < 0,05$).

Також із анамнезу встановлено, що до початку лікування серед хворих 1-ї групи АРТ раніше отримували 6 пацієнтів (11,1 %), а у 2-й групі – 10 (32,2 %). Споживачами ін'єкційних наркотиків (СІН) у 1-й групі були 17 хворих (31,5 %), у 2-й групі – 8 (25,8 %).

Таким чином, серед хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із ВДТБ у 42,6 % випадках до встановлення діагнозу туберкульозу АРТ раніше отримували лише 1/4 частина пацієнтів (11,1 %), а серед хворих на ко-інфекцію із РТБ – у 70,9 % випадках АРТ отримували 31,5 % хворих.

Встановлено (табл. 3.9), що майже у 2/3 хворих 1-ї групи (62,9 %) та у половини пацієнтів 2-ї групи (51,6 %) спостерігалось виразне пригнічення імунної системи, коли кількість $CD4^+$ -лімфоцитів складала < 200 кл/мкл.

Таблиця 3.9

Розподіл хворих на ко-інфекцію у групах в залежності від кількості CD4⁺-клітин

Кількість CD4 ⁺ -клітин у крові (кл/мкл)	Кількість хворих			
	1 група, n=54		2 група, n=31	
	абс.	%	абс.	%
≥ 500	7	13,1	5	16,2
350-499	4	7,4	2	6,4
200-349	9	16,6	8	25,8
< 200, із них:	34	62,9*	16	51,6*
< 50	21	38,9#*	6	19,3
51-100	9	16,6*	6	19,3
101-200	4	7,4	4	13,0
Середня кількість CD4 ⁺ -клітин, M±m	202,0 ± 36,1		182,4 ± 37,5	

Примітки:

1. * – відмінність у межах однієї групи (p<0,05);
2. # – відмінність між групами (p<0,05).

У хворих 1-ї групи кількість CD4⁺-лімфоцитів < 50 кл/мкл була статистично значимо вищою у 2 рази, ніж у хворих 2-ї групи (p<0,01).

Таким чином, у більшості хворих на ВДТБ/ВІЛ наявність ВІЛ-позитивного статусу і активного туберкульозу були встановлені одночасно (57,4 % проти 29,1 % при РТБ/ВІЛ, p<0,005), а із хворих з ВІЛ-інфекцією до встановлення діагнозу ВДТБ АРТ раніше отримували 6 пацієнтів (11,1 %). У 9 (39,1 %, p<0,05 порівняно із РТБ/ВІЛ) випадках серед хворих на ВДТБ тривалість періоду від офіційної реєстрації позитивного ВІЛ-статусу склала до 1 року.

Тому імунологічною особливістю перебігу ко-інфекції ВДТБ/ВІЛ було більш виразне зниження кількості CD4⁺-лімфоцитів (у 34 хворих у 62,9 % < 200 кл/мкл, із них у 21 (38,9 %) < 50 кл/мкл, p<0,05 порівняно із РТБ/ВІЛ).

Кількість хворих на РТБ/ВІЛ у стадії виразної імуносупресії була значно меншою: рівень CD4⁺-лімфоцитів < 200 кл/мкл був встановлений лише у 16 осіб

(51,6 %), а рівень < 50 кл/мкл – у 6 пацієнтів (19,3 %), – що можливо пояснити значно вищими відсотками виявлення ВІЛ-позитивного статусу до встановлення діагнозу туберкульозу (у 22 осіб – 70,9 %, $p<0,001$, із них 50 % мали тривалий анамнез (понад 5 років) ВІЛ-інфікування, $p<0,05$) та частішим своєчасним застосуванням АРТ (у 10 пацієнтів – 32,2 %).

Проведено аналіз залежності клінічної форми туберкульозу від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Вміст $CD4^+$ -клітин у крові ВІЛ-інфікованих, хворих на туберкульоз із різними клінічними формами туберкульозу легень

Кількість CD4 ⁺ - клітин у крові, (кл/мкл)	1-а група, n=54						2-а група, n=31					
	Клінічна форма											
	ІТ ¹		ДТ ²		ВТ ³		ІТ ¹		ДТ ²		ВТ ³	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≥ 500	2	3,8	2	3,8	2	3,8	3	9,6	1	3,2	1	3,2
350-499	2	3,8	2	3,8	0	0	1	3,2	1	3,2	0	0
200-349	3	5,5	5	9,2	1	1,8	5	16,1*	3	9,6	0	0
< 200, із них:	18	33,2#*	15	27,6*	2	3,8	5	16,1*	11	35,5*	0	0
< 50	10	18,5*	11	20,2*	1	1,8	0	0	5	16,1	0	0
51-100	5	9,2	3	5,5	1	1,8	3	9,6	4	12,9	0	0
101-200	3	5,5	1	1,9	0	0	2	6,5	2	6,5	0	0
Всього:	25	46,3	24	44,4	5	9,3	14	45,2	16	51,6	1	3,2

Примітки:

1. # – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p<0,05$);
2. * – відмінність у межах однієї групи ($p<0,05$);
3. ¹ – інфільтративний туберкульоз;
4. ² – дисемінований туберкульоз;
5. ³ – вогнищевий туберкульоз.

У хворих 1-ї групи з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл ІТ діагностувався у 2,5 разів частіше ($p<0,05$), а ДТ – у 1,6 разів ($p<0,05$), при чому зі статистично значимим переважанням у пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 50 кл/мкл.

У хворих 2-ї групи з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл ДТ встановлено у 2,2 рази частіше ($p<0,05$) з переважною частотою при рівні $CD4^+$ -

лімфоцитів < 100 кл/мкл. Вогнищева форма (ВТ) у хворих 1-ї групи у 1/2 пацієнтів визначалася при рівні $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл. Статистично значиме зростання частоти ІТ у 2-й групі встановлено з однаковою частотою, як у пацієнтів із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл, так і – 200-349 кл/мкл. При проведенні порівняння між групами встановлено, що у хворих 1-ї групи при рівні $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл визначалось статистично значиме переважання у 2 рази ($p < 0,05$) ІТ (частіше у хворих із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 50 кл/мкл).

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію при зменшенні кількості $CD4^+$ -лімфоцитів статистично значимо збільшувалася частота таких клінічних форм, як ІТ та ДТ: у хворих 1-ї групи ІТ та ДТ, у 2-й групі – ДТ. У хворих на РТБ із ко-інфекцією зростання частоти ІТ при рівні $CD4^+$ -лімфоцитів 200-349 кл/мкл може бути несприятливим фактором прогнозу прогресування специфічного процесу.

Проведено аналіз залежності розвитку ПЗТБ та НУОС від кількості $CD4^+$ -клітин у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (табл. 3.11). У хворих 1-ї групи розвиток ПЗТБ та НУОС статистично значимо залежали від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів: з рівнем $CD4^+$ лімфоцитів < 200 кл/мкл ПЗТБ та НУОС встановлені відповідно у 1,8 і у 2,5 разів частіше, ніж у пацієнтів з рівнем > 200 кл/мкл; при рівні $CD4^+$ -лімфоцитів < 50 кл/мкл – у 1,5 та 4,4 рази відповідно; у 2-й групі – з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл ПЗТБ та НУОС встановлені у 2 і у 2,4 рази частіше, ніж у пацієнтів з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл, а при рівні $CD4^+$ -клітин < 50 кл/мкл – відповідно у 3 та у 1,4 рази частіше ніж у хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 50 кл/мкл.

Таким чином, визначено основні імунологічні особливості перебігу туберкульозу при ко-інфекції:

1. У хворих на ВДТБ/ВІЛ у 62,9 % рівень $CD4^+$ -лімфоцитів складав < 200 кл/мкл, із них у 38,9 % < 50 кл/мкл, причому, незалежно від ступеню імуносупресії, майже у половини хворих наявність ВІЛ-позитивного статусу і

активного туберкульозу були встановлені одночасно, а із хворих з ВІЛ-інфекцією до встановлення діагнозу туберкульозу АРТ раніше отримували лише 11,1 %. У 39,1 % випадків ВІЛ-інфекцію було виявлено до 1 року тому.

Таблиця 3.11

Кількість хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із ПЗТБ та НУОС в залежності від кількості CD4⁺-клітин

Кількість CD4 ⁺ -клітин, кл/мкл	1а група, n=54				2-а група, n=31			
	ПЗТБ		НУОС		ПЗТБ		НУОС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≥ 500	3	5,5	5	9,3	1	3,2	1	3,2
350-499	3	5,5	3	5,5	0	0	1	3,2
200-349	4	7,5	6	11,1	1	3,2	3	9,7
< 200, із них:	18*#	33,3	35*#	64,8	4*	12,9	12*	38,7
< 50	11*#	20,4	27*#	50,0	3*	9,7	7*	22,6
51-100	6	11,1	6	11,1	1	3,2	4	12,9
101-200	1	1,8	2	3,7	0	0	1	3,2
Всього	28	51,8	49	90,7	6	19,2	17	54,8

Примітки:

1. * – відмінність у межах однієї групи ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між групами ($p < 0,05$).

2. При зростанні виразності імуносупресії статистично значимо збільшувалася частота таких клінічних форм, як інфільтративна (у 2,5 разів) та дисемінована (у 1,6 разів).

3. У хворих на ВДТБ/ВІЛ частіше порівняно із РТБ/ВІЛ визначалися супутні ПЗТБ і НУОС, що можливо пов'язано з тим, що у 42,6 % випадків до виявлення туберкульозу АРТ раніше отримували лише 1/4 частина пацієнтів. Встановлено, що розвиток ПЗТБ та НУОС статистично значимо залежали від тяжкості імуносупресії: з рівнем CD4⁺-лімфоцитів < 200 кл/мкл ПЗТБ та НУОС встановлені у 1,8 разів і у 2,5 разів частіше, а при рівні CD4⁺ клітин < 50 кл/мкл у 1,5 та 4,4 рази, відповідно.

4. У хворих на РТБ при ко-інфекції у 1,6 разів частіше туберкульоз розвивався на тлі позитивного ВІЛ-статусу в стадії глибокої імуносупресії (у 51,6 % випадків з рівнем $CD4^+$ лімфоцитів < 200 кл/мкл). При зростанні імуносупресії статистично значимо збільшувалася частота дисемінованого туберкульозу у 2,2 рази при рівні $CD4^+$ лімфоцитів < 100 кл/мкл, а зростання частоти інфільтративної форми при рівні $CD4^+$ лімфоцитів 200-349 кл/мкл може служити несприятливим фактором прогнозу прогресування специфічного процесу. Менша частота НУОС у 1,6 разів, ніж у 1-й групі можливо пов'язана з тим, що у 70,9 % випадків до виявлення туберкульозу АРТ раніше отримували майже 1/2 пацієнтів (31,5 %). Встановлено, що розвиток ПЗТБ та НУОС у хворих на РТБ/ВІЛ статистично значимо залежали від тяжкості імуносупресії: з рівнем $CD4^+$ лімфоцитів < 200 кл/мкл ПЗТБ та НУОС встановлені у 2 рази і у 2,4 рази частіше, а при рівні $CD4^+ < 50$ кл/мкл – у 3 та 1,4 рази, відповідно.

3.3. Особливості перебігу захворювання у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ за гематологічними та біохімічними показниками

При проведенні аналізу показників периферичної крові (табл. 3.12) встановлено, що у хворих 1-ї і 2-ї груп визначалось статистично значиме зниження у 1,2 рази рівнів гемоглобіну (Нв) ($p < 0,01$ і $p < 0,05$, відповідно) та еритроцитів ($p < 0,05$ і $p < 0,01$, відповідно), ніж у 3-й і 4-й групах. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у хворих 1-ї і 2-ї груп була статистично значимо вищою у 1,7 ($p < 0,0005$) та 1,5 разів ($p < 0,005$), відповідно. Зрушення паличко-ядерних нейтрофілів вліво встановлено в усіх пацієнтів, проте порівняно із гемограмою хворих на туберкульоз, у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп відзначався статистично значимо тяжчий ступінь зрушення (у 1,7 разів $p \leq 0,005$ та у 2 рази, $p \leq 0,05$, відповідно), ніж у 3-й і 4-й групах, відповідно. Кількість еозинофілів у хворих 2-ї групи була статистично значимо нижчою у 2 рази, ніж у 4-й групі, $p \leq 0,05$. Гематокрит був зниженим у пацієнтів 1-ї групи порівняно із 3-ю у 1,3

рази, $p \leq 0,0001$. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) був статистично значимо вищим у 1,8 та у 1,7 разів у хворих 1-ї і 2-ї груп, відповідно, ніж у 3-й і 4-й групах. При цьому, у 1-й групі ЛІІ був вищим у 1,6 разів, ніж у 2-й групі, $p < 0,05$.

Таблиця 3.12

**Характеристика показників периферичної крові у хворих на
туберкульоз і ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, (М $\pm$ m)**

Показники	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
Гемоглобін, г/л	110,4 $\pm$ 3,4*	118,2 $\pm$ 6,1*	137,7 $\pm$ 2,5	137,8 $\pm$ 3,5
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ /л	3,5 $\pm$ 0,1*	3,7 $\pm$ 0,2*	4,3 $\pm$ 0,1	4,3 $\pm$ 0,1
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	7,3 $\pm$ 0,5	6,1 $\pm$ 0,4	7,4 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,3
ШОЕ, мм/год	43,9 $\pm$ 2,8*	38,6 $\pm$ 5,6*	25,8 $\pm$ 2,8	24,6 $\pm$ 3,9
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	11,3 $\pm$ 1,2*	9,3 $\pm$ 1,6*	7,0 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 0,9
Сегменто-ядерні нейтрофіли, %	55,1 $\pm$ 1,9*	54,1 $\pm$ 2,2	60,4 $\pm$ 1,4	58,8 $\pm$ 1,9
Еозинофіли, %	1,3 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,3*	1,6 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,4
Лімфоцити, %	25,4 $\pm$ 2,0	29,3 $\pm$ 2,3	25,4 $\pm$ 1,3	26,5 $\pm$ 2,1
Моноцити, %	7,1 $\pm$ 0,6*	6,5 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,6
Гематокрит, од.	37,1 $\pm$ 1,6*	39,7 $\pm$ 2,3	47,3 $\pm$ 1,1	43,9 $\pm$ 1,3
Індекс ядерного зрушення нейтрофілів, од.	0,21 $\pm$ 0,02*	0,18 $\pm$ 0,03*	0,12 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,02
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, од.	3,1 $\pm$ 0,6#*	1,89 $\pm$ 0,35*	1,67 $\pm$ 0,22	1,11 $\pm$ 0,18
Лімфоцитарний індекс, од.	0,49 $\pm$ 0,06	0,50 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,04

Примітки:

1. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$);

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію, не залежно від типу специфічного процесу, за показниками периферичної крові встановлено: прояви анемії (зниження у 1,2 рази рівнів гемоглобіну та еритроцитів), тяжчий ступінь зрушення паличко-ядерних нейтрофілів вліво (у 1,7 та 2 рази у 1-й і 2-й групах, відповідно), статистично значиме підвищення ШОЕ (у 1,7 разів у 1-й групі та у 1,5 разів – у 2-й) та ЛІІ (у 1,8 – в 1-й групі та у 1,7 разів – у 2-й). У хворих на ВДТБ/ВІЛ у порівнянні з ВДТБ визначалося зменшення гематокриту у 1,3 рази, порівняно із РТБ/ВІЛ визначалась більш виразна інтоксикація (зростання ЛІІ у

1,6 разів). У хворих на РТБ/ВІЛ визначали зменшення кількості еозинофілів порівняно із показником пацієнтів із РТБ.

У хворих на ко-інфекцію, не залежно від типу специфічного процесу, визначалось зростання усіх показників функції печінки (табл. 3.13). Так, у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно із даними 3-ї і 4-ї статистично значимо вищими були: показники тимолової проби у 5,2 та 3,9 разів, відповідно ($p \leq 0,0001$); рівня АлАт у 2,2 рази ($p \leq 0,005$) та у 2,12 рази ($p \leq 0,03$), відповідно. У хворих 1-ї групи рівень АсАт був вищим у 2 рази ($p \leq 0,005$).

Таблиця 3.13

Характеристика показників функції печінки у хворих на туберкульоз і ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, (М $\pm$ m)

Показники	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
Білірубін, мкмоль/л	18,5 $\pm$ 4,7	17,7 $\pm$ 6,0	11,8 $\pm$ 0,7	11,7 $\pm$ 0,6
Тимолова проба, од.	9,9 $\pm$ 0,7*	8,9 $\pm$ 1,0*	1,9 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2
АлАт, мкмоль/год*мл	0,72 $\pm$ 0,1*	0,84 $\pm$ 0,2*	0,32 $\pm$ 0,04	0,4 $\pm$ 0,1
АсАт, мкмоль/год*мл	0,61 $\pm$ 0,09*	0,59 $\pm$ 0,15	0,3 $\pm$ 0,04	0,39 $\pm$ 0,05

Примітка. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію до початку лікування визначались: підвищення у 2 рази активності ферментів АлАт та АсАт, підвищення тимолової проби. Такі зміни до початку лікування можна пояснити наступним: у хворих на ВДТБ/ВІЛ позитивний ВІЛ-статус до захворювання на туберкульоз встановлено у 42,6 % хворих, наявність супутнього ВГ у 33,3 %, споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) – у 31,5 %; у хворих на РТБ при ко-інфекції – позитивний ВІЛ-статус до захворювання на туберкульоз визначався у 70,9 %, супутній вірусний гепатит у 16,0 %, СІН – у 25,8 %.

Серед ПГФЗ спостерігали загальну тенденцію до підвищення як якісних (СРБ, РФ), так і кількісних показників (СГ, СРБ, РФ) у хворих на ко-інфекцію порівняно із даними ВІЛ-негативних хворих на туберкульоз (табл. 3.14). Статистично значимо збільшеними були рівні СГ у 1,5 разів, СРБ – у 7 разів,

РФ в кількісній реакції у 4,5 разів у хворих 1-ї групи. Рівні РФ та СГ у 1-й групі перевищували аналогічні порівняно із 2-ю групою у 7,9 та 1,2 рази, відповідно ($p < 0,05$). У всіх групах спостерігали підвищені рівні фібрину та α_1 -АТ, проте, статистично значимих відмінностей між групами не встановлено.

Таблиця 3.14

**Показники гострої фази запалення у хворих на туберкульоз і
ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, ($M \pm m$)**

Показники	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
Сіроглікоїди, од.	$10,7 \pm 1,4\#*$	$8,3 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,0$	$10,5 \pm 1,8$
СРБ, од.	$7,7 \pm 4,3*$	$1,1 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$
СРБ, мг/л	$20,2 \pm 5,4*$	$19,0 \pm 6,9$	$8,6 \pm 2,7$	$17,7 \pm 9,5$
РФ, од.	$6,8 \pm 4,4$	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	0
РФ, МО/мл	$31,4 \pm 9,7\#*$	$4,0 \pm 0,9*$	$7,0 \pm 1,7$	0
фібрин, мг	$15,8 \pm 1,1$	$15,4 \pm 1,2$	$20,2 \pm 1,5$	$17,4 \pm 1,1$
α_1 -АТ, мг/дл	$502,7 \pm 81,1$	$489,4 \pm 119,4$	$496,8 \pm 85,0$	$613,4 \pm 190,7$

Примітки:

1. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$);
2. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію активність запального процесу була більш виразною, ніж у хворих на туберкульоз легень, особливо при ВДТБ/ВІЛ (збільшення СРБ – у 7 разів, РФ – у 7,9 разів та СГ у 1,2 рази).

У протеїнограмі (табл. 3.15) хворих на ко-інфекцію відзначалася гіпоальбумінемія, яка була більш виразною у 1-й групі (рівень альбуміну був нижчим у 1,5 разів порівняно із 3-ю групою, $p \leq 0,0001$, та у 1,2 рази – з 2-ю групою, $p \leq 0,05$), рівень альбуміну у хворих 2-ї групи був у 1,3 рази нижчим, ніж у 4-й групі ($p \leq 0,01$). Відповідно, А/Г співвідношення було нижчим у 1,8 та у 1,5 разів у 1-й і 2-й групах, ніж у 3-й ($p \leq 0,0001$) і 4-й ($p \leq 0,01$) групах, відповідно. Рівні α_1 -глобулінів не перевищували нормальні показники, хоч і статистично значимо різнилися між ВІЛ-позитивними та ВІЛ-негативними хворими на туберкульоз. Рівні γ -глобулінів у 1,7 та 1,8 разів у 1-й і 2-й групах

перевищували показники ВІЛ-негативних пацієнтів 3-ї ($p \leq 0,0001$) і 4-ї ($p \leq 0,01$) груп, відповідно.

Таблиця 3.15

**Показники протейнограми у хворих на туберкульоз і
ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, ($M \pm m$)**

Показники	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
Загальний білок, г/л	72,4 $\pm$ 1,4	74,2 $\pm$ 2,0	74,0 $\pm$ 0,8	72,1 $\pm$ 1,3
Альбумін, %	33,6 $\pm$ 1,7*	41,3 $\pm$ 2,6*#	50,0 $\pm$ 1,5	51,7 $\pm$ 1,9
А/Г, од.	0,57 $\pm$ 0,05*	0,75 $\pm$ 0,09*	1,04 $\pm$ 0,06	1,13 $\pm$ 0,09
α 1-глобуліни, %	3,9 $\pm$ 0,3*	3,9 $\pm$ 0,4*	5,3 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,4
α 2-глобуліни, %	9,1 $\pm$ 0,7#	7,2 $\pm$ 0,5*	8,6 $\pm$ 0,6	9,1 $\pm$ 0,8
β -глобуліни, %	16,4 $\pm$ 0,9	14,8 $\pm$ 1,0	14,7 $\pm$ 1,0	15,5 $\pm$ 0,9
γ -глобуліни, %	35,8 $\pm$ 1,7*	32,7 $\pm$ 2,5*	21,4 $\pm$ 1,2	18,6 $\pm$ 1,3

Примітки:

1. * – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію не залежно від типу специфічного процесу гіпоальбумінемія була більш виразною, ніж у хворих на туберкульоз легень, що проявлялось зниженням рівня альбуміну у 1,5 і 1,3 рази у 1-й і 2-й групах, відповідно, та зростанням рівнів γ -глобулінів у 1,7 та 1,8 разів, відповідно.

Раннє ВРПО оцінювали за маркерами ПОБ та продуктами дефрагментації білків – МСМ. У всіх групах пацієнтів спостерігалася зростання, як МСМ, так і маркерів ПОБ – АФГ та КФГ, як при спонтанному, так і при метал-індукованому окисленні (табл. 3.16). Статистично значимо були підвищені рівні МСМ при спонтанному окисленні у пацієнтів із ко-інфекцією порівняно із контролем ($p \leq 0,0001$) в обох групах. При метал-індукованому окисленні підвищеними були рівні МСМін254 у 1,2 ($p \leq 0,05$) і у 1,5 ($p \leq 0,001$) разів у 1-й і 2-й групах, відповідно, порівняно із контролем. Також статистично значимо підвищеними були рівні маркерів спонтанного та індукованого окислення

білків у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно із контролем: АФГсп – у 1,3 та у 1,4 рази, відповідно ($p \leq 0,005$); КФГсп – у 1,4 рази перевищували контроль у 1-й ($p \leq 0,0001$) і в 2-й ($p \leq 0,0005$) групах; АФГін – у 1,2 рази у 1-й ($p \leq 0,005$) і в 2-й ($p \leq 0,01$) групах; КФГін – у 1,3 рази у 1-й групі ($p \leq 0,0005$) і в 2-й ($p \leq 0,001$) групі.

Таблиця 3.16

**Показники молекул середніх мас і маркерів перекисного окислення білків
у хворих на туберкульоз і ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, ($M \pm m$)**

Показники	Здорові, n=32	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
МСМ254, од.	$0,22 \pm 0,004$	$0,30 \pm 0,01^*$	$0,28 \pm 0,02^*$	$0,31 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,02$
МСМ272, од.	$0,13 \pm 0,004$	$0,25 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$
МСМ280, од.	$0,13 \pm 0,004$	$0,25 \pm 0,01^*$	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,26 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,03$
МСМін254, од.	$3,60 \pm 0,14$	$4,26 \pm 0,25^*$	$5,28 \pm 0,59^*$	$4,56 \pm 0,33$	$5,32 \pm 0,52$
МСМін272, од.	$2,34 \pm 0,04$	$2,32 \pm 0,06$	$2,31 \pm 0,09$	$2,31 \pm 0,55$	$2,33 \pm 0,08$
МСМін280, од.	$1,80 \pm 0,03$	$1,83 \pm 0,04$	$1,82 \pm 0,08$	$1,82 \pm 0,04$	$1,80 \pm 0,06$
АФГсп, опт щільн/г білка	$3,81 \pm 0,09$	$5,01 \pm 0,31^*$	$5,20 \pm 0,65^*$	$5,06 \pm 0,38$	$6,0 \pm 0,50$
КФГсп, опт щільн/г білка	$2,32 \pm 0,09$	$3,19 \pm 0,16^*$	$3,35 \pm 0,33^*$	$3,13 \pm 0,20$	$3,85 \pm 0,27$
АФГін, опт щільн/г білка	$7,17 \pm 0,19$	$8,92 \pm 0,28^*$	$8,80 \pm 0,51^*$	$9,15 \pm 0,36$	$9,43 \pm 0,60$
КФГін, опт щільн/г білка	$2,92 \pm 0,11$	$3,79 \pm 0,17^*$	$3,70 \pm 0,21^*$	$3,69 \pm 0,20$	$4,06 \pm 0,23$

Примітка. * – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію не залежно від типу специфічного процесу визначалося зростання ендогенної інтоксикації (підвищення рівнів МСМ в середньому в 1,2 рази) на тлі більш поглибленого окислювального стресу за рахунок ПОБ (зростання маркерів ПОБ в середньому в 1,2 рази).

Встановлено, що у хворих на ко-інфекцію не залежно від типу специфічного процесу визначались зміни майже усіх показників ПОЛ у порівнянні з контролем (табл. 3.17). У хворих 1-ї і 2-ї груп визначалося зростання МДА у 1,4 і в 1,3 рази, відповідно ($p \leq 0,05$), ДК – у 1,2 і 1,3 рази, відповідно ($p \leq 0,05$). У хворих 1-ї групи показник ТК був статистично значимо

вищим у 1,2 рази по відношенню до контролю ($p < 0,05$). Рівень ШО був практично однаковим у всіх групах. У хворих на туберкульоз легень дані показники статистично значимо не відрізнялись від контрольних значень.

Таблиця 3.17

Показники маркерів перекисного окислення ліпідів у хворих на туберкульоз і ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, ($M \pm m$)

Показники	Контроль, n=32	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
МДА, нмоль/л	$4,86 \pm 0,31$	$7,05 \pm 0,77^{* \#}$	$6,31 \pm 0,55^{*}$	$4,64 \pm 0,37$	$5,40 \pm 0,55$
ДК, од.	$1,09 \pm 0,03$	$1,32 \pm 0,06^{* \#}$	$1,42 \pm 0,11^{*}$	$1,52 \pm 0,12$	$1,17 \pm 0,10$
ТК, од.	$0,90 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,08^{*}$	$0,95 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,08$
ШО, од.	$0,31 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,05$

Примітки:

1. * – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Таким чином, окислювальний стрес та ендогенна інтоксикація за рахунок ПОЛ у хворих на ко-інфекцію не залежно від типу специфічного процесу були статистично значимо тяжчими, ніж у хворих на туберкульоз легень, що проявлялось зростанням у середньому у 1,2 рази МДА та гідроперекисів ліпідів (ДК і ТК).

Неоднозначною виявилася відповідь АОЗ організму у хворих із ко-інфекцією (табл. 3.18). Активність каталази була статистично значимо зниженою у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно, як з 3-ю і 4-ю групами (у 1,5 разів, $p \leq 0,05$ і у 2 рази, $p \leq 0,001$, відповідно), так і з контролем (у 1,5, $p \leq 0,05$ та у 1,6 разів, $p \leq 0,01$, відповідно). Активність СОД, навпаки, зростала при ко-інфекції. Так, вищі рівні активності СОД встановлені у хворих 1-ї групи у 2 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем та у 3 рази ($p \leq 0,0005$) порівняно із 3-ю групою. У хворих 2-ї групи активність СОД хоча й статистично не значимо, проте була у 1,4 рази вищою, ніж у контрольній групі. Рівні глутатіону відновленого були статистично значимо нижчими у хворих 1-ї групи порівняно з контролем (у 1,4 рази, $p \leq 0,05$) та у 4-й групі порівняно з 2-ю групою (у 1,9 разів, $p \leq 0,05$).

Таблиця 3.18

**Показники системи антиоксидантного захисту у хворих на
туберкульоз і ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, (М ± m)**

Показники	Контроль, n=32	1-а група, n=54	2-а група, n=31	3-я група, n=46	4-а група, n=22
Активність каталази, мкат/г/хв	4,49 ± 0,37	3,00 ± 0,31*#	2,77 ± 0,41*#	4,45 ± 0,22	5,57 ± 0,60
Активність СОД, од./мг білка	2,94 ± 0,61	5,79 ± 0,84*#	4,21 ± 1,04	1,86 ± 0,33	4,28 ± 0,89
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,53 ± 0,15	1,10 ± 0,12*	1,23 ± 0,23#	1,23 ± 0,14	0,65 ± 0,14
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	2,39 ± 0,31	1,39 ± 0,18*	1,60 ± 0,30	2,08 ± 0,35	1,73 ± 0,33
ГП, МО/г Нв	19,90 ± 1,77	11,87 ± 1,45*	13,61 ± 2,6*	14,70 ± 2,51	11,88 ± 2,70
ГТ, ммоль/хв/г Нв	175,6 ± 11,5	179,2 ± 20,2	174,2 ± 20,1	209,4 ± 21,3	160,7 ± 20,7

Примітки.

1. * – відмінність по відношенню до здорових осіб ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між 1-ю і 3-ю та 2-ю і 4-ю групами ($p < 0,05$).

Рівні ГР мали тенденцію до зниження у всіх групах, а статистично значимо нижчими у 1,7 разів вони були у 1-й групі порівняно із контролем ($p \leq 0,01$). Рівні ГП були зниженими у 1,7 та 1,4 рази у хворих 1-ї і 2-ї груп у порівнянні із контрольною групою ($p \leq 0,001$). Статистично значимої різниці між рівнями ГТ між групами не встановлено.

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію встановлено виникнення дисбалансу в АОЗ за рахунок зменшення активності каталази у 1,5 (1-а група) та у 1,6 (2-а група) разів, компонентів тіол-дисульфідної системи (глутатіону відновленого у 1,4 (1-а група) і 1,9 (2-а група) разів; ГР у 1,7 разів; ГП у 1,7 (1-а група) і 1,4 (2-а група) рази) та зростання на цьому тлі активності СОД у 2 (1-а група) і 1,4 (2-а група) рази, яка в такому випадку не стримує, а підтримує тканинне пошкодження за рахунок посилення ВРПО.

Отже, визначено такі гематологічні та біохімічні особливості у хворих на ко-інфекцію:

1. У хворих на ТБ/ВІЛ визначали анемію, зрушення паличко-ядерних нейтрофілів вліво, анеозинофілію, підвищення ШОЕ та ЛП. У хворих на ВДТБ/ВІЛ – зниження гематокриту порівняно із хворими на ВДТБ. Порівняно із показниками ВІЛ-негативних хворих на туберкульоз у пацієнтів із ко-інфекцією визначалося підвищення рівнів АлАт та АсАт, тимолової проби, зниження – альбуміну, А/Г та зростання – γ -глобулінів. У хворих на ВДТБ/ВІЛ встановлено збільшення рівнів СРБ, РФ і сіроглікоїдів.

2. У хворих на ТБ/ВІЛ визначалося зростання маркерів ендогенної інтоксикації (підвищення рівнів МСМ в середньому в 1,2 рази) на тлі більш поглибленого окислювального стресу за рахунок ПОБ (зростання показників ПОБ в середньому в 1,2 рази) та ПОЛ (зростання МДА, ДК); зростання ТК у хворих на ВДТБ/ВІЛ.

3. У хворих на ко-інфекцію активність каталази була зниженою порівняно, як з ВІЛ-негативними пацієнтами, так і з контролем. Активність СОД, навпаки, зростала у хворих на ТБ/ВІЛ. Рівні глутатіону відновленого та ГР були зниженими у хворих на ВДТБ/ВІЛ порівняно з контролем. Рівні ГП були зниженими у всіх хворих на ко-інфекцію.

Тобто, у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ встановлено виникнення дисбалансу в АОЗ за рахунок зменшення активності каталази і компонентів тіол-дисульфідної системи (рівнів глутатіону відновленого, ГР, ГП) та зростання на активності СОД, яка підтримувала тканинне пошкодження.

3.4. Кореляційні зв'язки між гематологічними та біохімічними показниками у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

Встановлено, що у хворих 1-ї групи зростання рівня МСМсп254 зворотно залежало від рівнів лімфоцитів ($R = -0,32$, $p \leq 0,05$), α_1 -АТ ($R = -0,58$, $p \leq 0,05$) та

загального білка ($R = -0,38$, $p \leq 0,05$). Зростання рівнів МСМсп272 та МСМсп280 зворотно залежало від рівня α_1 -АТ ($R = -0,60$ та $R = -0,62$, відповідно, $p \leq 0,05$), білка ($R = -0,36$, $p \leq 0,05$) і прямо – від кількості лейкоцитів ($R = 0,43$ і $R = 0,46$, відповідно, $p \leq 0,005$). Зростання МСМін254 прямо залежало від зростання рівня фібрину ($R = 0,39$, $p \leq 0,05$), а МСМін280 – зворотно від лейкоцитів ($R = -0,31$, $p \leq 0,05$).

Встановлено, що у хворих 1-ї групи зростання рівнів АФГсп і КФГсп прямо залежало від кількості паличко-ядерних нейтрофілів ($R = 0,37$ і $R = 0,38$, відповідно, $p \leq 0,05$), рівня ЛП ($R = 0,43$, $p \leq 0,005$ та $R = 0,39$, $p \leq 0,01$, відповідно), загального білірубіну ($R = 0,36$ та $R = 0,37$, відповідно, $p \leq 0,05$). Рівень АФГсп прямо залежав від рівня СРБ ($R = 0,38$, $p \leq 0,05$). Маркери ПОБ при спонтанному окисненні мали зворотній зв'язок із рівнями лімфоцитів ($R = -0,53$, $p \leq 0,0005$ та $R = -0,40$, $p \leq 0,01$, відповідно) та ЛП ($R = -0,52$, $p \leq 0,0005$ та $R = -0,39$, $p \leq 0,01$, відповідно). Встановлено прямий зв'язок між рівнями АФГін та загального білірубіну ($R = 0,35$, $p \leq 0,05$) і КФГін із СРБ ($R = 0,40$, $p \leq 0,05$) та зворотній зв'язок між рівнями КФГін та рівнем тимолової проби ($R = -0,48$, $p \leq 0,01$).

Таким чином, зростання продуктів спонтанного ПОБ та МСМ у крові хворих на ВДТБ/ВІЛ корелювало із лейкоцитозом, лімфопенією, збільшенням відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів, зростанням ЛПІ та зниженням ЛП, гіпербілірубінемією, зростанням рівнів СРБ, зниженням – α_1 -АТ та загального білка. Зростання у крові рівнів маркерів індукованого ПОБ та МСМ корелювало із зростанням рівня фібрину, загального білірубіну, СРБ та зниженням – рівнів лейкоцитів і тимолової проби, ймовірно, через зрив адаптаційних механізмів організму при прогресуванні захворювання.

Прямий зв'язок встановлено у хворих 1-ї групи між рівнями МДА і лейкоцитів ($R = 0,42$, $p \leq 0,01$), ЛПІ ($R = 0,37$, $p \leq 0,05$), АлАт ($R = 0,41$, $p \leq 0,05$), АсАт ($R = 0,43$, $p \leq 0,01$) та зворотній зв'язок із рівнями альбуміну та А/Г співвідношенням ($R = -0,38$ і $R = -0,39$, $p \leq 0,05$, відповідно). Рівень ДК мав

прямі зв'язки із показником лімфоцитів крові та ЛП ($R = 0,36$ і $R = 0,37$, $p \leq 0,05$, відповідно). що вказувало на залежність процесів ПОЛ від порушенням функціонального стану печінки у хворих.

Активність каталази була у зворотному зв'язку із рівнями тимолової проби ($R = -0,41$, $p \leq 0,01$) та γ -глобулінів ($R = -0,66$, $p \leq 0,0005$), активність СОД – із рівнями гемоглобіну та еритроцитів ($R = -0,51$, $p \leq 0,01$ та $R = -0,43$, $p \leq 0,05$ відповідно), лімфоцитів та ЛП ($R = -0,57$ і $R = -0,56$, $p \leq 0,005$, відповідно). Із ЛП активність СОД мала прямий зв'язок ($R = 0,47$, $p \leq 0,01$). Рівень глутатіону відновленого у пацієнтів 1-ї групи мав зворотні зв'язки із рівнями гемоглобіну, еритроцитів і ЛП ($R = -0,32$, $R = -0,32$ та $R = -0,30$, $p \leq 0,05$, відповідно) і прямий зв'язок – із рівнем СРБ ($R = 0,56$, $p \leq 0,0005$). Рівень ГТ корелював із рівнем АсАт ($R = -0,40$, $p \leq 0,05$).

Таким чином, у хворих 1-ї групи активність СОД, глутатіону відновленого збільшувалися при зростанні рівнів ендогенної інтоксикації та виразності запалення, а активність каталази – зменшувалася. СОД сприяла інактивації супероксидного аніон-радикалу до перекису водню, який за умови низької активності каталази та зниження рівнів ферментів тіол-дисульфідної системи здійснює пошкоджуючу дію на клітини, а за таких умов підтримувалося запалення. Зв'язок ГТ з АсАт можливо пояснити порушенням синтезу ферменту при ушкодженні печінки.

У хворих 2-ї групи рівні МСМ254 мали прямі зв'язки із рівнями паличко-ядерних нейтрофілів ($R = 0,66$, $p \leq 0,01$), гематологічних індексів ЛП ($R = 0,53$, $p \leq 0,05$), ІЯЗ ($R = 0,77$, $p \leq 0,001$), СГ ($R = 0,58$, $p \leq 0,05$). Рівень МСМ254 мав зворотній зв'язок з рівнями гемоглобіну, еритроцитів ($R = -0,61$ та, відповідно, $R = -0,59$, $p \leq 0,05$), гематокритом ($R = -0,76$, $p \leq 0,005$), альбуміну, А/Г співвідношенням ($R = -0,58$, $R = -0,59$, $p \leq 0,05$) та $CD4^+$ -клітинами ($R = -0,75$, $p \leq 0,005$). Рівень МСМ272 мав зворотні зв'язки з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів та А/Г співвідношенням ($R = -0,56$, $R = -0,58$, $p \leq 0,05$, відповідно). Показник МСМ280 був у прямому зв'язку із рівнями паличко-ядерних нейтрофілів та ІЯЗ

($R = 0,52$ і $R = 0,60$, $p \leq 0,05$, відповідно), зворотному – із кількістю $CD4^+$ -клітин і А/Г співвідношенням ($R = -0,55$, $R = -0,54$, $p \leq 0,05$, відповідно). Прямі зв'язки відзначили між рівнями МСМін254 і еритроцитів, лімфоцитів та ЛІ ($R = 0,52$ та $R = 0,57$ і $R = 0,58$, $p \leq 0,05$, відповідно), зворотні між МСМін254 з паличко-ядерними нейтрофілами та ЛІІ ($R = -0,56$ і $R = -0,53$, $p \leq 0,05$, відповідно). Рівні АФГсп і КФГсп мали зворотні зв'язки із рівнями РФ ($R = -0,65$, $p \leq 0,05$) та лейкоцитів ($R = -0,59$ і $R = -0,56$, $p \leq 0,05$).

Таким чином, посилення окислювального стресу за рахунок ПОБ у крові пацієнтів 2-ї групи супроводжувалося анемією, лейкопенією, збільшенням відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів, зростанням ІЯЗ, ЛІІ, рівня СГ, зменшенням кількості $CD4^+$ -лімфоцитів, рівнів РФ, альбуміну, А/Г співвідношення, що вказувало на зв'язок між виразністю окислювального стресу і прозапальних змін у лабораторних показниках.

При РТБ/ВІЛ визначалися прямі зв'язки між рівнями МДА та $\alpha 1$ -глобулінів ($R = 0,58$, $p \leq 0,05$), ДК і ТК із рівнями β -глобулінів ($R = 0,50$ і, відповідно, $R = 0,59$, $p \leq 0,05$). Також встановлено прямий зв'язок між рівнями ТК і ЛІІ ($R = 0,51$, $p \leq 0,05$) та зворотні зв'язки – між показниками ТК і гемоглобіну ($R = -0,51$, $p \leq 0,05$), еритроцитів і гематокриту ($R = -0,65$, $p \leq 0,01$). Тобто, посилення ПОЛ корелювало з посиленням інтоксикації, анемією, зниженням гематокриту.

Активність каталази хворих 2-ї групи мала зворотні зв'язки із рівнями СРБ та γ -глобулінів ($R = -0,58$ і $R = -0,67$, $p \leq 0,05$) та прямі зв'язки із рівнями альбуміну ($R = 0,71$, $p \leq 0,01$) та А/Г співвідношенням ($R = 0,74$, $p \leq 0,005$). Рівні глутатіону відновленого зворотно корелювали з рівнями гемоглобіну ($R = -0,62$, $p \leq 0,005$), рівень глутатіону відновленого – із рівнем еритроцитів ($R = -0,50$, $p \leq 0,05$). Рівень ГР мав прямі зв'язки із рівнями $\alpha 1$ -глобулінів ($R = 0,54$, $p \leq 0,05$). Рівень ГТ мав зворотні зв'язки із показниками гемоглобіну, еритроцитів та ЛІ ($R = -0,50$, $R = -0,53$ та $R = -0,50$, $p \leq 0,05$, відповідно), зв'язок із рівнем $\alpha 1$ -глобулінів ($R = -0,89$, $p \leq 0,05$).

Таким чином, у хворих 2-ї групі також компенсаторно зростали рівні глутатіону відновленого, а активність каталази, ймовірно, по мірі прогресування захворювання, зменшувалася, що свідчило про тяжкість ураження у хворих на РТБ/ВІЛ при поглибленні дисбалансу в системі АОЗ.

Враховуючи наявність кореляційних зв'язків між показниками аналізу периферичної крові, протеїнограми, функції печінки, ПГФЗ, гематологічними індексами і маркерами ПОБ, ПОЛ, ендогенної інтоксикації, їх можна використовувати для наближеної оцінки виразності окислювального стресу та ступеню ендогенної інтоксикації у хворих на ТБ/ВІЛ.

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТБ/ВІЛ ТА ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Для визначення показань до призначення патогенетичного лікування було вивчено фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (39 випадків ВДТБ при ко-інфекції та 23 – РТБ при ко-інфекції). На основі чого було визначено варіанти перебігу туберкульозу при ко-інфекції. Усі хворі отримували стандартну комбіновану терапію одночасного призначення ПТП+АРТ.

Фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ обчислювали на підставі математичного аналізу оцінки результатів динамічного обстеження хворих при надходженні до лікарні та через 3 місяці лікування, що дозволило в подальшому застосовувати ці критерії для прогнозування ризиків несприятливого перебігу захворювання у хворих, які тільки почали лікування. У якості факторів ризику були обрані показники, для яких довірчий інтервал (ДІ) показника відношення шансів (ВШ) був більше одиниці, $p < 0,05$.

Встановлення факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ проводили через 3 місяці від початку лікування у хворих зі встановленим фактом прогресування захворювання. Прогресуючий перебіг ко-інфекції розцінювався при: відсутності конверсії мазка мокротиння, негативній клініко-рентгенологічній динаміці або відсутності змін по закінченні ІФ, прогресуванні супутньої патології, декомпенсації з боку інших органів і систем, погіршенні гематологічних, біохімічних та імунологічних показників із клінічною симптоматикою.

У якості можливих факторів ризику прогресування захворювання при ко-інфекції оцінювалися наступні дані: клінічні (наявність синдрому системної запальної відповіді), імунологічні (кількість $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл), рентгенологічні (поширеність процесу в легенях, наявність деструкцій, приєднання позалегеневого туберкульозу), мікробіологічні (наявність бактеріовиділення методами мікроскопії та засіву мокротиння) і лабораторні (показники клінічного аналізу крові, гематологічні індекси, показники гострої фази запалення, протейнограми).

4.1. Фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ

Серед 39 хворих на ВДТБ при ко-інфекції чоловіків було 29 (74,4 %), жінок 5 (25,6 %). Середній вік склав $(38,2 \pm 1,4)$ років. ВТ виявлений у 4 пацієнтів (10,3 %), ІТ – у 18 (46,2 %), ДТ – у 17 (43,5 %). Деструктивний процес у легенях встановлено у 16 хворих (41,0 %), бактеріовиділення – у 27 (69,2 %). Тобто, дана виборка пацієнтів не відрізнялася за віком, статтю, клінічними формами, рентгенологічними і бактеріологічними характеристиками від 1-ї групи і була репрезентативною.

Через 3 місяці від початку лікування у 22 хворих (56,4 %) визначалась негативна динаміка. Протягом цього терміну із них померло 13 хворих (33,3 %). Позитивна динаміка встановлена у 17 хворих (43,6 %).

При оцінці можливих факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ (табл. 4.1) встановлено, що у пацієнтів із прогресуючим перебігом захворювання статистично значимо частіше діагностувалися: у 2,6 разів – ССЗВ ($p < 0,005$); у 2 рази – зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл ($p < 0,05$); у 2,3 рази – бактеріовиділення було масивним ($p < 0,05$); у 1,5 разів – був поширений деструктивний процес у легенях ($p < 0,05$); анемія – у 6,9 разів зниження Нв < 90 г/л ($p < 0,05$); у 5 разів – зниження гематокриту < 35 од. ($p < 0,0005$); ІЯЗ $> 0,3$ од. встановлено лише при прогресуванні захворювання

(31,8 %, $p < 0,05$); у 6,9 разів – підвищення ЛПІ $> 4,0$ од. ($p < 0,05$); у 2,3 рази частіше – наявність СРБ у крові ($p < 0,05$); у 5 разів – рівень фібрину був > 9 та < 18 г/л ($p < 0,05$), диспротеїнемія, яка проявлялась зниженням рівня альбумінів < 35 % у 3 рази ($p < 0,005$), підвищенням γ -глобулінів > 45 % у 4,6 разів ($p < 0,001$), і як наслідок, зниження коефіцієнту А/Г співвідношення $< 0,5$ од. у 3 рази ($p < 0,005$).

Таблиця 4.1

Частота визначення факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ

Фактори ризику	Наявність фактору при позитивній динаміці, n=17		Наявність фактору при прогресуючому перебігу					
			В летальних випадках, n=13		Без урахування летальності, n=9		Всього, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ССЗВ	5	29,4	12	92,3*	5	55,6	17	77,3*
Наявність бактеріовиділення	9	52,9	12	92,3*	6	66,7	18	81,8*
Масивне бактеріовиділення	5	29,4	11	84,6*	4	44,4	15	68,2*
Наявність деструкцій у легенях	5	29,4	6	46,2	5	55,6	11	50,0
Поширений легеневий процес, Дестр-	7	41,2	7	53,8	3	33,3	13	59
Поширений легеневий процес, Дестр+	2	11,8	3	23,0	5	55,6*	8	36,4
Легеневий процес і ПЗТБ	8	47,1	10	76,9	4	44,4	14	63,6
Поєднання поширеного легеневого процесу і ПЗТБ	4	23,5	6	46,2	1	11,1	7	31,8
Поєднання обмеженого легеневого процесу і ПЗТБ	4	23,5	4	30,8	3	33,3	7	31,8
Кількість $CD4^+$ < 350 кл/мкл	14	82,4	13	100,0	7	77,8	20	90,9
Кількість $CD4^+$ < 200 кл/мкл	7	41,1	11	84,6*	7	77,8	18	81,8*
Кількість $CD4^+$ < 50 кл/мкл	6	35,3	11	84,6*	1	11,1	12	54,5
Гемоглобін < 110 г/л	7	41,2	9	69,2	3	33,3	12	54,5
Гемоглобін < 90 г/л	1	5,9	6	46,2*	3	33,3	9	40,9*
Кількість еритроцитів $< 3,5 \cdot 10^{12}$ /л	7	41,2	9	69,2	6	66,7	15	68,2
Кількість лімфоцитів < 15 %	3	17,6	9	69,2*	1	11,1	10	45,5
Гематокрит < 35 од.	1	12,5	12	92,3*	2	22,2	14	63,6*
ІЯЗ $> 0,3$ од.	1	5,9	6	46,2*	2	22,2	8	36,4*
ЛПІ $> 4,0$ од.	1	5,9	7	53,8*	2	22,2	9	40,9*
СРБ +	5	29,4	12	92,3*	3	33,3	15	68,2*
9 г/л $>$ фібрин < 18 г/л	2	11,8	11	84,6*	2	22,2	13	59,0*
Альбумін < 35 %	4	23,5	12	92,3*	4	44,4	16	72,7*
А/Г $< 0,5$ од.	4	23,5	12	92,3*	4	44,4	16	72,7*
γ -глобуліни > 45 %	2	11,8	11	84,6*	1	11,1	12	54,5*

Примітка. * – відмінність по відношенню до підгрупи хворих з позитивною динамікою ($p < 0,05$).

При прогресуванні ВДТБ при ко-інфекції у летальних випадках статистично значимо частіше діагностувалися: у 3,1 рази – ССЗВ ($p < 0,001$); у 2 рази – зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл ($p < 0,05$) і у 2,4 рази – < 50 кл/мкл ($p < 0,05$); у 1,7 разів – наявність бактеріовиділення ($p < 0,05$); у 2,8 разів частіше бактеріовиділення було масивним ($p < 0,005$); анемія – у 7,8 разів частіше було зниження Нв < 90 г/л ($p < 0,05$); у 3,9 рази – зниження кількості лімфоцитів < 15 % ($p < 0,01$); у 8 разів частіше – зниження гематокриту < 35 од. ($p < 0,0001$); ІЯЗ $> 0,3$ од. встановлено у 38,5 % ($p < 0,01$); у 9 разів частіше – підвищення ЛП $> 4,0$ од. ($p < 0,01$); у 3,1 рази – наявність СРБ ($p < 0,001$); у 7,1 рази частіше – рівень фібрину $9 > \text{та} < 18$ г/л ($p < 0,0005$); диспротеїнемія: зниження рівня альбумінів < 35 % у 3,9 разів частіше ($p < 0,0005$), підвищенням γ -глобулінів > 45 % – у 7,1 рази ($p < 0,001$), і як наслідок, зниження коефіцієнту А/Г $< 0,5$ од. у 3,9 разів ($p < 0,005$).

Таким чином, статистично значимими факторами, які мали вплив на прогресування туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ при ВДТБ/ВІЛ були: наявність ССЗВ, зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес у легенях, анемія (зниження Нв < 90 г/л), зниження гематокриту < 35 од., зростання ІЯЗ $> 0,3$ од., підвищення ЛП $> 4,0$ од., наявність СРБ, при рівні фібрину $9 > \text{та} < 18$ г/л, диспротеїнемія (зниження рівня альбумінів < 35 %, збільшення – γ -глобулінів понад 45 % та зниження коефіцієнту А/Г $< 0,5$ од.). А у летальних випадках додатково статистично значимими факторами прогресування були: зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 50 кл/мкл, наявність бактеріовиділення та зниження кількості лімфоцитів < 15 %.

Для статистично значимих факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ визначали ВІШ летальності (табл. 4.2) та прогресування (табл. 4.3) при наявності встановлених факторів ризику. У якості факторів ризику були обрані показники, для яких ДІ показника ВІШ був більше одиниці.

Таблиця 4.2

Відношення шансів летальності у хворих на ВДТБ/ВІЛ при наявності факторів ризику прогресування захворювання

Фактори ризику	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
ССЗВ	28,8	2,91-284,78	<0,001
Масивне бактеріовиділення	13,2	2,11-82,5	<0,005
Кількість CD4 ⁺ < 50 кл/мкл	10,08	1,66-61,33	<0,05
Нв < 90 г/л	13,71	1,38-136,22	<0,05
Гематокрит < 35 од.	192,0	10,87-3390,16	<0,0001
ІЯЗ > 0,3 од.	13,71	1,38-136,22	<0,05
ЛП > 4,0 од.	18,67	1,88-185,41	<0,01
СРБ +	28,8	2,91-284,78	<0,001
9 г/л > фібрин < 18 г/л	41,25	5,01-339,82	<0,005
Альбумін < 35 %	39,0	3,8-399,87	<0,0005
А/Г < 0,5 од.	39,0	3,8-399,87	<0,0005
γ-глобуліни > 45 %	41,25	5,01-339,82	<0,0005

Таблиця 4.3

Відношення шансів прогресування захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ при наявності факторів ризику прогресування захворювання

Фактори ризику	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
ССЗВ	8,16	1,93-34,55	<0,005
Масивне бактеріовиділення	5,14	1,3-20,36	<0,05
Поширений легеневий процес, Дестр+	9,38	1,3-67,65	<0,05
Кількість CD4 ⁺ < 200 кл/мкл	6,43	1,51-27,45	<0,05
Нв < 90 г/л	11,08	1,24-99,15	<0,05
Гематокрит < 35 од	28,0	3,11-252,49	<0,0005
ІЯЗ > 0,3 од	9,14	1,01-82,45	<0,05
ЛП > 4,0 од	11,08	1,24-99,15	<0,05
СРБ +	5,14	1,3-20,36	<0,05
9 г/л > фібрин < 18 г/л	10,83	1,97-59,46	<0,005
Альбумін < 35 %	8,67	2,01-37,38	<0,005
А/Г < 0,5 од	8,67	2,01-37,38	<0,005
γ-глобуліни > 45 %	9,0	1,65-49,14	<0,01

Таким чином, на основі статистичного аналізу, факторами ризику прогресування захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ стали 4 фактора, які

враховували клініко-рентгенологічні та імунологічні показники та для яких було визначено статистичне підтвердження їх значимості у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ при ВДТБ, та які віднесено до «великих критеріїв»:

1. наявність ССЗВ,
2. масивне бактеріовиділення,
3. поширений деструктивний процес у легенях,
4. зниження кількості $CD4^{+}$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл,

та 9 лабораторних факторів ризику, які віднесено до «малих критеріїв»:

1. зниження Нв < 90 г/л,
2. зниження гематокриту < 35 од.,
3. підвищення ІЯЗ $> 0,3$ од.,
4. підвищення ЛП $> 4,0$ од.,
5. наявність СРБ,
6. рівень фібрину $9 > \text{та} < 18$ г/л,
7. зниження рівня альбумінів < 35 %,
8. підвищенням γ -глобулінів > 45 %,
9. зниження коефіцієнту А/Г $< 0,5$ од.

А факторами ризику летальності хворих на ВДТБ/ВІЛ стали наступні 4 фактора, які враховували клініко-рентгенологічні та імунологічні показники («великі критерії»):

1. наявність ССЗВ,
2. зниження кількості $CD4^{+}$ -клітин < 50 кл/мкл,
3. наявність бактеріовиділення,
4. масивне бактеріовиділення,

та 9 лабораторних («малих критерія»):

1. зниження Нв < 90 г/л,
2. зниження кількості лімфоцитів < 15 %,
3. підвищення ІЯЗ $> 0,3$ од.,
4. підвищення ЛП $> 4,0$ од.,

5. наявність СРБ,
6. рівень фібрину $9 > \text{та} < 18$ г/л,
7. зниження рівня альбумінів < 35 %,
8. підвищенням γ -глобулінів > 45 %,
9. зниження коефіцієнту А/Г $< 0,5$ од.).

Прогностичне значення для лікарів має визначення ризику прогресування захворювання. Тому в подальшому визначали залежність прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ від кількості «малих» і «великих» критеріїв. Визначено мінімальну кількість лабораторних факторів ризику («малих критеріїв») для встановлення прогресуючого перебігу захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ (табл. 4.4). Встановлено, що статистично значимою ($p \leq 0,01$) кількістю лабораторних факторів, щоб вважати перебіг ко-інфекції прогресуючим, виявилися одночасна наявність від 4-х до 7-и лабораторних факторів ($\text{ВШ} > 1$, ДІ не містив одиниці).

Таблиця 4.4

**Залежність прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ від
кількості лабораторних факторів ризику**

Кількість лабораторних факторів на початку лікування	Кількість хворих із прогресуючим перебігом, n=22		Кількість хворих із позитивною динамікою, n=17		Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
	абс.	%	абс.	%			
1	22	100,0	14	82,4	-	-	$>0,05$
2	21	95,5	12	70,6	8,75	0,91-83,95	$>0,05$
3	19	86,4	10	58,8	4,43	0,94-20,98	$>0,05$
4	19	86,4	7	41,2	9,05	1,91-42,81	$\leq 0,01$
5	17	77,3	3	17,6	15,87	3,21-78,32	$\leq 0,0005$
6	13	59,1	0	0	-	-	$\leq 0,0005$
7	8	36,3	0	0	-	-	$\leq 0,01$
8	3	13,6	0	0	-	-	$>0,05$
9	1	4,5	0	0	-	-	$>0,05$

Таким чином, для встановлення прогресуючого перебігу захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ статистично значимою мінімальною кількістю лабораторних факторів ризику була одночасна наявність 4-х лабораторних

факторів. На основі цього в подальшому одночасну наявність будь-яких 4-х із цих лабораторних факторів («малих критеріїв») оцінювали в «1» бал.

Кожен «великий критерій» у хворих на ВДТБ/ВІЛ оцінили в «1» бал. При наявності 4-х і більше «малих критеріїв» виставлявся «1» бал. Тобто, максимальна можлива кількість балів – «5» (4 бали за «великі критерії» і 1 бал при 4-х і більше «малих критеріях»).

При встановленні необхідної кількості балів для прогнозування прогресування захворювання у пацієнтів із ВДТБ/ВІЛ (табл. 4.5) виявлено, що статистично значимими були наявність від 2-х до 5-ти балів ($VШ > 1$, ДІ не містив одиниці, $p \leq 0,05$).

Таблиця 4.5

Залежність прогресування туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ від кількості балів

Кількість балів на початку лікування	Кількість хворих із прогресуючим перебігом, n=22		Кількість хворих із позитивною динамікою, n=17		Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
	абс.	%	абс.	%			
1	22	100,0	15	88,2	-	-	>0,05
2	21	95,5	8	47,1	23,63	2,56-217,68	$\leq 0,01$
3	15	68,2	5	29,4	5,14	1,3-20,36	$\leq 0,05$
4	7	31,8	0	0	-	-	$\leq 0,05$
5	6	18,2	0	0	-	-	$\leq 0,05$

Таким чином, для встановлення прогресуючого перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ необхідна мінімальна кількість балів – 2 із 5 ($p \leq 0,01$).

Тобто, для включення лабораторного фактору у критерії прогнозування перебігу захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ необхідна одночасна наявність будь-яких 4-х із 9-и «малих критеріїв» (зниження Нв < 90 г/л, зниження гематокриту < 35 од., підвищення ІЯЗ > 0,3 од., підвищення ЛП > 4,0 од., наявність СРБ, рівень фібрину у межах $9 > \text{та} < 18$ г/л, зниження рівня альбумінів < 35 %, підвищенням γ -глобулінів > 45 %, зниження коефіцієнту А/Г співвідношення < 0,5 од.), тоді виставляється «1» бал. При наявності «великих

критеріїв» (наявність ССЗВ, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес у легенях, зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл,) виставляється по одному балу за кожний. Для встановлення прогресуючого перебігу необхідна мінімальна кількість балів 2 із 5.

4.2. Варіанти перебігу захворювання у хворих на ВДТБ/ВІЛ

На основі визначення факторів ризику прогресування ВДТБ при ко-інфекції та підрахування балів визначено 3 варіанта його перебігу:

- Варіант 1 – без ризику прогресування (наявність 0-1 балів);
- Варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (наявність 2-4 балів без включення ССЗВ);
- Варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (наявність 2-5 балів, у тому числі і ССЗВ).

За встановленими варіантами хворі 1-ї групи (54 хворих на ВДТБ/ВІЛ) були розподілені на 3 підгрупи:

- підгрупу 1 (варіант 1) склали 15 хворих (27,8 %);
- підгрупу 2 (варіант 2) – 13 хворих (24,1 %);
- підгрупу 3 (варіант 3) – 26 хворих (48,1 %).

Після розподілу на підгрупи за варіантами перебігу захворювання встановлено, що наявність деструкцій в легенях (рис. 4.1) серед хворих підгруп 2 і 3 діагностувалась майже з однаковою частотою – у 6 хворих (46,1 %) та 14 хворих (53,8 %), відповідно. Проте, у хворих підгрупи 3 деструкції зустрічалися статистично значимо частіше у 1,6 разів, ніж у підгрупі 1: 14 хворих (53,8 %) проти 5 пацієнтів (33,3 %), ($p < 0,05$). Наявність бактеріовиділення у хворих підгрупи 3 встановлено у 23 хворих (88,5 %), що статистично значимо частіше у 1,5 разів, ніж у підгрупах 1 і 2 (9 хворих (60,0 %) та 7 пацієнтів (53,8 %) пацієнтів, відповідно), ($p < 0,01$).

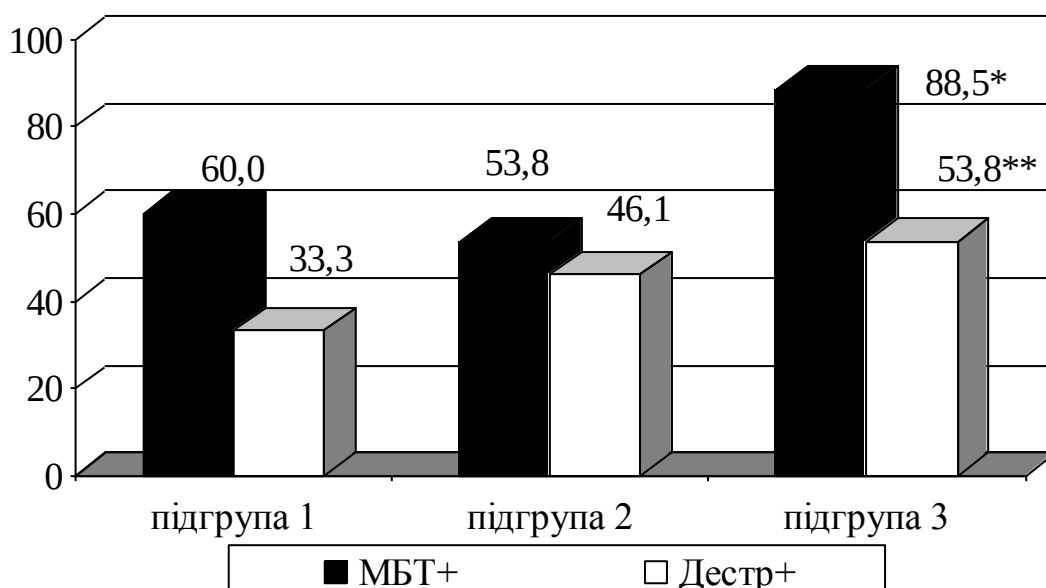


Рис. 4.1. Частота бактеріовиділення і деструкцій в легенях в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, % хворих

Примітки:

1. * – статистично значима відмінність між підгрупами 3 і 2;
2. ** – статистично значима відмінність між підгрупами 3 і 1.

При розподілі хворих групи 1 за клінічними формами в залежності від варіанту перебігу (рис. 4.2) встановлено, що у підгрупі 1 ВТ діагностувався у 3 хворих (20,0 %), що статистично значимо частіше, ніж у підгрупах 2 і 3 у 5 та 2,5 разів, відповідно: по 1 хворому (7,8 % та 3,9 %, відповідно, $p < 0,005$). Кількість хворих з ІТ у підгрупах статистично значимо не відрізнялась: підгрупа 1 – у 8 пацієнтів (53,3 %), 2-а підгрупа – у 5 (38,4 %) та 3-я – у 12 хворих (46,1 %). ДТ туберкульозу легень статистично значимо частіше діагностувалась у хворих підгруп 2 і 3, ніж у підгрупі 1: 7 пацієнтів (53,8 %) і 13 хворих (50,0 %) проти 4 (26,7 %), відповідно ($p < 0,05$).

Враховуючи невелику кількість пацієнтів у даних підгрупах результати представлено у вигляді: Ме (Q_{25} - Q_{75}), де Ме – медіана (50-й процентіль), Q_{25} – 25-й і Q_{75} – 75-й процентілі, відповідно (верхній та нижній квартилі). Статистичну значимість відмінностей даних у підгрупах і з контролем

визначали методом Манна-Уїтні. За рівень статистичної значимості приймалися значення показника вірогідності різниці між групами (p) рівні менше 0,05.

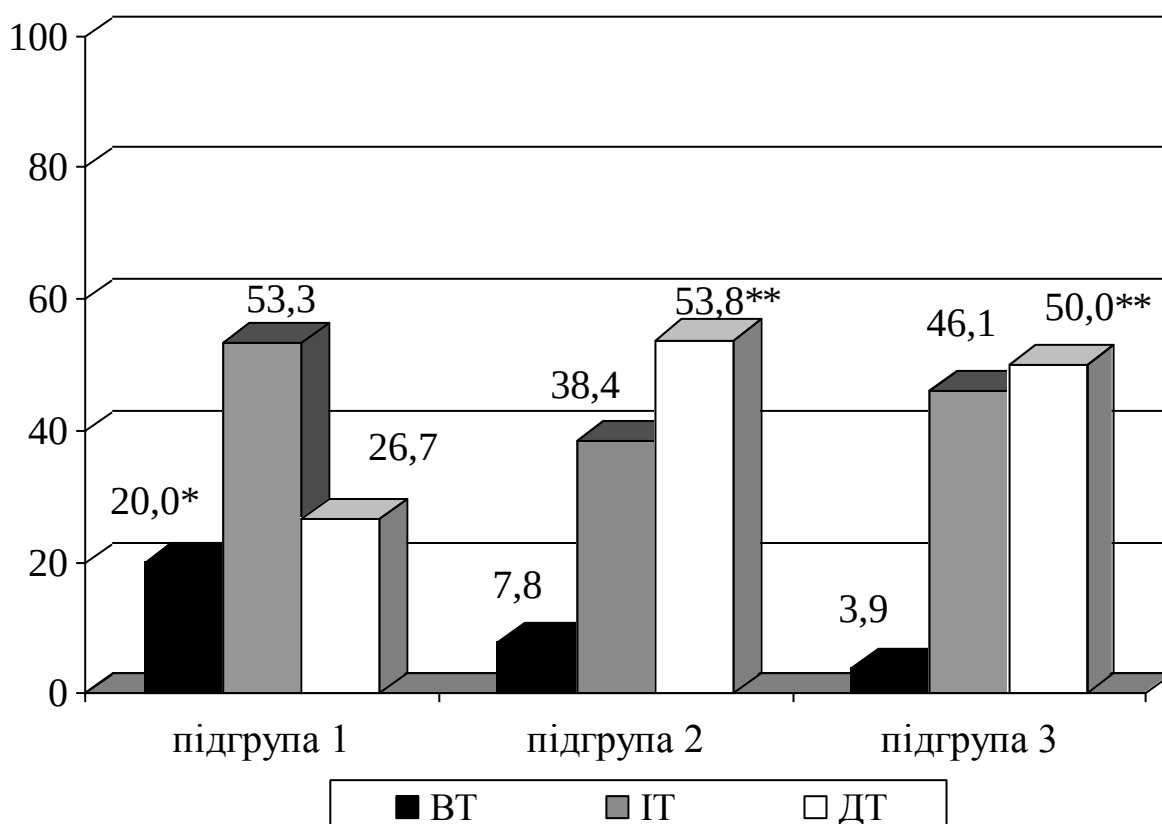


Рис.4.2. Частота різних форм туберкульозу в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, % хворих

Примітки:

1. * – статистично значима відмінність між підгрупами 1 та 2 і 3;
2. ** – статистично значима відмінність між підгрупами 2 і 3 та 1.

При аналізі кількості $CD4^+$ -лімфоцитів в залежності від варіанту перебігу встановлено, що у хворих підгрупи 1 середня кількість $CD4^+$ -клітин склала 244 кл/мкл (88-404), що статистично значимо ($p < 0,05$) вище у 3 та 4,5 разів, ніж у хворих підгруп 2 і 3: 79 (30-135) кл/мкл і 54 (36-147) кл/мкл, відповідно.

Таким чином, найбільш виразною імуносупресія була у хворих підгруп 2 і 3 (кількість $CD4^+$ -лімфоцитів менше, ніж 200 кл/мкл), у підгрупі 1 кількість $CD4^+$ -лімфоцитів була у межах 200-349 кл/мкл.

Варіанти перебігу туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ мали наступні гематологічні особливості (табл. 4.6). У хворих підгруп 2 і 3 визначалось статистично значиме зниження у 1,3 рази рівнів гемоглобіну ($p < 0,05$ і $p < 0,0001$, відповідно) та еритроцитів у 1,2 рази ($p < 0,05$ і $p < 0,0001$, відповідно), ніж у підгрупі 1. ШОЕ була значно підвищеною серед хворих усіх підгруп.

Таблиця 4.6

Показники периферичної крові у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
Гемоглобін, г/л	134,0 (128-148)	102,0 (92-124)*	98,5 (84-112)*
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,2 (4,0-4,7)	3,4 (3,0-3,9)*	3,3 (2,7-3,6)*
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,6 (4,8-6,9)	6,3 (4,5-6,9)	7,5 (6,2-10,4)*
ШОЕ, мм/год	35 (10-48)	40 (36-46)	59 (44-62)*#
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	5 (4-8)	7 (5-8)*	14 (10-22,5)*#
еозинофіли, %	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-1)*
лімфоцити, %	35 (26-45)	32 (21-42)	14 (9-24)*#
моноцити, %	5 (3-10)	6 (3-10)	6 (4-9)
Гематокрит, од.	45 (42-47)	36 (33-36)*	31 (28,5-39,3)*
Індекс ядерного зрушення, од.	0,12 (0,05-0,18)	0,16 (0,12-0,2)	0,22 (0,15-0,43)*
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, од.	0,52 (0,35-1,67)	1,32 (0,44-1,8)	3,74 (1,18-8,0)*#
Лімфоцитарний індекс, од.	0,56 (0,4-0,92)	0,62 (0,27-0,82)	0,17 (0,11-0,38)*#

Примітки:

1. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Проте, у хворих підгрупи 3 ШОЕ була статистично значимо вищою у 1,6 ($p < 0,01$) та 1,5 разів ($p < 0,05$), відповідно, ніж у підгрупах 1 і 2. Значне збільшення паличко-ядерних нейтрофілів встановлено у пацієнтів підгрупи 3 порівняно, як з показниками підгрупи 1 (у 2,8 разів, $p \leq 0,0005$), так і з показниками підгрупи 2 (у 2 рази, $p \leq 0,01$). У підгрупі 3 визначались анеозинофілія ($p < 0,05$), лімфопенія (зниження лімфоцитів у 2,5 разів ($p \leq 0,001$) та ($p \leq 0,0001$), ніж у підгрупах 1 і 2, відповідно), і як наслідок різке зниження ЛП у 3,2 та 3,6 разів ($p \leq 0,001$), ніж у підгрупах 2 і 1. Зниженим гематокрит був у

підгрупах 3 і 2, порівняно із підгрупою 1 у 1,4 рази ($p \leq 0,05$) і у 1,2 рази ($p \leq 0,005$), відповідно. Збільшеним був ЛПІ у підгрупі 3 у 7,2 рази порівняно із підгрупою 1 ($p \leq 0,001$) та у 2,8 разів – із підгрупою 2 ($p \leq 0,0005$).

При оцінці показників функції печінки в залежності від варіанту перебігу захворювання при ко-інфекції у хворих 1-ї групи (табл. 4.7) встановлено, що у підгрупі 3 визначалось підвищення тимолової проби у 1,4 рази ($p \leq 0,05$) по відношенню до 2-ї підгрупи.

Таблиця 4.7

Показники функції печінки у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
Білірубін, мкмоль/л	11,4 (10,1-14,5)	11,5 (9,9-14,5)	12,7 (9,3-16,3)
Тимолова проба, од.	7,1 (2,6-11,7)	10,1 (7,0-12,2)	12,8 (7,7-16,8)*
АлАт, мкмоль/год*мл	0,66 (0,2-0,92)	0,53 (0,33-1,12)	0,48 (0,25-0,86)
АсАт, мкмоль/год*мл	0,4 (0,19-0,78)	0,46 (0,21-0,96)	0,47 (0,29-0,77)

Примітка. * – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

ПГФЗ у пацієнтів з різними варіантами перебігу захворювання при ко-інфекції представлені у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Показники гострої фази запалення у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
Сіроглікоїди, од.	6,5 (5,1-9,9)	5,9 (5,1-10,3)	10,9 (6,6-20,5)
СРБ, од.	0 (0-2)	2,0 (0-3)	1,0 (1-2)
СРБ, мг/л	0 (0-12)	12,0 (0-24)	6,0 (6-48)*
Ревматоїдний фактор, МО/мл	0 (0-12)	12 (0-96)	24 (12-48)
фібрин, мг	15 (13-18)	16 (13-18)	17 (10,7-22)
α_1 -АТ, мг/дл	342 (216,7-975,8)	392,46 (250,3-69,5)	377,82 (352,4-577,4)

Примітка. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$).

У більшості пацієнтів зростали майже всі показники порівняно із нормою. Статистично значимо більші значення мав рівень СРБ у кількісній реакції у пацієнтів підгрупи 3, порівняно із рівнем у хворих підгрупи 1 ($p \leq 0,05$).

У протеїнограмі (табл. 4.9) у підгрупах 3 і 2 порівняно із підгрупою 1 відзначалося статистично значиме зниження рівнів альбуміну (у 1,4 рази, $p \leq 0,0005$ і 1,2 рази, $p \leq 0,05$, відповідно) та А/Г співвідношення (у 1,6 разів, $p \leq 0,0005$ і 1,2 рази, $p \leq 0,05$, відповідно). Статистично значиме зростання рівнів γ -глобулінів встановлено у підгрупі 3 порівняно з підгрупою 1 (у 1,2 рази, $p \leq 0,05$).

Таблиця 4.9

**Показники протеїнограми у хворих 1-ї групи в залежності від
варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)**

Показники	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
Загальний білок, г/л	75,9 (71,3-80,2)	74,8 (68,5-79,9)	70,6 (60,5-77,5)
Альбумін, %	40,3 (37,2-51,1)	32,4 (25,3-36,7)*	28,0 (20,9-35,1)*
А/Г, од.	0,68 (0,59-1,0)*	0,49 (0,37-0,57)*	0,42 (0,34-0,5)*
α 1-глобуліни, %	3,7 (3,1-5,4)	3,4 (1,9-5,4)	3,4 (3,0-4,2)
α 2-глобуліни, %	8,0 (6,1-8,6)	8,2 (6,0-11,9)	10,2 (6,1-12,9)
β -глобуліни, %	14,7 (12,8-19,0)	15,6 (11,4-17,2)	17,9 (14,2-22,9)
γ -глобуліни, %	30,1 (20,7-36,5)	37,2 (34,7-48,9)	38,2 (32,7-42,2)*

Примітка. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$).

Продукти дефрагментації білків (МСМ) при спонтанному окисленні мали вищі рівні, ніж у контрольній групі при всіх варіантах перебігу захворювання. Але рівні МСМ у пацієнтів підгрупи 3 були статистично значимо вищими, ніж у підгрупах 2 і 1 для МСМ254, ніж у підгрупі 2 – для МСМ272 і МСМ280 (табл. 4.10). Рівні МСМін у підгрупі 3 були вищими, ніж у контролі та у хворих підгрупи 1 для МСМін254. Рівні КФГсп були вищими у всіх підгрупах порівняно із контролем, у підгрупі 3 – вищі, ніж у 1-й підгрупі, $p \leq 0,05$. Рівні АФГсп перевищували контрольні показники у хворих підгруп 2 і 3 ($p \leq 0,01$), у підгрупі 3 – перевищували значення підгрупи 1, $p \leq 0,05$. Рівні АФГін та КФГін статистично значимо перевищували контрольні показники у всіх пацієнтів.

Таблиця 4.10

**Продукти дефрагментації білкових молекул (МСМ) та маркери
перекисного окислення білків у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту
перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)**

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
МСМ254, од.	0,22 (0,21-0,24)	0,25 (0,23-0,31)#	0,25 (0,23-0,36)#	0,30 (0,27-0,39)*#•
МСМ272, од.	0,13 (0,12-0,15)	0,25 (0,20-0,27)#	0,20 (0,15-0,27)*#	0,27 (0,20-0,33)#•
МСМ280, од.	0,13 (0,11-0,15)	0,26 (0,22-0,29)#	0,20 (0,15-0,27)#	0,29 (0,20-0,32)#•
МСМін254, од.	3,70 (2,65-4,15)	3,92 (3,35-4,21)	3,80 (2,96-3,98)	3,92 (3,49-4,54)**
МСМін272, од.	2,33 (2,19-2,48)	2,25 (1,98-2,43)	2,16 (1,95-2,64)	2,38 (2,18-2,64)
МСМін280, од.	1,78 (1,66-1,92)	1,77 (1,54-1,96)	1,75 (1,54-2,10)	1,82 (1,73-2,09)
АФГсп, опт щільн/г білка	3,75 (3,45-4,08)	4,21 (3,64-4,27)	4,74 (3,81-5,43)#	4,65 (4,37-5,53)**
КФГсп, опт щільн/г білка	2,40 (1,88-2,65)	2,66 (2,24-3,32)#	2,90 (2,32-3,57)#	3,02 (2,77-3,51)**
АФГін, опт щільн/г білка	7,19 (6,71-7,91)	9,28 (7,99-11,22)#	9,51 (7,06-10,44)#	8,40 (7,54-10,24)#
КФГін, опт щільн/г білка	2,90 (2,37-3,34)	3,92 (3,06-4,40)#	3,69 (3,22-4,39)#	3,81 (2,91-4,92)#

Примітки:

1. # – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
2. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
3. • – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Найбільші зміни у показниках ПОЛ встановлені у хворих підгрупи 3 (табл. 4.11). Так, рівень МДА перевищував аналогічні значення інших підгруп у 1,4 рази ($p \leq 0,005$) та 1,2 рази ($p \leq 0,05$), відповідно у хворих підгруп 1 і 2; рівні ТК і ШО перевищували у 1,2 рази ($p \leq 0,05$) і у 2,1 рази ($p \leq 0,05$) аналогічні значення підгрупи 1.

Таблиця 4.11

**Показники ПОЛ у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту перебігу
туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)**

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
МДА, нмоль/л	4,88 (3,76-5,64)	4,7 (3,38-5,64)	5,82 (4,04-6,77)	7,05 (5,83-10,25)*#•
ДК, од.	1,12 (0,95-1,21)	1,09 (0,98-1,48)	1,13 (1,04-1,45)	1,29 (1,14-1,54)#
ТК, од.	0,89 (0,84-0,98)	0,9 (0,83-1,12)	0,99 (0,85-1,08)	1,13 (0,93-1,32)*#
ШО, од.	0,38 (0,23-0,44)	0,2 (0,18-0,23)	0,39 (0,29-0,44)*	0,43 (0,40-0,49)*#

Примітки:

1. # – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
2. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
3. • – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Визначали особливості АОЗ у підгрупах пацієнтів (табл. 4.12). Встановили, що у хворих підгруп 3 і 2 порівняно із контролем статистично значимо зниженою була активність каталази у 1,8 ($p \leq 0,0001$) та 1,6 разів ($p \leq 0,05$), відповідно, що у 1,3 рази нижче, ніж у підгрупі 1. Натомість, у підгрупі 3 статистично значимо зростала активність СОД у 3,8 разів ($p \leq 0,005$). Рівні глутатіону відновленого були статистично значимо зниженими у 2 рази у всіх підгрупах пацієнтів ($p \leq 0,05$). Зниженими були рівні ГР у хворих підгрупи 3 порівняно із контролем ($p \leq 0,001$), ГП – у 2,2 рази у підгрупах 2 і 3 порівняно із контролем ($p \leq 0,005$).

Таблиця 4.12

Показники антиоксидантної системи захисту у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ВДТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа 1, n=15	Підгрупа 2, n=13	Підгрупа 3, n=26
Активність каталази, мкат/г/хв	3,89 (3,07-5,02)	2,79 (1,79-5,52)	2,34 (1,87-4,38)#	2,14 (1,37-3,17)#
Активність СОД, од/мг білка	1,75 (0,81-5,11)	1,97 (1,33-6,83)	1,99 (1,28-10,56)	6,79 (4,47-9,72)*#
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,74 (0,79-2,16)	0,58 (0,44-0,96)#	0,92 (0,67-0,97)#	0,86 (0,55-1,54)#
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	1,68 (1,34-3,01)	1,32 (0,50-2,06)	1,44 (0,47-2,42)	0,96 (0,68-1,26)#
ГП, МО/г Нв	17,5 (12,8-25,5)	10,2 (7,5-21,6)	7,8 (5,8-10,7)#	7,7 (5,0-15,6)#
ГТ, ммоль/хв/г Нв	169,8 (125,6-224,8)	164,6 (141,6-234,4)	140,9 (105,3-204,1)	140,6 (68,3-254,2)

Примітки:

1. # – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
2. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих на ВДТБ/ВІЛ встановлено наступні особливості в залежності від варіанту перебігу захворювання:

1. Для хворих 2 і 3 варіантів – знижені рівні CD4⁺-лімфоцитів у 3 рази (79 (30-135) кл/мкл у 2-у варіанті проти 244 (88-404) кл/мкл – у 1-у) та у 4,5 (54 (36-147) кл/мкл для 3-го варіанту), ніж у пацієнтів 1-го варіанту перебігу; частіше визначалася дисемінована форма туберкульозу легень у 2 рази (53,8 % для 2-го варіанту проти 26,7 % для 1-го) та у 1,9 разів (50 % для 3-го варіанту) порівняно

із 1-м варіантом; більш виразні прозапальні зрушення у крові: зниження еритроцитів у 1,2 рази і гемоглобіну у 1,3 рази, зниження гематокриту у 1,4 та у 1,2 рази, зниження рівнів альбуміну у 1,4 та у 1,2 рази, А/Г співвідношення у 1,6 і у 1,2 рази порівняно із показниками хворих із 1-м варіантом перебігу захворювання.

2. Для пацієнтів 3-ї підгрупи характерними були більша частота бактеріовиділювачів (88,5 %) порівняно із хворими 1-ї (60 %) і 2-ї (53,8 %) груп; більше випадків із деструкціями в легенях (53,8 % проти 33,3 %) порівняно із 1-м варіантом; більш виразні прозапальні зміни у крові (зростання ШОЕ у 1,7 та у 1,5 разів порівняно із 1-м і 2-м варіантами; збільшення відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів у 2,8 та у 2 рази відповідно; анеозинофілія; лімфопенія (зниження лімфоцитів у 2,5 разів порівняно із показниками 1-ї і 2-ї підгруп; зростання рівня СРБ і γ -глобулінів у 1,2 рази порівняно із 1-м варіантом.

3. Для всіх варіантів перебігу характерною була ендогенна інтоксикація за рахунок зростання порівняно із контрольними показниками рівнів МСМ та маркерів ПОБ. Але у пацієнтів 3-ї підгрупи зміни були більш виразними: рівні МСМ254 у 1,2 рази перевищували показники у 1-й і 2-й підгрупах, МСМ272 – у 1,4 рази і МСМ280 у 1,5 – порівняно із 2-ю підгрупою. При 3-у варіанті перебігу відзначали зростання маркерів ПОЛ порівняно як із контролем, так і з показниками хворих 1-го (у 1,4 рази для МДА; у 1,2 – для ТК; у 2,1 рази для ШО) і 2-го варіантів (у 1,2 рази для МДА), що свідчило про поглиблення окислювального стресу.

4. Для хворих із 1-м варіантом перебігу характерне зменшення рівня глутатіону відновленого у 3 рази порівняно із контролем на тлі нормальних значень інших показників АОЗ. Дисбаланс в АОЗ був найбільш виразним при варіантах 3 і 2 за рахунок зростання активності СОД (у 3,9 разів для варіанту 3 порівняно із контролем і у 3,4 – із 1-м варіантом) на тлі зниження активності каталази (у 1,7 разів для 2-го варіанту і у 1,8 – для 3-го порівняно із контролем),

ГП (у 2,2 рази для 2-го варіанту і у 2,3 – для 3-го порівняно із контролем) і ГР (у 1,8 разів для 3-го варіанту порівняно із контролем).

Тобто, у хворих із 1-м варіантом перебігу спостерігалось зростання ендогенної інтоксикації та ПОБ на тлі адекватного АОЗ. У хворих із 2-м і 3-м варіантами визначався дисбаланс в системі АОЗ на тлі виразніших прозапальних змін у крові. У пацієнтів із 3-м варіантом спостерігалось поглиблення клініко-рентгенологічних та лабораторних зрушень за рахунок поглиблення окислювального стресу у вигляді зростання маркерів ПОБ і ПОЛ і дисбалансу в системі АОЗ.

4.3. Фактори ризику прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ

Серед 23 хворих на РТБЛ при ко-інфекції було 20 чоловіків (87 %), 3 жінки (13,0 %). Середній вік хворих склав $36,9 \pm 2,0$ років. ВТ був виявлений у 1 хворого (4,3 %), ІТ – у 11 пацієнтів (47,8 %), ДТ – у 11 (47,9 %). Деструкції у легенях встановлено у 13 хворих (56,5 %), бактеріовиділення – у 17 (73,9 %), $p > 0,05$. Тобто, дана виборка пацієнтів не відрізнялася за віком, статтю, клінічними формами, рентгенологічними і бактеріологічними характеристиками від 2-ї групи і була репрезентативною.

Через 3 місяці від початку лікування у 12 хворих (52,2 %) визначалась негативна клініко-лабораторна, імунологічна та рентгенологічна динаміка, відсутність конверсії мокротиння. Протягом цього терміну із них померло 7 хворих (58,3 %). Позитивна динаміка встановлена у 11 хворих (41,7 %).

При оцінці можливих факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ (табл. 4.13) встановлено, що у хворих з прогресуючим перебігом захворювання статистично значимо частіше діагностувалися: у 3,6 разів – ССЗВ ($p < 0,05$); у 4,1 рази частіше бактеріовиділення було масивним ($p < 0,05$); у 8,7 – поширений деструктивний процес у легенях ($p < 0,05$); у 2 рази – зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл ($p < 0,05$); у 6,4 рази – зниження

Нв < 110 г/л ($p < 0,05$); у 6,4 рази – зниження лімфоцитів < 20 % ($p < 0,01$) та гематокриту ($p < 0,05$); у 7,3 рази – зростання ЛПІ > 2,0 од. ($p < 0,005$); у 6,4 рази частіше визначали зменшення ЛПІ < 0,25 од. ($p < 0,05$); у 8,2 рази частіше – наявність СРБ ($p < 0,005$); у 4,5 рази частіше – рівень фібрину був у межах 9 > та < 18 г/л ($p < 0,005$); зниження у 5 разів ($p < 0,001$) рівня альбумінів < 40 % та коефіцієнту А/Г < 0,7 од.

Таблиця 4.13

Частота визначення факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ

Фактори на початку лікування	Наявність фактору при позитивній динаміці, n=11		Наявність фактору при прогресуючому перебігу					
			В летальних випадках, n=7		Без урахування летальності, n=5		Всього, n=12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ССЗВ	2	18,2	6	85,7*	2	40,0	8	66,7*
Кількість CD4 ⁺ < 200 кл/мкл	4	36,3	3	42,9	2	40,0	9	75,0*
Кількість CD4 ⁺ < 50 кл/мкл	1	9,1	4	57,1*	1	20,0	5	41,7*
Наявність бактеріовиділення	7	63,6	6	85,7	4	80,0	10	83,3
Масивне бактеріовиділення	2	18,2	5	71,4*	4	80,0	9	75,0*
Наявність деструкцій у легенях	5	45,5	3	42,9	5	100,0	8	66,7
Поширений процес, Дестр-	3	27,3	3	42,9	4	80,0	7	58,3
Поширений легеневиий процес, Дестр+	1	9,1	1	14,3	4	80,0*	5	41,7
Легеневиий процес і ПЗТБ	0	0	2	28,6	1	20,0	3	25,0
Гемоглобін < 110 г/л	1	9,1	5	71,4*	2	40,0	7	58,3*
Гемоглобін < 90 г/л	1	9,1	3	42,9	2	40,0	5	41,7
Кількість еритроцитів < 3,5*10 ¹² /л	5	45,5	6	85,7	2	40,0	8	66,7
Кількість лімфоцитів < 20 %	1	9,1	3	42,9	4	80,0	7	58,3*
Гематокрит < 35 од.	1	9,1	6	85,7*	1	20,0	7	58,3*
ІЯЗ > 0,3 од.	0	0	3	42,9*	1	20,0	4	33,3
ЛПІ > 2,0 од.	1	9,1	5	71,4*	3	60,0*	8	66,7*
ЛПІ < 0,25 од.	1	9,1	2	28,6	3	60,0*	7	58,3*
СРБ +	1	9,1	6	85,7*	2	40,0	9	75,0*
9 г/л > фібрин < 18 г/л	2	18,2	6	85,7*	3	60,0	10	83,3*
Альбумін < 40 %	2	18,2	6	85,7*	4	80,0*	11	91,7*
А/Г < 0,7 од.	2	18,2	6	85,7*	4	80,0*	11	91,7*

Примітка. * – статистично значима відмінність по відношенню до позитивної динаміки ($p < 0,05$).

В летальних випадках окрім перерахованих раніше визначили: зниження кількості CD4⁺-клітин < 50 кл/мкл (41,7 %, $p < 0,05$), підвищення ІЯЗ > 0,3 од. (42,9 %, $p < 0,05$). Діагностувалися лише при прогресуванні захворювання (без

урахування летальності): поширений деструктивний процес у легенях (80,0 %, $p \leq 0,05$).

При прогресуванні РТБ при ко-інфекції у летальних випадках частіше діагностувалися: у 4,7 разів – ССЗВ ($p < 0,05$); рівень кількості $CD4^+$ -клітин був у всіх померлих хворих (100,0 %) < 200 кл/мкл, що частіше у 2,7 разів ($p < 0,05$); у 3,9 разів частіше бактеріовиділення було масивним ($p < 0,05$); анемія визначалася у 7,8 разів частіше (зниження Нв < 100 г/л), $p < 0,05$; у 6,4 рази – зниження кількості лімфоцитів < 20 % ($p < 0,01$); наявність СРБ, рівень фібрину був у межах $9 >$ та < 18 г/л, визначалися зниження альбумінів < 40 % та коефіцієнту А/Г $< 0,7$ од. у всіх померлих (100,0 %), що частіше ($p < 0,005$) у 10,9; 4,5; 5,4 та 5,4 рази, відповідно.

Статистично значимими факторами, які мали вплив на прогресування туберкульозу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ при РТБ/ВІЛ були: наявність ССЗВ, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес у легенях, зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл, анемія (Нв < 110 г/л), зниження лімфоцитів < 20 %, зниження гематокриту < 35 од., підвищення ЛП $> 2,0$ од., зниження ЛП $< 0,25$ од., наявність СРБ, при рівні фібрину $9 >$ та < 18 г/л, зниження альбумінів < 40 % та А/Г $< 0,7$ од.

Для статистично значимих факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ визначали ВІЛ летальності (табл. 4.14) та прогресування (табл. 4.15) при наявності встановлених факторів ризику. У якості факторів ризику були обрані показники, для яких ДІ показника ВІЛ був більше одиниці.

Таким чином, на основі статистичного аналізу, факторами ризику прогресування захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ стали 4 фактора, які враховували клініко-рентгенологічні, лабораторні та імунологічні показники та для яких було визначено статистичне підтвердження їх значимості у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ при РТБ, та які віднесено до «великих критеріїв»:

1. наявність ССЗВ,
2. масивне бактеріовиділення,

3. поширений деструктивний процес у легенях,
4. зниження кількості CD4⁺-клітин < 200 кл/мкл,

Таблиця 4.14

Відношення шансів летальності у хворих на РТБ/ВІЛ при наявності факторів ризику прогресування захворювання

Фактори ризику	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
ССЗВ	27,0	1,98-368,4	<0,05
Масивне бактеріовиділення	11,25	1,19-106,13	<0,05
Кількість CD4 ⁺ -клітин < 50 кл/мкл	14,67	1,16-185,24	<0,05
Нв < 110 г/л	25,0	1,8-346,71	<0,05
Гематокрит < 35 од.	60,0	3,14-1147,35	<0,05
ІЯЗ > 0,3 од.	-	-	<0,05
ЛП > 2,0 од.	25,0	1,8-346,71	<0,01
СРБ +	60,0	3,14-1147,35	<0,005
9 г/л > фібрин < 18 г/л	27,0	1,98-368,4	<0,05
Альбумін < 40 %	27,0	1,98-368,4	<0,05
А/Г < 0,7 од.	27,0	1,98-368,4	<0,05

Таблиця 4.15

Відношення шансів прогресування захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ при наявності факторів ризику прогресування захворювання

Фактори ризику	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
ССЗВ	9,0	1,29-63,03	<0,005
Масивне бактеріовиділення	13,5	1,8-101,13	<0,05
Поширений легеневий процес, Дестр ⁺	40,0	1,98-807,14	<0,05
Кількість CD4 ⁺ -клітин < 200 кл/мкл	13,5	1,8-101,13	<0,05
Нв < 110 г/л	40,0	1,98-807,14	<0,05
Кількість лімфоцитів □ 20 %	14,0	1,33-147,44	<0,05
Гематокрит < 35 од.	14,0	1,33-147,44	<0,005
ЛП > 2,0 од.	20,0	1,85-216,19	<0,01
ЛП □ 0,25 од.	14,0	1,33-147,33	<0,05
СРБ +	30,0	2,03-342,75	<0,005
9 г/л > фібрин < 18 г/л	30,0	2,63-342,75	<0,005
Альбумін < 40 %	49,5	3,84-638,43	<0,001
А/Г < 0,7 од.	49,5	3,84-638,43	<0,001

та 9 лабораторних («малі критерії»):

1. зниження Нв < 110 г/л,
2. зниження кількості лімфоцитів < 20 %,
3. зниження гематокриту < 35 од.,
4. підвищення ЛП > 2 од.,
5. зниження ЛП $\square$ 0,25 од.,
6. наявність СРБ,
7. рівень фібрину $9 > \text{та} < 18$ г/л,
8. зниження рівня альбумінів < 40 %,
9. зниження коефіцієнту А/Г < 0,7 од.

А факторами ризику летальності хворих на РТБ/ВІЛ стали наступні 3 фактора, які враховували клінічні, лабораторні та імунологічні показники («великі критерії»):

1. наявність ССЗВ,
2. масивне бактеріовиділення,
3. зниження кількості CD4^+ -клітин < 50 кл/мкл,

та 8 лабораторних («малих критерія»):

1. зниження Нв < 110 г/л,
2. зниження гематокриту < 35 од.,
3. підвищення ІЯЗ > 0,3 од.,
4. підвищення ЛП > 2,0 од.,
5. наявність СРБ,
6. рівень фібрину $9 > \text{та} < 18$ г/л,
7. зниження рівня альбумінів < 40 %,
8. зниження коефіцієнту А/Г < 0,7 од.

Прогностичне значення для лікарів має визначення ризику прогресування захворювання. Тому в подальшому визначали залежність прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ від кількості «малих» і «великих» критеріїв. Визначено мінімальну кількість лабораторних факторів ризику («малих критеріїв») для встановлення прогресуючого перебігу захворювання у хворих

на РТБ/ВІЛ (табл. 4.16). Встановлено, що статистично значимою ($p \leq 0,01$) кількістю лабораторних факторів, щоб вважати перебіг туберкульозу при ко-інфекції прогресуючим, виявилися одночасна наявність від 3-х до 6-и лабораторних факторів ($ВШ > 1$, ДІ не містив одиниці).

Таблиця 4.16

**Залежність прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ від
кількості лабораторних факторів ризику**

Кількість лабораторних факторів на початку лікування	Кількість хворих із прогресуючим перебігом, n=12		Кількість хворих із позитивною динамікою, n=11		Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
	абс.	%	абс.	%			
1	12	100	8	72,7	-	-	$>0,05$
2	11	91,7	6	54,5	9,17	0,86-97,7	$>0,05$
3	11	91,7	3	27,3	29,33	2,56-336,4	$\leq 0,005$
4	10	83,3	1	9,1	50,0	3,88-643,9	$\leq 0,001$
5	8	66,7	0	0	-	-	$\leq 0,005$
6	5	41,7	0	0	-	-	$\leq 0,05$
7	3	25,0	0	0	-	-	$>0,05$
8	1	8,3	0	0	-	-	$>0,05$
9	0	0	0	0	-	-	$>0,05$

Таким чином, для встановлення прогресуючого перебігу захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ статистично значимою мінімальною кількістю лабораторних факторів ризику була одночасна наявність 3-х лабораторних факторів («малих критеріях»). На основі цього в подальшому одночасну наявність будь-яких 3-х із цих лабораторних факторів («малих критеріїв») оцінювали в «1» бал.

Кожен «великий критерій» у хворих на РТБ/ВІЛ оцінювали в «1» бал. При наявності 3-х і більше «малих критеріїв» виставляли «1» бал. Тобто, максимальна можлива кількість балів – «5» (4 бали за «великі критерії» і 1 бал при 3-х і більше «малих критеріях»).

При встановленні необхідної кількості балів для прогнозування прогресування захворювання у пацієнтів із РТБ/ВІЛ (табл. 4.17) виявлено, що статистично значимими були наявність від 1-го до 5-ти балів ($ВШ > 1$, ДІ не містив одиниці, $p \leq 0,05$).

Таблиця 4.17

**Залежність прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ від
кількості балів**

Кількість балів на початку лікування	Кількість хворих із прогресуючим перебігом, n=12		Кількість хворих із позитивною динамікою, n=11		Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал для ВШ	p
	абс.	%	абс.	%			
1	11	91,7	5	45,5	13,2	1,24-140,69	$\square 0,05$
2	11	91,7	3	27,3	29,33	2,56-336,4	$\square 0,005$
3	7	58,3	1	9,1	14,0	1,33-147,44	$\square 0,05$
4	4	33,3	0	0	-	-	$>0,05$
5	1	8,3	0	0	-	-	$>0,05$

Таким чином, для встановлення прогресуючого перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ необхідна мінімальна кількість балів – 1 із 5 ($p \square 0,05$).

Тобто, для включення лабораторного фактору у критерії прогнозування перебігу захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ необхідна одночасна наявність у пацієнтів будь-яких 3-х із 9-и «малих критеріїв» (зниження Нв < 110 г/л, зниження кількості лімфоцитів < 20 %, зниження гематокриту < 35 од., зростання ЛП $> 2,0$ од., зниження ЛП $\square 0,25$ од., наявність СРБ у крові, рівень фібрину у межах $9 >$ та < 18 г/л, зниження рівня альбумінів < 40 %, зниження коефіцієнту А/Г $< 0,7$ од.), тоді виставляється «1» бал. При наявності «великих критеріїв» (наявність ССЗВ, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес у легенях, зниження кількості CD4⁺-клітин < 200 кл/мкл) виставляється по одному балу за кожний. Для встановлення прогресуючого перебігу необхідна мінімальна кількість балів 1 із 5.

4.4. Варіанти перебігу захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ

На основі визначення факторів ризику прогресування РТБ легень при ко-інфекції та підрахування балів визначено 3 варіанта його перебігу:

- Варіант 1 – без ризику прогресування (0 балів);

- Варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (наявність 1-3 балів);
- Варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (наявність 1-4 балів).

За встановленими варіантами хворі 2-ї групи (31 хворих на РТБ/ВІЛ) були розподілені на 3 підгрупи:

- підгрупу 1 (варіант 1) склали 7 хворих (22,6 %);
- підгрупу 2 (варіант 2) – 13 хворих (41,9 %);
- підгрупу 3 (варіант 3) – 11 хворих (35,5 %).

Після розподілу на підгрупи за варіантами перебігу захворювання встановлено, що наявність деструкцій в легенях (рис. 4.3) переважала серед хворих підгрупи 1 (71,4 %) – у 1,5 разів частіше, ніж у підгрупах 2 (у 46,1 % хворих, $p < 0,05$) і у 1,3 рази – ніж у підгрупі 3 (54,5 % хворих, $p > 0,05$). Наявність бактеріовиділення у хворих підгрупи 2 діагностувалося статистично значимо частіше, ніж у підгрупах 1 і 3: 12 пацієнтів 2-ї підгрупи (92,3 %) проти 4 чоловік (57,1 %) і 9 осіб (81,8 %), відповідно ($p < 0,05$).

При розподілі хворих групи 2 за клінічними формами в залежності від варіанту перебігу (рис. 4.4) встановлено, що ВТ діагностувався лише у підгрупі 1 у 1 особи (14,3 %), а ДТ – у підгрупах 2 і 3 та майже з однаковою частотою: у 9 чоловік (69,3 %) та у 7 пацієнтів (63,6 %), відповідно. ІТ переважав у підгрупі 1, ніж у підгрупах 2 і 3 – 6 хворих (85,7%) проти 4 чоловік (30,7 %) та 4 пацієнтів (36,4 %), відповідно ($p < 0,001$).

При аналізі кількості $CD4^+$ -лімфоцитів встановлено, що у хворих підгрупи 1 середня кількість $CD4^+$ -клітин склала 358 кл/мкл (278-626), що статистично значимо вище у 2,1 та 3,9 разів, ніж у підгрупах 2 і 3: 166,5 (74-320,5) кл/мкл ($p < 0,05$) і 90 (33-149) кл/мкл ($p < 0,01$), відповідно.

Таким чином, найбільш тяжкою імуносупресія була у хворих підгруп 2 і 3 (кількість $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл). При цьому, у підгрупі 3 кількість $CD4^+$ -клітин була у 1,8 разів нижчою, ніж у підгрупі 2. У хворих підгрупи 1 виразність імуносупресії була найлегшою (кількістю $CD4^+$ -лімфоцитів у межах 350-499 кл/мкл).

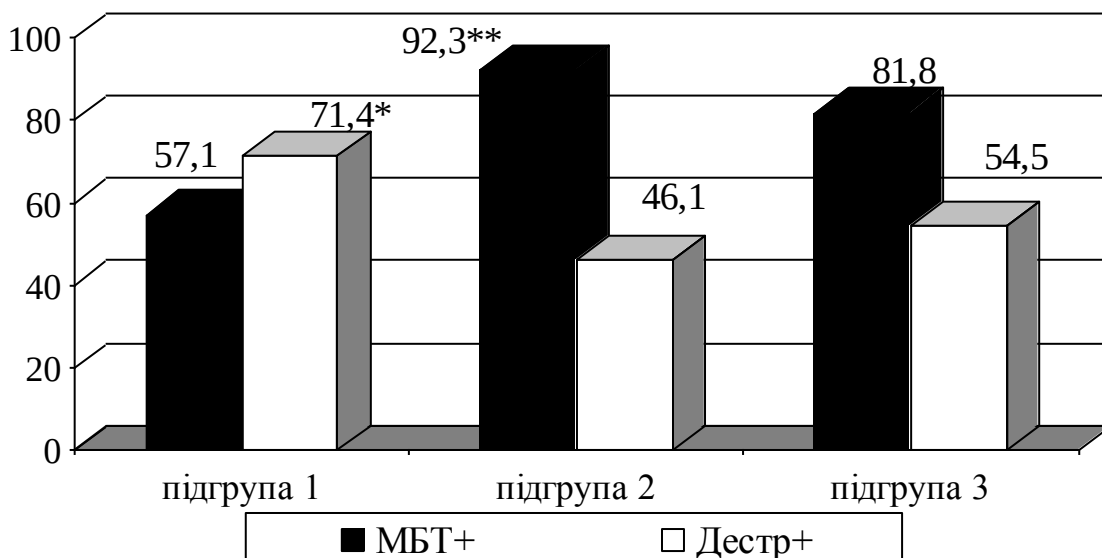


Рис. 4.3. Частота бактеріовиділення і деструкцій в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, % хворих

Примітки:

1. * – статистично значима відмінність між підгрупами 1 і 2;
2. ** – статистично значима відмінність між підгрупами 2 і 1 та 3.

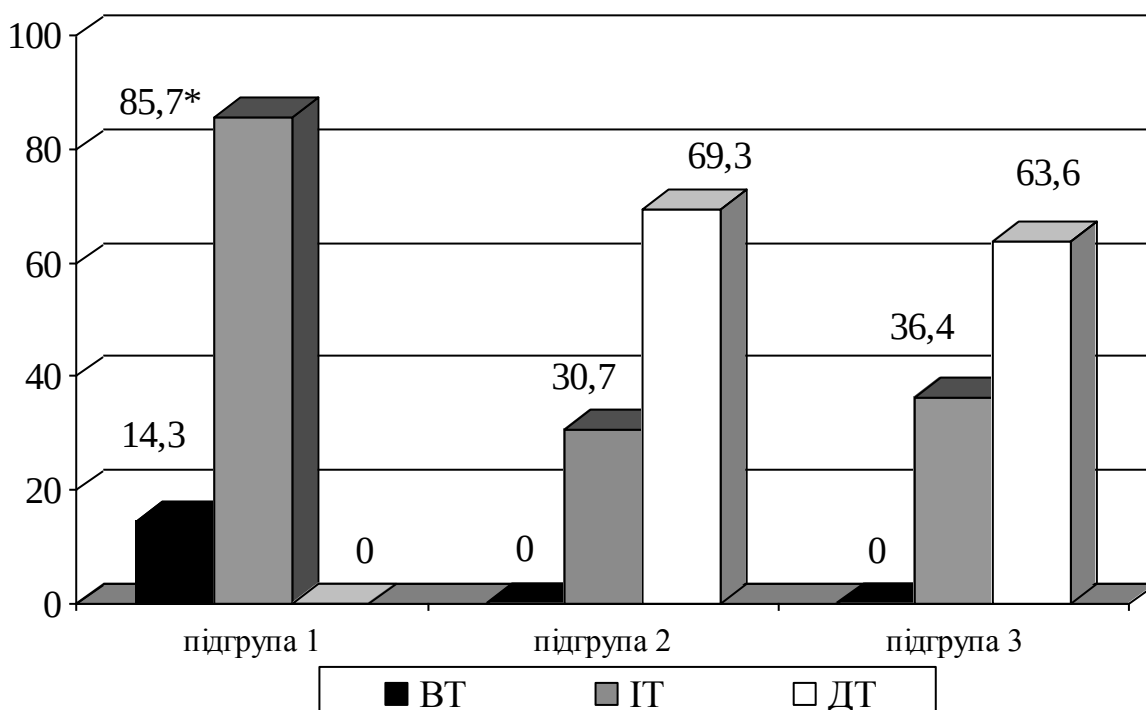


Рис.4.4. Частота різних форм туберкульозу в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, % хворих

Примітка. * – статистично значима відмінність між підгрупами 1 і 2 та 3.

У показниках периферичної крові в залежності від варіанту перебігу рецидивів туберкульозу при ко-інфекції (табл. 4.18) виявлено наступні статистично значимі зміни.

Таблиця 4.18

Показники периферичної крові у хворих 2-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
Гемоглобін, г/л	128 (114-144)	111 (98,5-139)	108 (73-118)*
Еритроцити, *10 ¹² /л	4,0 (3,5-4,6)	3,5 (3,3-4,2)	3,4 (2,5-3,7)
Лейкоцити, *10 ⁹ /л	5,9 (5,3-6,9)	5,5 (5,1-7,7)	6,7 (5,7-8,4)
ШОЕ, мм/год	30 (6-40)	39,5 (12-60,5)	56 (23-65)*
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	3 (2-9)	6 (5-7)	12 (5-16)*#
еозинофіли, %	3 (0-4)	1 (0,5-2)	0 (0-1)*
лімфоцити, %	36 (33-45)	34,5 (27-40)	24 (16-31)*
моноцити, %	6 (4-9)	5 (3,5-7)	8 (4-11)
Гематокрит, од.	46,4 (45,8-47)	42 (36,5-48,5)	34,8 (25,6-45,5)#
Індекс ядерного зрушення, од.	0,07 (0,05-0,18)	0,11 (0,08-0,13)	0,27 (0,07-0,36)#
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, од.	0,38 (0,14-1,66)	0,79 (0,6-1,36)	2,21 (0,94-4,53)*#
Лімфоцитарний індекс, од.	0,61 (0,58-0,96)	0,59 (0,41-0,78)	0,33 (0,2-0,51)*

Примітки:

1. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Рівні гемоглобіну і еозинофілів були статистично значимо нижчими у пацієнтів 3-ї підгрупи порівняно із хворими 1-ї підгрупи ($p \leq 0,05$), а рівні паличко-ядерних нейтрофілів та ШОЕ – вищими ($p \leq 0,05$). Рівень паличко-ядерних нейтрофілів перевищував також показники хворих 2-ї підгрупи, $p \leq 0,05$. ІЯЗ був статистично значимо вищим у 2,5 разів у хворих 3-ї підгрупи порівняно із 2-ю ($p \leq 0,05$), ЛПІ – у 2,8 разів у пацієнтів із варіантом 3 порівняно із варіантом 2 і у 5,8 разів порівняно із варіантом 1 ($p \leq 0,05$). ЛП був найнижчим у хворих 3-ї підгрупи (у 2,6 разів нижчий порівняно із 1-ю підгрупою, $p \leq 0,05$).

Оцінка показників функціональних проб печінки в залежності від варіанту перебігу захворювання при ко-інфекції у хворих 2-ї групи наведено у табл. 4.19.

Таблиця 4.19

**Показники функції печінки у хворих 2-ї групи в залежності від
варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)**

Показники	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
Білірубін, мкмоль/л	11,0 (9,5-15,7)	9,1 (8,9-10,5)	11,7 (10,3-14,4)*#
Тимолова проба, од.	6,7 (5,1-11,5)	7,4 (3,8-9,4)	11,5 (8,5-14,4)#
АлАт, мкмоль/год*мл	0,69 (0,35-1,30)	0,24 (0,16-0,47)*	0,86 (0,23-1,08)#
АсАт, мкмоль/год*мл	0,90 (0,36-1,48)	0,18 (0,14-0,45)*	0,22 (0,16-0,65)*

Примітки:

1. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Встановлено, що у підгрупі 3 визначалось статистично значиме підвищення рівня білірубіну ($p < 0,05$), який залишався у межах норми, тимолової проби (у 1,4 ($p > 0,05$) та 1,5 разів ($p \leq 0,05$), ніж у підгрупах 1 і 2, відповідно) та АлАт (у 1,2 та 3,5 разів ($p \leq 0,05$), ніж у підгрупах 1 і 2, відповідно). Проте, у підгрупі 1 рівень АсАт був вищим у 4,5 разів, ніж у підгрупах 2 і 3 ($p \leq 0,05$), при тому, що у вказаних підгрупах він знаходився у межах норми.

ПГФЗ (табл. 4.20) у більшості пацієнтів зростали порівняно із нормою. Проте, статистично значимої відмінності між варіантами перебігу захворювання при ко-інфекції не встановлено.

Таблиця 4.20

**Показники гострої фази запалення у хворих 2-ї групи в залежності від
варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)**

Показники	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
Сіроглікоїди, од.	6,2 (5,7-6,7)	6,1 (5,4-13,1)	6,5 (5,0-11,1)
СРБ, од.	0,5 (0-1)	0 (0-2)	1,5 (0-2)
СРБ, мг/л	48 (0-96)	0 (0-12)	12 (0-36)
РФ, МО/мл	0 (0-0)	24 (0-24)	24 (0-48)
АСЛО, МО/мл	0 (0-0)	200 (0-200)	200 (0-400)
фібрин, мг	13 (12-14)	15 (12,5-18)	16 (12,5-20)
α_1 -АТ, мг/дл	322,32 (160,84-322,32)	350,88 (280,44-354)	664,62 (353,40-975,84)

У протеїнограмі (табл. 4.21) відзначалося статистично значиме зниження рівнів альбуміну у 1,4 рази та А/Г співвідношення у 2,2 рази на тлі зростання рівнів γ -глобулінів у 1,3 рази у пацієнтів підгрупи 3 порівняно із підгрупою 1.

Таблиця 4.21

Показники протеїнограми у хворих 2-ї групи в залежності від варіанту перебігу захворювання у хворих на РТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
Загальний білок, г/л	72,8 (68,8-76,7)	73,7 (69,1-73,8)	78,2 (66,9-83,0)
Альбумін, %	47,5 (31-63,9)	41,4 (39,8-53,6)	33,3 (28,5-40,3)*
А/Г, од.	1,09 (0,40-1,77)	0,70 (0,60-1,16)	0,49 (0,40-0,66)*
α 1-глобуліни, %	4,9 (3,0-6,8)	3,8 (3,0-4,4)	3,1 (2,2-4,4)
α 2-глобуліни, %	7,6 (7,2-8,0)	6,6 (5,3-9,0)	6,9 (5,0-10,0)
β -глобуліни, %	11,5 (11,4-11,6)	12,4 (9,5-16,4)	16,8 (14,7-19,1)
γ -глобуліни, %	28,6 (13,7-43,4)	28,5 (22,5-34)	38,4 (32,4-42,8)*

Примітка. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$).

Рівні МСМсп були вищими ніж у контрольній групі при всіх варіантах перебігу (табл. 4.22).

Таблиця 4.22

Продукти дефрагментації білкових молекул (МСМ) та маркери перекисного окислення білків у хворих 2-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
МСМ254, од.	0,22 (0,21-0,24)	0,24 (0,24-0,25)#	0,25 (0,23-0,28)#	0,37 (0,24-0,37)*#•
МСМ272, од.	0,13 (0,12-0,15)	0,23 (0,22-0,26)#	0,20 (0,19-0,22)*#	0,32 (0,25-0,33)#•
МСМ280, од.	0,13 (0,11-0,15)	0,20 (0,16-0,27)#	0,20 (0,20-0,21)#	0,32 (0,22-0,33)#•
МСМін254, од.	3,70 (2,65-4,15)	3,74 (3,62-3,90)	5,75 (3,37-7,90)	7,91 (5,49-8,16)*#
МСМін272, од.	2,33 (2,19-2,48)	2,09 (1,92-2,48)	2,34 (2,07-2,41)	2,63 (2,21-2,76)
МСМін280, од.	1,78 (1,66-1,92)	1,90 (1,61-1,94)	1,64 (1,50-1,87)	2,16 (1,85-2,21)#
АФГсп, опт щільн/г білка	3,75 (3,45-4,08)	3,58 (2,95-4,80)	5,01 (4,19-5,55)#	8,66 (4,55-12,78)*#
КФГсп, опт щільн/г білка	2,40 (1,88-2,65)	2,31 (2,20-2,87)	3,38 (2,66-3,81)#	5,35 (3,52-7,17)#
АФГін, опт щільн/г білка	7,19 (6,71-7,91)	9,28 (6,12-12,44)#	9,13 (8,46-9,30)#	8,59 (8,13-8,88)#
КФГін, опт щільн/г білка	2,90 (2,37-3,34)	3,38 (3,30-3,40)	3,77 (3,09-4,13)#	4,71 (3,61-5,80)#

Примітки:

1. # – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
2. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
3. • – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

Але у пацієнтів із 3 варіантом перебігу захворювання вони були вищими, ніж при 2-у (для всіх значень МСМ) і 1-у варіантах туберкульозу при ко-інфекції ТБ/ВІЛ (для МСМ254), $p \leq 0,05$. Порівняно із 1-ю підгрупою у хворих із 3-ю підгрупою були вищими рівні МСМін254 та АФГсп, $p \leq 0,05$ для обох показників. Рівні інших маркерів ПОБ перевищували відповідні значення здорових осіб.

Найбільш виразні зміни у показниках ПОЛ встановлені у хворих підгрупи 3 (табл. 4.23). Рівень МДА перевищував відповідні значення хворих підгрупи 1 у 1,4 рази ($p \leq 0,005$); рівні ДК перевищували у 1,8 та 1,5 разів аналогічні значення підгруп 1 і 2 ($p \leq 0,05$); рівень ТК – у 1,4 та 1,3 рази, відповідно ($p \leq 0,05$).

Таблиця 4.23

Показники ПОЛ у хворих 2-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
МДА, нмоль/л	4,88 (3,76-5,64)	4,51 (3,95-5,08)	5,57 (4,7-6,2)	6,58 (5,55-9,02)*#
ДК, ум. од.	1,12 (0,95-1,21)	0,93 (0,91-1,15)	1,11 (0,99-1,56)	1,68 (1,34-1,9)*#•
ТК, ум. од.	0,89 (0,84-0,98)	0,78 (0,67-0,88)	0,83 (0,68-0,97)	1,1 (0,95-1,14)*#•
ШО, ум. од.	0,38 (0,23-0,44)	0,2 (0,11-0,24)	0,28 (0,26-0,32)#	0,39 (0,23-0,53)

Примітки:

1. # – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
2. * – відмінність по відношенню до підгрупи 1 ($p < 0,05$);
3. • – відмінність між підгрупами 2 і 3 ($p < 0,05$).

При оцінці стану АОЗ у хворих групи 2 (табл. 4.24) встановлено, що у хворих підгрупи 3 відзначалося статистично значиме зниження активності каталази у 1,9 рази порівняно із контролем ($p \leq 0,05$), а у пацієнтів підгруп 2 і 3 – у 2,2 та 2,4 рази, відповідно, відбувалося зниження рівнів ГП ($p \leq 0,05$). Відзначалася тенденція до зниження активності каталази, рівнів глутатіону відновленого і підвищення активності СОД у всіх підгрупах хворих. Рівні ГТ у пацієнтів підгруп 2 і 3 не відрізнялися від значень здорових осіб, а у хворих підгрупи 1 – мали тенденцію до зниження.

Таблиця 4.24

Показники антиоксидантної системи захисту у хворих 2-ї групи в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа 1, n=7	Підгрупа 2, n=12	Підгрупа 3, n=11
Активність каталази, мкат/г/хв	3,89 (3,07-5,02)	2,14 (1,02-3,25)	2,74 (1,99-4,05)	2,01 (1,55-2,69)#
Активність СОД, од. /мг білка	1,75 (0,81-5,11)	5,22 (0,88-9,56)	1,80 (1,40-7,57)	7,45 (0,25-8,44)
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,74 (0,79-2,16)	0,59 (0,11-1,07)	0,96 (0,53-1,46)	1,06 (0,44-1,94)
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	1,68 (1,34-3,01)	1,81 (0,72-2,90)	0,84 (0,41-2,06)	1,24 (0,77-2,72)
ГП, МО/г Нв	17,5 (12,8-25,5)	27,5 (14,0-41,1)	7,9 (6,8-17,0)#	7,2 (6,0-13,4)#
ГТ, ммоль/хв/г Нв	169,8 (125, 6-224,8)	77,7 (6,5-148,8)	154,8 (136,3-190,7)	167,9 (134,3-302,9)

Примітка. # – відмінність по відношенню до контролю (p<0,05).

Таким чином, у хворих на РТБ/ВІЛ встановлено наступні особливості залежно від варіанту перебігу захворювання:

1. Для варіанту 1 – частіше у 2,5 разів зустрічалися інфільтративна форма туберкульозу порівняно із 2-м варіантом (85,7 % проти 30,7 %) та у 2,4 – із 3-м (36,4 %); порівняно із 2-ю підгрупою більша частина хворих мали деструкції в легенях (71,4 % проти 46,1 %).

2. При 2-у варіанті перебігу захворювання при ТБ/ВІЛ порівняно із 1-м у 1,6 разів частіше діагностувалося бактеріовиділення (92,3 % проти 57,1 %). При варіантах 2 і 3 визначалося зниження кількості CD4⁺-клітин порівняно із показниками 1-го варіанту (166,5 (74-320,5) кл/мкл і 90 (33-149) кл/мкл проти 358 (278-626) кл/мкл.

3. При варіанті 3 спостерігали виразніші прозапальні зміни в крові порівняно із 1-ю (у 1,2 рази зменшення рівня гемоглобіну, у 1,9 – зростання ШОЕ, у 1,5 – зниження кількості лімфоцитів) і 2-ю підгрупами (у 2 рази збільшення відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів, у 2,8 – зростання ЛП, у 1,6 разів більш високі показники тимолової проби, у 1,2 – зменшення рівня альбуміну та у 1,4 рази А/Г співвідношення, у 1,3 рази – зростання рівнів γ-глобулінів).

4. При всіх варіантах відбувалося статистично значиме зростання маркерів ендогенної інтоксикації та окислювального стресу за рахунок продуктів ПОБ відносно контрольних показників та відбувався зрив адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Більш виразні зрушення спостерігали у пацієнтів із 3-м варіантом перебігу захворювання (порівняно із 2-м варіантом у 1,2 рази більш високі значення MCM254, у 1,4 – MCM272, у 1,5 разів – MCM280; порівняно із 1-м – статистично значимо вищі рівні MCM254, MCMін254 та АФГсп). Також у пацієнтів із 3-м варіантом перебігу відзначалося статистично значиме зростання продуктів ПОЛ порівняно як з контролем, так і з показниками 1-го (у 1,5 разів для МДА; у 1,8 разів для ДК; у 1,4 – для ТК) і 2-го варіантів перебігу ТБ при ко-інфекції ТБ/ВІЛ (у 1,5 разів для ДК і у 1,3 для ТК).

5. Статистично значимою у пацієнтів 2-го (за рахунок зниження рівня ГП у 2,2 рази) і 3-го варіантів (за рахунок зниження рівня активності каталази у 1,9 разів і ГП у 2,4 рази) була недостатність системи АОЗ.

Тобто, при 1-у варіанті перебігу РТБ/ВІЛ спостерігали інфільтративний туберкульоз із деструкціями у легенях і з незначними зрушеннями в лабораторних показниках; при 2-у і 3-у варіантах перебігу зменшувалася кількість CD4⁺-клітин і визначалася недостатність системи АОЗ; при 3-у варіанті перебігу поглиблювалися прозапальні зрушення, зростав рівень ендогенної інтоксикації і поглиблювався окислювальний стрес за рахунок ПОБ і ПОЛ на тлі недостатності АОЗ.

Підсумовуючи отримані дані у цьому розділі можна зробити висновок, що у хворих на ко-інфекцію не залежно від типу специфічного процесу (ВДТБ та РТБ) додаткове патогенетичне лікування має бути спрямоване:

1. на лікування хворих із ризиком прогресування туберкульозу при ко-інфекції ТБ/ВІЛ (варіанти перебігу 2 і 3),

2. на нормалізацію гематологічних порушень та сприяння зниженню ендогенної інтоксикації, виразності окислювального стресу та прозапальних зрушень, нормалізації білкового обміну, відновленню антиоксидантної відповіді з метою запобігання виникнення ССЗВ, а в разі наявності – запобігти прогресуванню ССЗВ.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТБ/ВІЛ

Для оцінки ефективності лікування хворих груп 1 і 2 розподіляли на 2 підгрупи в залежності від отриманого лікування:

- підгрупа А – пацієнти, які отримували одночасно протитуберкульозне лікування (ПТП), антиретровірусну терапію (АРТ) та додаткове диференційоване патогенетичне лікування (А1 (ВДТБ/ВІЛ) – 15 осіб та А2 (РТБ/ВІЛ) – 15 осіб);
- підгрупа Б – пацієнти, які отримували одночасно лише ПТП+АРТ (Б1 (ВДТБ/ВІЛ) – 25 осіб та Б2 (РТБ/ВІЛ) – 16 осіб).

Підгрупи А і Б за віком, статтю хворих, клінічними формами ТБ, наявністю бактеріовиділення та деструкцій у легенях статистично значимо не відрізнялися, $p > 0,05$ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Розподіл хворих 1-ї і 2-ї груп на підгрупи за віком, статтю, клінічними формами ТБ, наявністю бактеріовиділення і деструкцій у легенях

Група		ВДТБ/ВІЛ				РТБ/ВІЛ			
Підгрупа		А1		Б1		А2		Б2	
Всього осіб		15		25		15		16	
Середній вік, $M \pm m$		$35,4 \pm 1,9$		$37,1 \pm 1,4$		$36,3 \pm 1,7$		$37,2 \pm 1,5$	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіків		11	73,3	18	72,0	12	80	11	68,8
Жінок		4	26,7	7	28	3	20	5	31,2
Клінічна форма ТБ	ВТ	1	6,7	2	8	0	0	1	6,3
	ДТ	6	42,9	9	39,1	9	60	7	43,8
	ІТ	8	50,4	14	52,9	6	40	8	49,9
Кількість бактеріовиділювачів		12	80	15	60	13	86,7	12	75
Наявність деструкцій у легенях		8	53,3	10	40	9	60	8	50

Оцінку динаміки клініко-рентгенологічних і лабораторних (мікробіологічних, гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників та ефективність лікування ко-інфекції ТБ/ВІЛ проводили через 3 місяці від початку лікування та по завершенню основного курсу лікування (ОКЛ).

Призначення додаткового диференційованого патогенетичного лікування залежало від встановленого варіанту перебігу захворювання:

- при варіанті 1 додаткове патогенетичне лікування не призначалося;
- при варіанті 2 з метою корекції дисбалансу в АОЗ від початку лікування призначався ГЦГД протягом 10 діб щоденно, потім ГЦГД застосовувався через день протягом 10 діб, після цього 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів;
- при варіанті 3 на початку лікування призначався апротинін з метою зниження інтоксикації (ССЗВ) та виразності окислювального стресу, а через 1 місяць від початку лікування призначався ГЦГД протягом 10 діб щоденно, потім ГЦГД застосовувався через день протягом 10 діб, після цього 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

5.1. Динаміка лабораторних (гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників у хворих на ВДТБ/ВІЛ в процесі лікування

Серед хворих групи 1 у підгрупу А1 увійшли 15 пацієнтів (27,7 %), у підгрупу Б1 – 25 (46,3 %). 14 хворих (26,0 %) групи 1 не бралися для оцінки ефективності лікування, оскільки категорично відмовилися отримувати АРТ, що не відповідало критеріям включення (одночасне застосування ПТП+АРТ).

При розподілі за варіантами перебігу (табл. 5.2) встановлено, що в обох підгрупах хворі з варіантами 2 і 3 були майже з однаковою частотою та статистично значимо не відрізнялися.

При аналізі динаміки кількості CD4⁺-клітин через 3 місяці встановлено статистично значиме підвищення їх рівня, як у підгрупі А1 у 3,9 рази з 98 (34-339) до 379 (162-453) кл/мкл, ($p < 0,05$), так і в підгрупі Б1 у 3,2 рази з 88 (38-

244) до 280 (100,5-478) кл/мкл, ($p < 0,005$), що свідчило про початок нормалізації стану імунної системи, особливо у хворих підгрупи А1 (у 1,3 рази кількість $CD4^+$ -лімфоцитів була вищою, ніж у підгрупі Б1, $p > 0,05$).

Таблиця 5.2

Кількість хворих 1-ї групи у підгрупах 2 і 3

Варіант перебігу	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
	абс.	%	абс.	%
Варіант 2	7	46,6	11	44,0
Варіант 3	8	53,3	14	56,0

Порівнюючи показники периферичної крові через 3 місяці (табл. 5.3) між підгрупами, статистично значимої різниці не було встановлено.

Таблиця 5.3

Показники периферичної крові у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Me (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Нв, г/л	114 (94-134)	130 (112-146)	112 (98-131)	120 (108-129)*
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	3,7 (2,9-4,3)	4,0 (3,4-4,6)	3,5 (3,2-4,2)	3,8 (3,5-4,0)*
Лейкоцити, $\cdot 10^9/л$	5,9 (4,7-9,3)	5,7 (4,6-6,6)	6,6 (5,0-10,1)	5,9 (4,8-7,0)*
ШОЕ, мм/год	48 (19-63)	18 (6-46)*	51,5 (36-62,5)	38 (23,5-63,5)
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	10 (5-22)	5 (4-7)*	7 (5-12)	4 (3-8)*
еозинофіли, %	0 (0-1)	1 (0-3)	1 (0-2,35)	3 (0-4)*
лімфоцити, %	31 (14-45)	31 (27-40)	23 (16,5-32,5)	34 (23,5-40)*
моноцити, %	7 (4-10)	5 (4-8)	7 (4-11)	5 (2-10)
Гематокрит, од.	38 (33,4-45,2)	42 (40-46)	38,5 (33-42)	39 (36-42)
Індекс ядерного зрушення, од.	0,22 (0,17-0,34)	0,09 (0,06-0,15)*	0,14 (0,07-0,19)	0,08 (0,06-0,13)*
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, од.	1,32 (0,43-3,74)	0,85 (0,57-1,45)*	1,27 (0,52-2,04)	0,71 (0,25-1,42)*
Лімфоцитарний індекс, од.	0,46 (0,17-0,92)	0,53 (0,41-0,78)	0,35 (0,22-0,57)	0,59 (0,33-0,78)

Примітка. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$).

Проте визначалися статистично значимі зміни в обох підгрупах у порівнянні з показниками на початку лікування. Так, у хворих підгруп А1 і Б1 зникли анемія (зростання рівнів гемоглобіну та еритроцитів) та зменшилися

прояви інтоксикації, що проявлялось у нормалізації показника ЛПІ (його зниження в 1,6 та 1,8 рази, відповідно, $p<0,05$); зниженні ІАЗ у 2,4 ($p<0,01$) та 1,8 ($p<0,05$) разів, відповідно; відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів у 2 і 1,7 разів, відповідно ($p<0,05$). У хворих підгрупи Б1 кількість еозинофілів статистично значимо підвищилась з 1 (0-2,35) % до 3 (0-4) %, ($p<0,05$). При аналізі показника ШОЕ виявлено, що у хворих підгрупи А1 відбулося його зниження у 2,6 разів з 48 (19-63) мм/год до 18 (6-46) мм/год, ($p<0,05$), а у підгрупі Б1 на тлі зниження ШОЕ у 1,3 рази зберігалися її високі значення (51,5 (36-62,5) проти 38 (23,5-63,5) мм/год). У хворих обох підгруп визначалось незначне підвищення ЛП, $p>0,05$. У підгрупі Б1 встановлено підвищення лімфоцитів у 1,4 рази ($p<0,05$).

Динаміку показників функції печінки представлено у табл. 5.4. Встановлено, що у хворих підгрупи А1 статистично значимо у 1,3 рази зменшився рівень тимолової проби, ($p<0,005$), проте, ще був дещо вищим норми. У хворих підгрупи Б1 показник тимолової проби залишався високим.

Таблиця 5.4

Показники функції печінки у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Білірубін, мкмоль/л	11 (9,9-12,6)	10,9 (8,1-13,5)	12,6 (9,5-15,1)	10,8 (9,7-12,2)
Тимолова проба, од.	7,6 (6,8-14,7)	5,9 (3,3-10,1)*	10,1 (5,8-12,5)	9,7 (7,6-12,6)
АлАт, мкмоль/год*мл	0,35 (0,2-0,92)	0,33 (0,21-0,6)	0,55 (0,2-0,82)	0,46 (0,16-1,37)
АсАт, мкмоль/год*мл	0,48 (0,23-0,96)	0,38 (0,15-0,59)	0,30 (0,18-0,58)	0,41 (0,23-0,71)

Примітка. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p<0,05$).

При аналізі динаміки ПГФЗ (табл. 5.5) різниці між підгрупами не встановлено. Статистично значимі зміни у порівнянні з показниками на початку лікування виявлено лише у підгрупі А1. Так, у підгрупі А1 визначалось зниження рівня фібрину у 1,2 рази: з 17 (14-19) мг до 14 (12-16), мг, ($p<0,05$), при тому, що у підгрупі Б1 встановлено незначне його підвищення: з 17 (9-24)

мг до 19 (14-23) мг. У підгрупі А1 встановлено статистично значиме зниження α_1 -АТ у 1,4 рази з 436,98 (358,98-835,5) мг/дл до 297,48 (280,68-335,4), мг/дл ($p<0,05$). У хворих підгрупи А1 відбулося зникнення СРБ у крові, а у підгрупі Б1 його рівень залишався на тому ж рівні: 9,0 (3-12) мг/л, що вказувало на збереження запальної реакції. Рівень СГ знизився у хворих як підгрупи А1 у 1,3 рази, так і підгрупи Б1 – у 2,1 рази, $p>0,05$

Таблиця 5.5

Показники гострої фази запалення у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Сіроглікоїди, од.	6,67 (5,29-9,91)	4,91 (2,38-6,47)	8,21 (5,08-16,2)	3,76 (2,72-10,8)
СРБ, од.	0,5 (0-2,0)	0 (0-1)	2,0 (0-3,0)	1,0 (0,5-3,5)
СРБ, мг/л	3,0 (0-12)	0 (0-6)	9,0 (0-12)	9,0 (3-12)
Ревматоїдний фактор, ум. од.	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)
Ревматоїдний фактор, МО/мл	0 (0-48)	0 (0-0)	0 (0-7,5)	0 (0-0)
фібрин, мг	17 (14-19)	14 (12-16)*	17 (9-24)	19 (14-23)
α_1 -АТ, мг/дл	436,98 (358,98-835,5)	297,48 (280,68-335,4)*	325,44 (272,64-871,68)	247,56 (201-1080)

Примітка. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p<0,05$).

Таким чином, у хворих підгрупи А1 визначалась нормалізація ПГФЗ. У хворих підгрупи Б1 встановлено зростання їх рівнів, що вказувало на збереження запальної реакції у даної категорії хворих.

У показниках протеїнограми (табл. 5.6) встановлено зростання рівня альбуміну, як у підгрупі А1 ($p<0,01$), так і підгрупі Б1 ($p<0,05$) та А/Г співвідношення у 1,3 та 1,2 рази, відповідно ($p<0,05$). Рівень γ -глобулінів статистично значимо знизився у 1,2 рази лише у пацієнтів підгрупи А1 з 36,3 (29,7-40,3) % до 29,6 (22-39) %, ($p<0,05$), проте залишався вищим норми. У підгрупі Б1 вміст γ -глобулінів залишався високим та перевищував норму у 1,8 разів. Виявлені зміни вказували на збереження виразної диспротеїнемії у бік γ -глобулінів у хворих підгрупи Б1, та тенденцію до нормалізації співвідношення

альбумінів-глобулінів у хворих підгрупи А1. Статистично значиме зростання рівня альбумінів у підгрупі А1 порівняно із показниками підгрупи Б1, як чутливого показника ендогенної інтоксикації, вказувало на зниження рівня інтоксикації у хворих підгрупи А1 та незначне зниження у підгрупі Б1.

Таблиця 5.6

Показники протеїнограми у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Загальний білок, г/л	72,6 (68,5-80,8)	74,7 (70,9-79)	76,8 (69-79,7)	79,7 (76,9-82,4)*
Альбумін, %	35,5 (30,1-40,4)	40,6 (34,9-51,2)*#	31,3 (24,9-38)	35,1 (26,1-37,2)*
А/Г, од.	0,52 (0,4-0,65)	0,69 (0,54-1,05)*	0,50 (0,38-0,7)	0,59 (0,48-0,72)*
α1-глобуліни, %	3,7 (3,1-4,9)	4,4 (3,4-5,7)	3,1 (2,2-5,2)	5,7 (3,1-6,5)
α2-глобуліни, %	8,3 (6,8-11,9)	8,6 (7,8-9,7)	8,6 (6,1-11)	8,4 (6,4-12,1)
β-глобуліни, %	15,1 (12,5-18)	14,8 (9,5-16,8)	17,2 (14,2-19)	14,5 (7,7-18,1)
γ-глобуліни, %	36,3 (29,7-40,3)	29,6 (22-39)*	36,5 (34,7-42,2)	36,4 (28,8-46,5)

Примітки:

1. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між підгрупами ($p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих підгрупи Б1 рівні МСМ через 3 місяці лікування перевищували контрольні показники та показники до початку лікування: МСМ₂₅₄ у 1,5 разів у порівнянні з контролем ($p < 0,0001$) і у 1,2 рази перевищували показники до початку лікування; МСМ₂₇₂ у 1,9 разів ($p < 0,0005$) і у 1,2 рази ($p < 0,05$), відповідно; МСМ₂₈₀ у 2 рази ($p < 0,0001$) і у 1,2 рази, відповідно; МСМ_{ін254} на 13,0 % ($p < 0,05$) і на 7,7 %, відповідно; МСМ_{ін272} на 6,0 % ($p < 0,05$) і на 7,6 %, відповідно; МСМ_{ін280} на 8,2 % ($p < 0,05$) і на 6,2 %, відповідно (табл. 5.7).

У підгрупі А1 статистично значимо знизилися в процесі лікування рівні МСМ_{сп}: МСМ₂₇₂ у 1,2 рази ($p < 0,05$) та МСМ₂₈₀ у 1,2 рази ($p < 0,05$), і хоча вони ще перевищували контрольні значення ($p < 0,05$), але були статистично значимо нижчими ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками підгрупи Б1 через 3 місяці лікування. Усі показники МСМ_{ін} у підгрупі А1 в процесі

лікування статистично значимо не змінилися та знаходилися у межах норми. Рівні АФГсп та КФГсп статистично значимо знизилися в процесі лікування у пацієнтів підгрупи Б1 на 6,0 % ($p < 0,05$), але перевищували норму. У підгрупі А1 в процесі лікування статистично значимо підвищилися рівні АФГін у порівнянні з контролем на 14,0 % ($p < 0,05$), а показники АФГсп і КФГсп статистично значимо не відрізнялися від показників у здорових осіб, $p > 0,05$.

Таблиця 5.7

Продукти дефрагментації білкових молекул (МСМ) та маркери ПОБ у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
		на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
МСМ254, од.	0,22 (0,21-0,24)	0,26 (0,25-0,29)	0,25 (0,23-0,26)*•	0,29 (0,24-0,32)	0,35 (0,29-0,39)•
МСМ272, од.	0,13 (0,12-0,15)	0,22 (0,20-0,27)	0,18 (0,14-0,20)*•#	0,20 (0,18-0,28)	0,25 (0,21-0,30)#•
МСМ280, од.	0,13 (0,11-0,15)	0,23 (0,20-0,29)	0,19 (0,15-0,21)*•#	0,21 (0,18-0,29)	0,27 (0,21-0,29)•
МСМін254, од.	3,70 (2,65-4,15)	4,0 (3,66-7,90)	3,94 (3,66-5,25)	3,93 (3,76-4,15)	4,26 (3,85-4,85)•
МСМін272, од.	2,33 (2,19-2,48)	2,38 (2,09-2,78)	2,41 (1,97-2,48)	2,29 (2,0-2,44)	2,48 (2,23-2,96)•
МСМін280, од.	1,78 (1,66-1,92)	1,89 (1,6-2,1)	1,92 (1,53-1,96)	1,82 (1,72-1,97)	1,94 (1,75-2,29)•
АФГсп, опт щільн/г білка	3,75 (3,45-4,08)	4,37 (4,22-4,95)	4,31 (3,53-4,93)	4,63 (3,94-5,33)	4,38 (3,98-4,82)#•
КФГсп, опт щільн/г білка	2,40 (1,88-2,65)	2,80 (2,67-3,32)	2,57 (2,10-2,93)	2,97 (2,56-3,44)	2,77 (2,55-3,34)#•
АФГін, опт щільн/г білка	7,19 (6,71-7,91)	8,15 (7,06-9,28)	8,38 (7,90-9,69)•	9,29 (7,55-10,4)	8,73 (7,95-9,65)•
КФГін, опт щільн/г білка	2,90 (2,37-3,34)	3,76 (3,23-4,27)	3,18 (2,74-4,08)	3,78 (2,65-4,51)	3,64 (2,78-4,15)•

Примітки:

1. # – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$);
2. • – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
3. * – відмінність між підгрупами ($p < 0,05$).

Таким чином, у підгрупі Б1 визначалось зростання окислювального стресу, ендогенної інтоксикації (зростання маркерів спонтанного ПОБ) та зрив компенсаторно-адаптаційних механізмів (зростання маркерів метал-індукованого ПОБ). А у підгрупі А1 відбувалося зниження виразності окислювального статусу з тенденцією до його нормалізації, зникненню ендогенної інтоксикації (зниження рівнів МСМсп), відновлення

компенсаторно-адаптційних можливостей організму (нормалізація показників МСМін).

При аналізі стану ПОЛ у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму проведеної терапії (табл. 5.8) встановлено, що статистично значимі зміни відбулися у хворих підгрупи А1: зниження у 1,4 рази рівня ТК, ($p < 0,01$) на тлі незначного зниження рівня МДА (у 1,2 рази), ДК (на 7,0 %) та ШО (у 1,2 рази). При цьому, у хворих підгрупи Б1 визначалося зростання усіх показників ПОЛ: МДА (у 1,3 рази), ДК (у 1,3 рази), ТК (на 13,3 %) та ШО (у 1,7 разів), $p > 0,05$.

Таблиця 5.8

Показники ПОЛ у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
		на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
МДА, нмоль/л	4,89 (3,76-5,64)	5,08 (3,76-5,83)	4,14 (3,38-5,83)	4,32 (3,20-6,96)	5,83 (4,89-6,39)
ДК, од.	1,12 (0,95-1,21)	1,12 (0,96-1,29)	1,04 (0,91-1,19)	0,96 (0,83-1,68)	1,27 (1,0-1,43)
ТК, од.	0,89 (0,84-0,98)	1,13 (0,89-1,22)	0,79 (0,70-0,97)#	0,90 (0,82-1,12)	1,02 (0,91-1,14)
ШО, од.	0,38 (0,23-0,44)	0,32 (0,19-0,44)	0,25 (0,20-0,32)	0,19 (0,11-0,37)	0,33 (0,17-0,42)

Примітка. # – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих підгрупи А1 на тлі проведеного лікування визначалась тенденція до нормалізації показників ПОЛ, що вказувало на зниження виразності окислювального стресу. У хворих підгрупи Б1, навпаки – визначалась активізація ПОЛ, що поглиблювало окислювальний стрес.

Оцінюючи стан АОЗ (табл. 5.9) встановлено, що у підгрупі А1 визначалась статистично значима динаміка майже у всіх показниках, як у порівнянні з контролем, так і з підгрупою Б1. Так, визначалося зростання рівнів активності каталази, яка в динаміці підвищилась у 1,7 разів ($p < 0,05$) та рівня ГР, який в динаміці підвищився у 2,1 рази, $p > 0,05$. Визначалось статистично значиме зростання рівнів глутатіону відновленого, який в процесі лікування підвищився у 1,3 рази ($p < 0,05$) та перевищував контроль у 1,2 рази. Рівні ГП підвищилися у 1,2 рази в процесі лікування ($p < 0,05$). Рівні ГТ зросли у 1,2 рази

в процесі лікування та перевищували контроль на 6,0 % ($p<0,05$). При цьому визначалось зростання активності СОД у 1,2 рази в процесі лікування, що статистично значимо перевищувало контрольні значення у 3,2 рази ($p<0,01$).

Таблиця 5.9

Показники антиоксидантної системи у хворих 1-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
		на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Активність каталази, мкат/г/хв	3,89 (3,07-5,02)	2,24 (1,37-2,55)	3,88 (2,17-4,98)*#	2,15 (1,75-3,83)	1,64 (1,49-2,34)•
Активність СОД, од./мг білка	1,75 (0,81-5,11)	4,71 (1,69-5,72)	5,67 (4,34-7,40)•	3,96 (1,33-8,23)	3,48 (2,46-5,71)
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,74 (0,79-2,16)	0,57 (0,33-0,82)	2,03 (1,41-2,54)*#	0,94 (0,56-1,49)	1,39 (0,47-2,10)
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	1,68 (1,34-3,01)	0,79 (0,42-1,52)	1,68 (0,58-3,95)	1,45 (0,85-2,39)	0,72 (0,55-1,76)•
ГП, МО/г Нв	17,51 (12,82-25,49)	7,93 (4,89-13,68)	14,04 (10,0-22,15)#	10,23 (6,62-16,92)	7,11 (4,15-13,44)•
ГТ, ммоль/хв/г Нв	169,8 (125,6-224,8)	141,1 (97,9-225,0)	180,9 (133,0-312,5)•	184,5 (140,9-234,4)	187,9 (167,9-295,9)#

Примітки:

1. # – відмінність у межах однієї підгрупи ($p<0,05$);
2. * – відмінність між підгрупами ($p<0,05$);
3. • – відмінність по відношенню до контролю ($p<0,05$).

У пацієнтів підгрупи Б1 в динаміці статистично значимо підвищилися рівні ГТ до 187,9 (167,9-295,9), ммоль/хв/г Нв ($p<0,05$); знизилися рівні каталази у 2,3 рази у порівнянні з контролем ($p<0,0001$) і у 1,3 рази – в процесі лікування до 1,64 (1,49-2,34), мкат/г/хв.; ГП у 2,4 рази у порівнянні з контролем ($p<0,001$) і у 1,4 рази – в процесі лікування до 7,11 (4,15-13,44), МО/г Нв, та ГР у 2,3 рази у порівнянні з контролем ($p<0,05$) і у 2 рази – в процесі лікування до 0,72 (0,55-1,76), мкмоль НАДФН/г Нв; активність СОД залишалась високою, як на початку лікування, так і в динаміці (у 1,9 рази перевищувала контрольні значення, $p>0,05$); глутатіон відновлений в процесі лікування підвищився у 1,4 рази до 1,39 (0,47-2,10), мкмоль/г Нв проте був залишався нижчим контрольних значень у 1,2 рази.

Таким чином, у хворих підгрупи А1 відбувалося відновлення АОЗ (зростали активність каталази і СОД, нормалізувалися рівні ГР, зростали рівні глутатіону відновленого і ГП), а у хворих підгрупи Б1 – визначалась недостатність антиоксидантного захисту (зростання активності СОД на тлі різкого зниження активності каталази та ГП і ГР).

Таким чином, на основі проведення оцінки динаміки лабораторних (гематологічних, імунологічних і біохімічних) показників у хворих на ВДТБ/ВІЛ в процесі лікування встановлено:

1. У хворих підгрупи А1 визначалось підвищення рівня $CD4^{+}$ -лімфоцитів у 3,9 разів з 98 (34-339) кл/мкл до 379 (162-453) кл/мкл, у підгрупі Б1 – підвищення їх рівня у 3,2 рази з 88 (38-244) кл/мкл до 280 (100,5-478) кл/мкл.

2. У підгрупі А1 в динаміці встановлено зникнення анемії та інтоксикації (зменшення ЛП у 1,6 разів); зниження ІЯЗ у 2,4 та відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів у 2 рази; зниження ШОЕ у 2,6 разів. У підгрупі Б1 зникла анемія; нормалізувалися індекси крові ІЯЗ і ЛП; підвищилась кількість еозинофілів у 3 рази.

3. У хворих підгрупи А1 визначалось зниження у 1,3 рази рівня тимолової проби, а у підгрупі Б1 цей показник статистично значимо не змінився в динаміці і перевищував норму. У підгрупі А1 встановлено зниження рівня фібрину у 1,2 рази; зниження α_1 -АТ у 1,4 рази. У підгрупі Б1 статистично значимих змін в ПГФЗ в динаміці не визначено, що вказувало на збереження запальної реакції.

4. У підгрупі А1 встановлено зростання рівнів альбуміну, та А/Г співвідношення у 1,3 рази; зниження рівнів γ -глобулінів у 1,2 рази в динаміці. У підгрупі Б1 зареєстровано зростання рівнів альбуміну та А/Г співвідношення у 1,2 рази; статистично значимих змін у рівнях γ -глобулінів в динаміці не встановлено. Це вказувало на збереження диспротеїнемії у хворих підгрупи Б1 у бік γ -глобулінів та тенденцію до нормалізації співвідношення протеїнів у хворих підгрупи А1.

5. У хворих підгрупи А1 визначалось зниження виразності окислювального стресу і ендогенної інтоксикації з тенденцією до їх нормалізації: МСМ, маркери ПОБ зменшилися в динаміці і були нижчими, ніж у пацієнтів підгрупи Б1 (для МСМ); маркери ПОЛ знизилися в динаміці (на 30,1 % для ТК); відновилися компенсаторно-адаптаційні можливості організму (нормалізація показників МСМін).

6. У хворих підгрупи Б1 спостерігалось зростання в крові рівнів показників ендогенної інтоксикації (порівняно як із контролем: у 1,5 разів для МСМ254, у 1,9 – для МСМ272, у 2 рази для МСМ280, так і в динаміці: у 1,2 рази для МСМ272) та відбувався зрив компенсаторно-адаптаційних механізмів (показники МСМін перевищували контрольні значення на 13 % для МСМ254, на 6 % для МСМ272 і на 8,2 % для МСМ280). Визначалось зменшення маркерів ПОБ в динаміці (для АФГсп і КФГсп на 6 %), але вони перевищували контрольні значення (у 1,2 рази для АФГсп і КФГсп) і показники підгрупи А1 (для КФГсп). Маркери ПОЛ у хворих підгрупи Б1 були вищими, ніж у контролі і в підгрупі А1 та зростали в динаміці. Можливо це було зумовленим призначенням подвійної етіотропної терапії (ПТП+АРТ), яка за рахунок додаткової гибелі мікроорганізмів та вірусів обумовлювала підвищення в крові рівня ендотоксинів та сприяла активації імунної системи організму, що зумовило посилення продукції АФК і разом з тим – посилення окислювального стресу за умов недостатності АОЗ.

7. У пацієнтів підгрупи А1 зростали активність каталази (у динаміці зросла в 1,7 разів), рівні ГП (у динаміці збільшилися у 1,8 разів), глутатіону відновленого (у динаміці збільшилися у 3,6 разів) на тлі високих показників активності СОД (у 3,2 рази перевищувала контроль) і рівню ГТ (на 6,6 % перевищував контроль), що свідчило про відновлення балансу АОЗ організму хворих.

8. У пацієнтів підгрупи Б1 в динаміці визначалися низькі показники активності каталази (у 2,4 рази порівняно із контролем і підгрупою А1), рівнів

ГР (у 2,3 рази порівняно із контролем) і ГП (у 2,5 разів порівняно із контролем) на тлі зростання рівнів ГТ в динаміці (на 1,8 %), що вказувало на поглиблення дисбалансу в АОЗ.

Таким чином, у хворих підгрупи А1 нормалізувалися більшість біохімічних систем за рахунок відновлення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти». У хворих підгрупи Б1 визначалося зростання інтенсивності вільно-радикальних процесів, що підтверджувалося зростанням показників ПОБ і ПОЛ, підвищувалися маркери ендогенної інтоксикації (зростали або залишалися без змін МСМсп), відбувався зрив адаптаційно-компенсаторних механізмів організму (показники МСМін перевищували значення здорових осіб) та не відбувалася нормалізація АОЗ. Це свідчило про виникнення дисбалансу в біохімічних системах організму при ко-інфекції ВДТБ/ВІЛ, особливо у хворих із ризиком прогресування захворювання, та його поглибленні при виникненні ССЗВ. При призначенні етіотропного лікування туберкульозу із включенням АРТ створювалися умови для поглиблення дисбалансу в біохімічних системах, зокрема в оксидантно-антиоксидантному співвідношенні, це призводило до посилення окислювального стресу. Результати дослідження підтверджують необхідність призначення додаткового диференційованого патогенетичного лікування хворим на ТБ/ВІЛ.

5.2. Ефективність лікування хворих на ВДТБ/ВІЛ за клініко-рентгенологічними та лабораторними показниками

Ефективність лікування оцінювали через 1, 2, 3 місяці та по завершенню ОКЛ за: термінами зникнення симптомів інтоксикації та «бронхо-легеневого» синдрому, припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях, динамікою кількості $CD4^{+}$ -лімфоцитів, летальністю хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Ефективність лікування хворих на ВДТБ/ВІЛ

Показники ефективності лікування		Підгрупа А1, n=15		р	Підгрупа Б1, n=25	
		абс.	%		абс.	%
Зникнення симптомів інтоксикації		11	100	<0,05	14	66,7
Середні терміни зникнення, місяців		1,0 ± 0,25		<0,005	2,7 ± 0,35	
Зникнення «бронхо-легеневого» синдрому		11	100	<0,005	15	71,4
Середні терміни зникнення, місяців		1,1 ± 0,22		<0,005	2,6 ± 0,33	
Частота припинення бактеріовиділення		11	91,7	>0,05	11	73,3
Припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці лікування		10	83,3	<0,05	5	33,3
Середні терміни припинення бактеріовиділення, місяців		2,2 ± 0,24		>0,05	3,0 ± 0,43	
Деструктивні зміни у легенях	Зникнення за ОКЛ	8	100	<0,05	4	40
	Зникнення за 3 місяці	5	62,5	<0,05	4	40
	Регресія	0	0	>0,05	2	20
	Збільшення	0	0	>0,05	4	40
Середні терміни загоєння деструкцій у легенях, місяців		3,3 ± 0,56		<0,05	4,8 ± 0,74	
Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів > 200 кл/мкл	По завершенню інтенсивної фази	8	53,3	>0,05	8	32
	По завершенню основного курсу лікування	11	73,3	>0,05	12	48
Летальність у термін основного курсу лікування		0	0	>0,05	3	12

На початку лікування симптоми інтоксикації встановлено у 11 хворих (73,3 %) підгрупи А1 та у 21 (84,0 %) – підгрупи Б1. У хворих підгрупи А1 інтоксикація повністю зникла у перші 3 місяці від початку лікування (рис. 5.1).

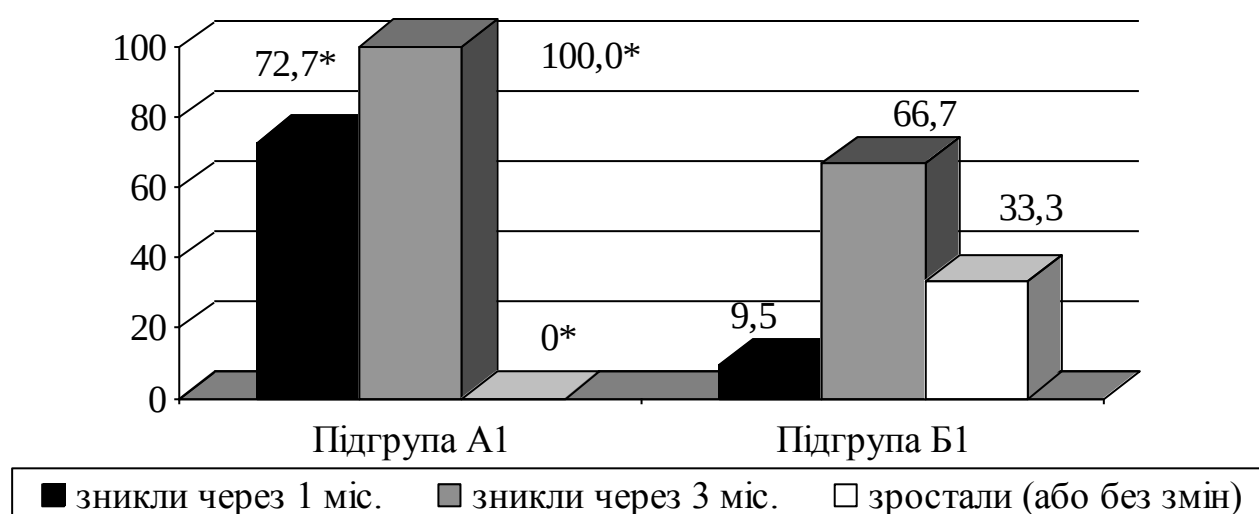


Рис. 5.1. Динаміка зникнення симптомів інтоксикації у хворих 1-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А1 і Б1 ($p \leq 0,05$).

Так, через 1 місяць зникнення інтоксикації визначалось у 2/3 хворих підгрупи А1, що частіше у 7,6 разів, ніж у підгрупі Б1: 8 хворих (72,7 %) проти 2 пацієнтів (9,5 %), відповідно ($p<0,001$). Через 3 місяці симптоми інтоксикації зникли у 11 пацієнтів підгрупи А1 (100,0 %), що у 1,4 рази частіше, ніж у підгрупі Б1: у 14 хворих (66,7 %), ($p<0,05$). У 7 хворих (33,3 %) підгрупи Б1 по завершенню ОКЛ зберігалися симптоми інтоксикації ($p<0,05$). Середні терміни зникнення симптомів інтоксикації у підгрупі А1 були статистично значимо скороченими на 1,7 місяців ($p<0,005$) ніж у пацієнтів підгрупи Б1.

Наявність симптомів «бронхо-легеневого» синдрому на початку лікування діагностовано у 11 хворих (73,3 %) підгрупи А1 та у 21 (84,0 %) – підгрупи Б1. При аналізі динаміки їх зникнення в процесі лікування встановлено, що у хворих підгрупи А1 вони повністю зникли у перші 3 місяці лікування (рис. 5.2).

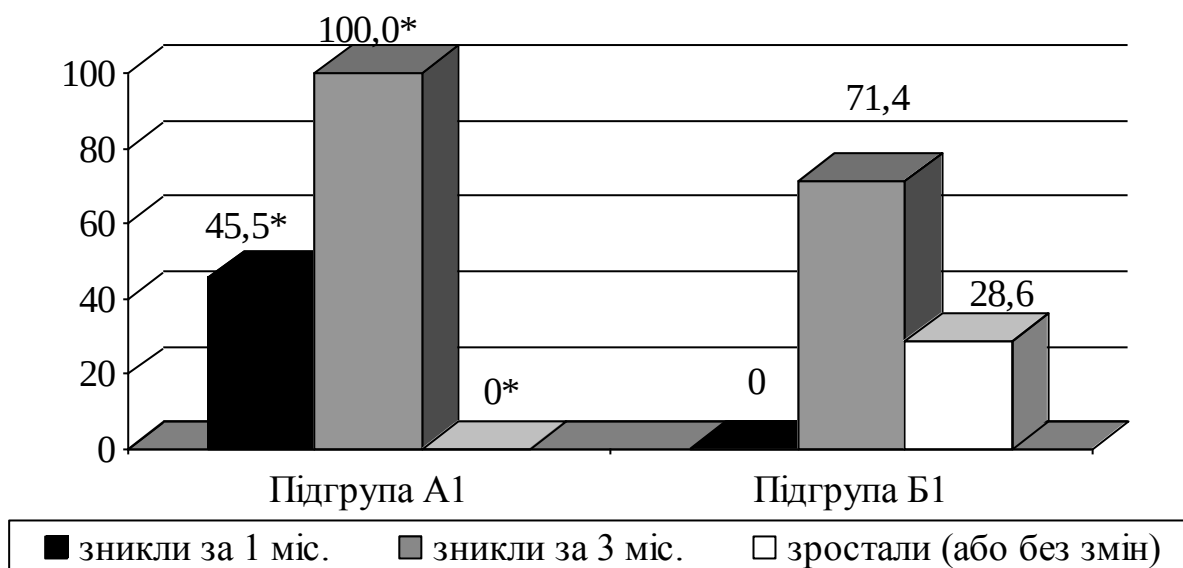


Рис. 5.2. Динаміка зникнення симптомів "бронхо-легеневого" синдрому у хворих 1-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А1 і Б1 ($p<0,05$).

Через 1 місяць від початку лікування симптоми «бронхо-легеневого» синдрому зникли майже у 1/2 хворих у підгрупі А1: у 5 пацієнтів (45,5 %) підгрупи А1 проти 0 – у підгрупі Б1 ($p<0,005$). Через 3 місяці вони зникли у 11

хворих підгрупи А1 (100,0 %), що у 1,4 рази частіше, ніж у підгрупі Б1: у 14 пацієнтів (71,4 %), ($p<0,05$). У 6 хворих (28,6 %) підгрупи Б1 по завершенню ОКЛ симптоми «бронхо-легеневого» синдрому зберігалися ($p<0,05$). Середні терміни зникнення легеневих симптомів у підгрупі А1 були статистично значимо скороченими на 1,5 місяців ($p<0,005$).

Таким чином, у підгрупі А1 на тлі проведеного лікування досягнуто повного зникнення (100,0 %) симптомів «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації у перші 3 місяці від початку лікування зі статистично значимим скороченням середніх термінів їх зникнення на 1,5 та 1,7 місяців, відповідно. У підгрупі Б1 по завершенню ОКЛ зберігалися симптоми «бронхо-легеневого» синдрому у 28,6 % хворих, інтоксикація – у 33,3 %.

Наявність бактеріовиділення на початку лікування встановлено у 12 хворих (80,0 %) підгрупи А1 і у 15 пацієнтів (60,0 %) підгрупи Б1. У підгрупі А1 (рис. 5.3) бактеріовиділення припинилося у 11 хворих (91,7 %) у перші 3 місяці лікування, що у 1,2 рази частіше, ніж у підгрупі Б1 (у 11 (73,3 %) хворих).

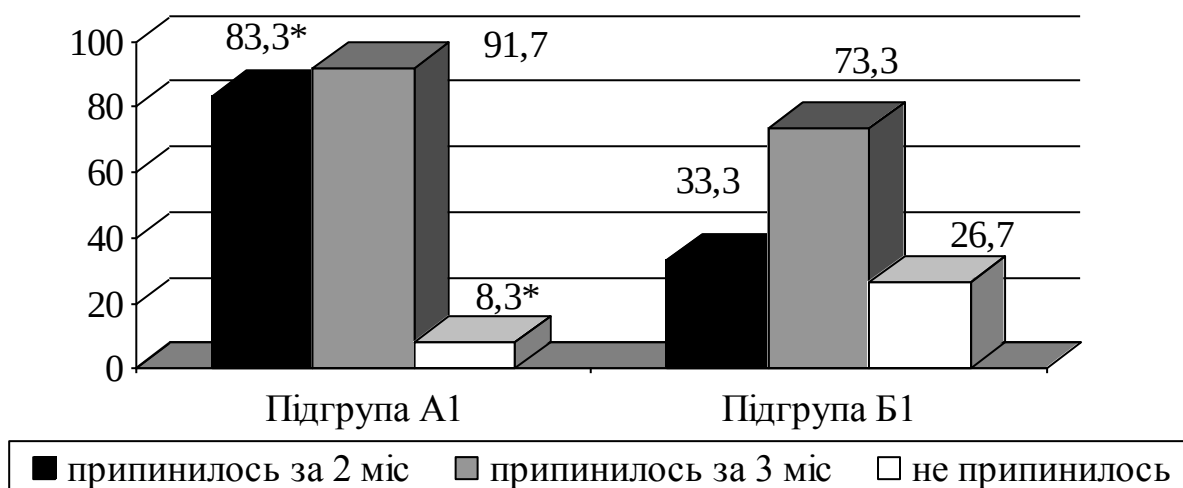


Рис. 5.3. Динаміка термінів припинення бактеріовиділення у хворих 1-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А1 і Б1 ($p\leq 0,05$).

При цьому, у підгрупі А1 припинення бактеріовиділення було досягнуто статистично значимо частіше у 2,5 разів, ніж у підгрупі Б1 у перші 2 місяці лікування: у 10 пацієнтів (83,3 %) підгрупи А1 проти 5 хворих (33,3 %) підгрупи Б1 ($p < 0,05$). По завершенню ОКЛ бактеріовиділювачів у підгрупі Б1 було у 3,2 рази більше, ніж у підгрупі А1: 4 хворих (26,7 %) проти 1 пацієнта (8,3 %), відповідно ($p < 0,005$). Середні терміни припинення бактеріовиділення статистично значимо не відрізнялися між підгрупами, проте на 0,8 місяці були коротшими у підгрупі А1.

Таким чином, у підгрупі А1 на тлі проведеного лікування припинення бактеріовиділення було досягнуто у 91,7 % хворих у перші 3 місяці від початку лікування зі скороченням середніх термінів припинення на 0,8 місяці (у 83,3 % хворих – у перші 2 місяці). У підгрупі Б1 по завершенню ОКЛ бактеріовиділення продовжувалося у 26,7 % випадків. Отже, у підгрупі А1 вдалося підвищити ефективність лікування на 18,4 % у терміни, коротші на 0,8 місяця.

Кількість хворих з деструкціями у легенях на початку лікування статистично значимо не відрізнялася між підгрупами: у 8 хворих (53,3 %) у підгрупі А1 та у 10 (40,0 %) у підгрупа Б1. Встановлено, що у підгрупі А1 у перші 3 місяці від початку лікування вдалося досягти їх загоєння у 5 хворих (62,5 %), що частіше у 1,5 разів, ніж у підгрупі Б1 (у 4 хворих (40,0 %), $p < 0,05$), а по завершенню ОКЛ – у 8 хворих (100,0 %), що статистично значимо частіше у 2,5 разів, ніж у підгрупі Б1 (у 4 (40,0 %) хворих, $p < 0,05$), (рис. 5.4). При цьому, із 6 хворих (60,0 %) підгрупи Б1, у яких по завершенню ОКЛ зберігалися деструкції, ($p \geq 0,05$), у 2 (20,0 %) визначалася їх регресія, а у 4 пацієнтів (40,0 %) було прогресування туберкульозу. Середні терміни загоєння деструкцій були статистично значимо коротшими на 1,5 місяців у підгрупі А1 ($p < 0,05$).

Таким чином, у підгрупі А1 у перші 3 місяці від початку лікування вдалося досягти загоєння деструкцій у легенях у 62,5 %, що у 1,5 разів частіше,

ніж у підгрупі Б1, а по завершенню ОКЛ – у 100,0 %, що частіше у 2,5 разів, зі скороченням середніх термінів їх загоєння на 1,5 місяці, $p \leq 0,05$. У підгрупі Б1 по завершенню ОКЛ у 60,0 % випадків деструкції зберігалися, $p \leq 0,05$.

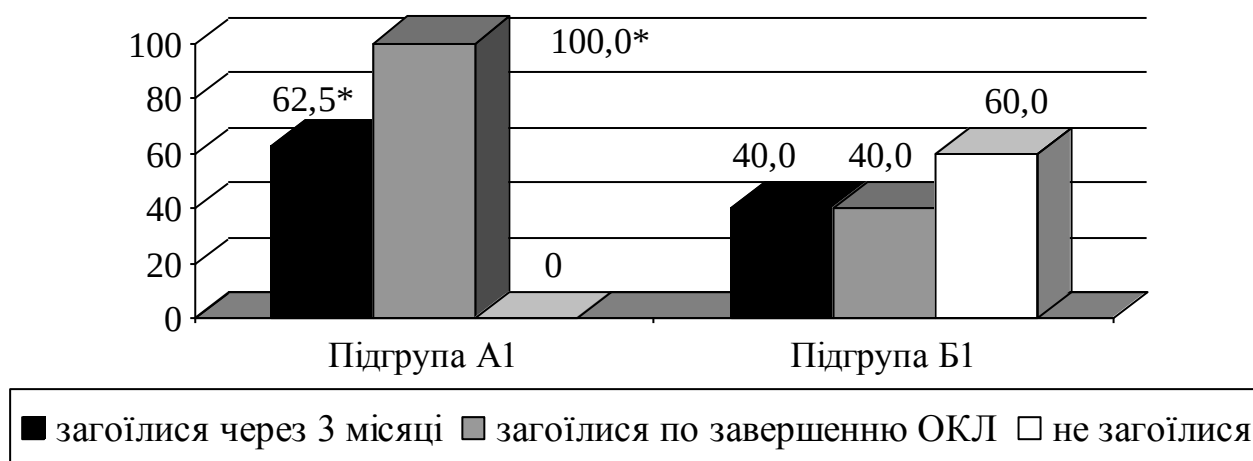


Рис. 5.4. Динаміка загоєння деструкцій у легенях у хворих 1-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А1 і Б1 ($p \leq 0,05$).

Проаналізовано динаміку кількості $CD4^+$ -лімфоцитів в процесі лікування в залежності від об'єму терапії (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Кількість хворих із різним рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові в динаміці у хворих 1-ї групи

Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів, кл/мкл	Через 3 місяці				По завершенню ОКЛ			
	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25		Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 200	7	46,7	17	68,0*#	4	26,7*	13	52,0
> 200, із них:	8	53,3	8	32,0	11	73,3•	12	48,0
200-349	2	13,3	3	12,0	3	19,9	5	20,0
350-499	4	26,7	2	8,0	4	26,7	3	12,0
> 500	2	13,3	3	12,0	4	26,7	4	16,0

Примітки:

1. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$);
2. # – відмінність між підгрупами А1 і Б1 ($p < 0,05$);
3. • – відмінність у межах однієї підгрупи в динаміці ($p < 0,05$).

Встановлено, що у підгрупі А1 через 3 місяці лікування кількість хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 та > 200 кл/мкл статистично значимо не відрізнялась (46,7 % проти 53,3 %, відповідно), але кількість хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл була статистично значимо вищою у 1,4 рази у підгрупі Б1, ніж у підгрупі А1 (68,0 % проти 46,7 %, $p < 0,05$). У підгрупі А1 з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл статистично значимо у 3 рази переважала частка пацієнтів із кількістю клітин > 350 кл/мкл (40,0 % проти 13,3 %, $p < 0,001$). По завершенню ОКЛ кількість хворих підгрупи А1 з рівнем $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл статистично значимо знизилась у 1,7 разів (26,7 % проти 46,7 %, $p < 0,05$), і як наслідок, у 1,3 рази підвищилась кількість пацієнтів із рівнем клітин > 200 кл/мкл (73,3 % проти 53,3 %, $p \leq 0,05$). При цьому, серед хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл по завершенню ОКЛ у 1,3 рази зросла кількість пацієнтів з рівнем клітин > 350 кл/мкл (53,4 % проти 40,0 %, $p > 0,05$).

У підгрупі Б1 по завершенню ОКЛ кількість хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 та > 200 кл/мкл статистично значимо не відрізнялись (52,0 % проти 48,0 %, відповідно). У 1,3 рази знизилась кількість хворих з рівнем клітин < 200 кл/мкл з 68,0 % до 52,0 %, і як наслідок підвищилась у 1,5 рази – з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл (з 32,0 % до 48,0 %), $p > 0,05$.

Таким чином, по завершенню лікування у підгрупі А1 статистично значимо у 1,5 рази переважали хворі з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл (у 11 хворих (73,3 %, $p < 0,05$), а із рівнем > 350 кл/мкл було 8 пацієнтів (53,4 %), вказуючи на тенденцію до нормалізації стану імунної системи у 2/3 хворих, що є сприятливим прогностичним фактором для видужання. А у підгрупі Б1 по завершенню ОКЛ статистично значимих змін у рівнях $CD4^+$ -лімфоцитів не відбувалося, і майже 1/2 хворих (52,0 %) залишалась з низьким рівнем $CD4^+$ -клітин (< 200 кл/мкл), що вказувало на наявність тяжкої імуносупресії та несприятливий прогноз на видужання.

Аналіз летальності серед хворих 1-ї групи дозволив встановити, що за ОКЛ померло 3 хворих (12,0 %) підгрупи Б1. У підгрупі А1 летальних випадків не було зафіксовано.

Таким чином, призначення додаткового диференційованого патогенетичного лікування хворим на ВДТБ/ВІЛ за рахунок відновлення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» та, як наслідок, нормалізації більшості біохімічних показників сприяло зникненню «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації у 100 % пацієнтів на 1,5 та 1,7 місяця раніше. Припинення бактеріовиділення відбулося у 91,7 % пацієнтів в підгрупі А1, із них у 83,3 % у перші 2 місяці лікування, що на 0,8 місяця раніше. Загоєння деструкцій у 62,5 % хворих відбулося у перші 3 місяці, а по завершенню ОКЛ – у 100 %, зі скороченням середніх термінів на $(1,5 \pm 0,2)$ місяця, $p < 0,05$. Відновлення імунної системи визначалося у 73,3 % хворих.

Тобто, призначення комплексної терапії із урахуванням варіанту перебігу туберкульозу при ко-інфекції дозволило у більш ранні терміни позбутися клінічних симптомів захворювання, прискорити терміни припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях, що дозволило підвищити ефективність лікування на 18,4 %.

5.3. Динаміка лабораторних (гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників у хворих на РТБ/ВІЛ в процесі лікування

Серед хворих 2-ї групи у підгрупу А2 увійшли 15 пацієнтів (48,4 %), у підгрупу Б2 – 16 (51,6 %). При розподілі за варіантами перебігу (табл. 5.12) встановлено, що в обох підгрупах хворі з варіантами 2 і 3 були майже з однаковою частотою та статистично значимо не відрізнялися.

При аналізі динаміки кількості $CD4^+$ -лімфоцитів встановлено, що у підгрупі А2 їх рівень статистично значимо підвищився у 1,8 разів з 190 (77-404) кл/мкл до 342 (169-468) кл/мкл, $p < 0,05$, а у підгрупі Б2 навпаки – знизився у 1,6

разів із 175,5 (77-278) кл/мкл до 108 (68-160) кл/мкл, що свідчило про початок нормалізації стану імунної системи у хворих підгрупи А2 та зростання тяжкості імуносупресії у підгрупі Б2.

Таблиця 5.12

Кількість хворих 2-ї групи у підгрупах 2 і 3

Варіант перебігу	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
	абс.	%	абс.	%
Варіант 2	9	60,0	9	56,3
Варіант 3	6	40,0	7	43,7

У показниках периферичної крові через 3 місяці (табл. 5.13) між підгрупами статистично значимої різниці не встановлено. Проте визначено, що в обох підгрупах статистично значимо знизилось ШОЕ: у 1,8 разів у підгрупі А2 ($p<0,025$) та у 2,2 рази у підгрупі Б2 ($p<0,005$). Зниження показника ЛПІ в обох підгрупах нижче «1», вказувало на зникнення у них проявів інтоксикації.

Таблиця 5.13

Показники периферичної крові у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Нв, г/л	130 (116,5-143)	126 (115,5-138,5)	114 (102-136)	128 (110-145)
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	4,1 (3,6-4,5)	3,9 (3,7-4,4)	3,4 (3,3-4,1)	3,9 (3,6-4,5)
Лейкоцити, $\cdot 10^9/л$	5,9 (5,6-7,4)	6,0 (5,1-6,7)	5,5 (5,1-7,8)	5,7 (5,0-6,4)
ШОЕ, мм/год	43,5 (14-51,5)	23,5 (15-50,5)*	40 (11-65)	18 (5-65)*
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	7,0 (6-10)	6,0 (4,5-6,5)	6,0 (3-9)	4,0 (3-14)
еозинофіли, %	1,5 (0,5-2,5)	2,0 (0,5-4,5)	1,0 (0-2)	1,0 (0-5)
лімфоцити, %	33 (27-40)	33,5 (26,5-48)	33 (24-43)	26 (8-39)
моноцити, %	7,0 (4,5-10,0)	4,0 (4,0-10,5)	5,0 (4,0-8,0)	10,0 (6,0-14,0)
Гематокрит, од.	44,9 (39,5-47,5)	43 (41,4-45,3)	37,0 (34,0-47,0)	46,0 (24,0-46,0)
Індекс ядерного зрушення, од.	0,13 (0,1-0,22)	0,12 (0,08-0,14)	0,1 (0,05-0,18)	0,09 (0,06-0,22)
Лейкоцитарний індекс інтоксикації, од.	0,66 (0,5-1,29)	0,67 (0,27-1,0)	1,08 (0,39-2,15)	0,54 (0,16-0,86)
Лімфоцитарний індекс, од.	0,57 (0,42-0,78)	0,57 (0,39-1,22)	0,58 (0,32-0,83)	0,46 (0,1-0,76)

Примітка. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p<0,05$).

При аналізі динаміки показників функції печінки (табл. 5.14) статистично значимих змін не встановлено. Рівень тимолової проби в обох підгрупах залишався вищим норми ($p < 0,05$) у 2 рази у підгрупі А2 та у 1,4 рази – у підгрупі Б2.

Таблиця 5.14

Показники функції печінки у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Білірубін, мкмоль/л	13,2 (9,3-14,8)	9,3 (9,0-11,0)	10,9 (9,3-13,9)	13,3 (12,6-15,3)
Тимолова проба, од.	11,2 (8,8-11,5)	10,8 (8,2-15,6)	7,6 (5,5-13,3)	7,0 (4,4-12,4)
АлАт, мкмоль/год*мл	0,56 (0,21-0,98)	0,28 (0,22-0,81)	0,62 (0,16-1,0)	0,58 (0,14-1,3)
АсАт, мкмоль/год*мл	0,51(0,29-0,88)	0,18 (0,15-0,21)	0,47 (0,15-0,9)	0,48 (0,36-0,93)

При аналізі динаміки ПГФЗ (табл. 5.15) статистично значимої різниці між підгрупами не встановлено.

Таблиця 5.15

Показники гострої фази запалення у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Сіроглікоїди, од.	6,7 (5,1-7,5)	3,6 (2,5-4,5)	6,1 (5,7-6,4)	9,4 (8,6-10,2)
СРБ, од.	0 (0-2)	0 (0-0)	1,5 (0-2)	0 (0-0)
СРБ, мг/л	0 (0-12)	0 (0-0)	12,0 (0-24)	0 (0-0)*
Ревматоїдний фактор, од.	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,5 (0-1)
Ревматоїдний фактор, МО/мл	0 (0-12)	0 (0-0)	0 (0-12)	6,0 (0-12)
фібрин, мг	14,0 (12,5-17,0)	11,5 (10,0-12,0)*	14,0 (12,0-20,0)	10,0 (9,0-14,0)
α_1 -АТ, мг/дл	526,24 (376,45-1080,0)	275,94 (198,48-353,4)	352,44 (322,32-975,84)	693,06 (306,12-1080,0)

Примітка. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$).

Проте, в процесі лікування у хворих підгрупи А2 на тлі статистично значимого зниження рівнів фібрину у 1,2 рази ($p < 0,05$) визначалось зниження СГ у 1,8 разів з 6,7 (5,1-7,5) од. до 3,6 (2,5-4,5) од. та рівня α_1 -АТ у 1,9 разів з 526,24 (376,45-1080,0) мг/дл до 275,94 (198,48-353,4) мг/дл, $p > 0,05$. У хворих

підгрупи Б2 на тлі статистично значимого ($p < 0,05$) зникнення СРБ у крові (з 12,0 (0-24) мг/л до 0 (0-0) мг/л) та зниження рівнів фібрину у 1,4 рази, $p > 0,05$ визначалось зростання рівнів СГ у 1,5 разів з 6,1 (5,7-6,4) од. до 9,4 (8,6-10,2) од., РФ з 0 (0-12) МО/мл до 6,0 (0-12) МО/мл та рівня α_1 -АТ у 1,9 разів з 352,44 (322,32-975,84) мг/дл до 693,06 (306,12-1080,0) мг/дл, $p > 0,05$.

Таким чином, якщо у хворих підгрупи А2 визначалась тенденція до нормалізації ПГФЗ, що вказувало на зниження активності запального процесу, то у хворих підгрупи Б2 визначалось підвищення рівня цих показників, що свідчило про зростання активності запального процесу.

У показниках протеїнограми (табл. 5.16) статистично значимо знизилися в динаміці рівні γ -глобулінів у 1,2 рази у підгрупі А2 (31,5 (27-38,3) проти 36,9 (30-42) %, $p \leq 0,05$). У підгрупі А2 визначалося незначне підвищення рівнів альбумінів (на 9,9 %), і як наслідок, відбулося підвищення співвідношення А/Г у 1,2 рази, $p > 0,05$. У підгрупі Б2 рівень γ -глобулінів залишався без змін, рівень альбумінів підвищився на 6,3 %, а співвідношення А/Г – на 12,0 %, $p > 0,05$.

Таблиця 5.16

Показники протеїнограми у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Загальний білок, г/л	75,3 (70,8-81,4)	74,7 (70,4-77,6)	73,7 (68,8-79,1)	77,0 (76,2-77,7)
Альбумін, %	40,6 (31,5-47,5)	45,1 (41,4-47,2)	39,5 (34,0-53,6)	42,2 (38,9-45,4)
А/Г, од.	0,65 (0,44-0,9)	0,82 (0,71-0,9)	0,65 (0,5-1,16)	0,74 (0,64-0,83)
α_1 -глобуліни, %	3,1 (2,0-5,2)	4,1 (3,2-4,8)	4,1 (3,0-5,1)	3,5 (2,2-4,7)
α_2 -глобуліни, %	7,9 (6,2-9,6)	7,0 (5,5-8,9)	6,1 (5,3-8,0)	9,9 (6,4-13,3)
β -глобуліни, %	13,1 (10,6-15,9)	10,9 (8,5-12,3)	16,8 (11,4-18,2)	12,4 (9,9-14,8)
γ -глобуліни, %	36,9 (30,0-42,0)	31,5 (27,0-38,3)*	31,1 (22,5-43,2)	32,2 (31,2-33,2)

Примітка. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$).

Динаміка маркерів окислювального статусу представлена в табл. 5.17. Встановлено, що у хворих підгрупи Б2 рівні МСМсп перевищували контрольні показники та показники до початку лікування: МСМ254 у 1,2 рази у порівнянні з контролем ($p < 0,01$) та на 7,4 % – порівняно із показниками до початку

лікування, $p > 0,05$; МСМ272 і МСМ280 у 1,7 разів ($p < 0,005$) і у 1,2 рази, відповідно, $p > 0,05$. При цьому, визначалось зниження рівнів МСМін на 12,1 % в динаміці, $p > 0,05$, але вони залишалися статистично значимо вищими контрольних значень ($p < 0,05$ для МСМін254).

Таблиця 5.17

Продукти дефрагментації білкових молекул (МСМ) та маркери ПОБ у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
		на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
МСМ254, од.	0,22 (0,21-0,24)	0,24 (0,24-0,32)	0,19 (0,18-0,23)*#	0,25 (0,23-0,28)	0,27 (0,24-0,33)•
МСМ272, од.	0,13 (0,12-0,15)	0,20 (0,19-0,29)	0,15 (0,12-0,15)*#	0,19 (0,14-0,26)	0,23 (0,19-0,26)•
МСМ280, од.	0,13 (0,11-0,15)	0,21 (0,20-0,32)	0,15 (0,13-0,17)*#	0,19 (0,14-0,27)	0,23 (0,19-0,27)•
МСМін254, од.	3,70 (2,65-4,15)	5,90 (3,67-7,90)	3,60 (3,14-3,86)#	4,35 (3,60-7,90)	3,82 (3,37-6,05)•
МСМін272, од.	2,33 (2,19-2,48)	2,32 (1,97-2,85)	2,07 (2,04-2,16)•	2,38 (2,01-2,49)	2,46 (2,04-2,91)
МСМін280, од.	1,78 (1,66-1,92)	1,80 (1,52-2,25)	1,41 (1,18-1,62)•	1,87 (1,57-1,94)	1,90 (1,59-2,21)
АФГсп, опт щільн/г білка	3,75 (3,45-4,08)	4,58 (3,79-8,97)	3,64 (3,32-4,0)#	4,82 (4,39-5,28)	5,35 (4,81-5,71)
КФГсп, опт щільн/г білка	2,40 (1,88-2,65)	2,97 (2,40-5,23)	2,31 (2,25-2,40)#	3,27 (2,67-3,67)	3,07 (2,91-3,63)•
АФГін, опт щільн/г білка	7,19 (6,71-7,91)	8,02 (6,48-9,27)	6,84 (6,60-7,03)#	8,97 (8,58-9,90)	8,31 (7,84-10,59)•
КФГін, опт щільн/г білка	2,90 (2,37-3,34)	3,14 (2,67-3,68)	2,48 (2,11-2,82)#	3,81 (3,38-4,44)	4,05 (3,23-4,66)•

Примітки:

1. # – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$);
2. • – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
3. * – відмінність між підгрупами ($p < 0,05$).

У підгрупі А2 рівні МСМсп статистично значимо знизилися в динаміці: МСМ254 у 1,2 рази ($p < 0,05$), МСМ272 у 1,3 рази ($p < 0,05$) та МСМ280 у 1,4 рази ($p < 0,05$). Ці показники були також статистично значимо нижчими ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками підгрупи Б2 через 3 місяці лікування: у 1,4; 1,5 і 1,5 рази, відповідно.

Із показників МСМін в процесі лікування у підгрупі А2 статистично значимо знизився у 1,6 разів рівень МСМін254 ($p < 0,05$), а рівні МСМін272 та МСМін280 були нижчими контрольних значень. Кінцеві продукти ПОБ, як при

спонтанному окисленні, так і при метал-індукованому (АФГ та КФГ) у хворих підгрупи А2 нормалізувалися, що проявилось у статистично значимому зниженні їх рівня в динаміці: у 1,2 рази – АФГсп, КФГсп, КФГін та на 14,7 % – АФГін. У хворих підгрупи Б2 показники ПОБ були статистично значимо вищими, ніж у підгрупі А2: АФГсп у 1,4 рази, КФГсп у 1,3 рази, АФГін у 1,2 рази та КФГін у 1,6 разів, $p > 0,05$ та перевищували контрольні значення, $p \leq 0,05$ (для КФГсп, АФГін, КФГін).

Таким чином, у підгрупі А2 відбувалося зниження виразності окислювального статусу (зниження рівнів АФГ та КФГ, як при спонтанному окисленні, так і при метал-індукованому) із нормалізацією, зникненням ендогенної інтоксикації (зниження рівнів МСМсп), визначалося відновлення компенсаторно-адаптивних можливостей організму (зниження та нормалізація МСМін).

У хворих підгрупи Б2 спостерігали зростання виразності окислювального стресу (зростання рівнів АФГ та КФГ, як при спонтанному окисленні, так і при метал-індукованому), ендогенної інтоксикації (зростання рівнів МСМсп) та відбувався зрив компенсаторно-адаптивних механізмів (зростання рівнів МСМін).

Аналіз показників ПОЛ представлено у табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Показники ПОЛ у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
		на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
МДА, нмоль/л	4,89 (3,76-5,64)	5,08 (4,14-6,77)	4,33 (2,77-5,64)	5,26 (3,38-7,52)	5,45 (2,82-5,64)
ДК, од.	1,12 (0,95-1,21)	0,93 (0,73-1,72)	0,96 (0,78-1,10)	1,19 (1,03-1,31)	1,13 (0,35-1,59)
ТК, од.	0,89 (0,84-0,98)	0,68 (0,61-0,75)	0,69 (0,50-0,93)*•	0,96 (0,83-1,07)	1,14 (0,99-1,78)•
ШО, од.	0,38 (0,23-0,44)	0,25 (0,20-0,32)	0,25 (0,17-0,36)	0,22 (0,09-0,35)	0,26 (0,002-1,18)

Примітки:

1. * – відмінність між підгрупами ($p < 0,05$);
2. • – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$).

Встановлено, що у підгрупі А2 на тлі початково нормальних значень показників ДК, ТК та ШО відбулася нормалізація показника МДА – знизився на 17,3 %, що у 1,2 рази нижче аналогічного у підгрупі Б2, $p > 0,05$. У хворих підгрупи Б2 на тлі високих значень МДА визначалося зростання рівня ТК на 15,7 %, що у 1,2 рази вище контролю, $p \leq 0,05$ і у 1,7 разів вище показника підгрупи А2.

Таким чином, у хворих підгрупи А2 нормалізувалися показники ПОЛ, а в підгрупі Б2 – активізувалося ПОЛ за рахунок підвищення МДА та ТК, що поглиблювало окислювальний стрес.

Оцінюючи показники АОЗ (табл. 5.19), встановлено, що у пацієнтів підгрупи А2 через 3 місяці лікування активність каталази і ГТ статистично значимо не відрізнялися від контрольних значень.

Таблиця 5.19

Показники антиоксидантної системи у хворих 2-ї групи в динаміці в залежності від об'єму терапії, Ме (Q_{25} - Q_{75})

Показники	Контроль, n=32	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
		на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці
Активність каталази, мкат/г/хв	3,89 (3,07-5,02)	2,01 (1,29-4,60)	3,47 (2,18-4,4)	2,86 (2,01-3,25)	1,97 (1,31-3,35)•
Активність СОД, од./мг білка	1,75 (0,81-5,11)	7,57 (1,40-9,56)	5,58 (4,75-7,29)•	1,77 (1,04-7,45)	2,41 (0,60-7,10)
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,74 (0,79-2,16)	1,17 (0,72-1,84)	3,43 (2,04-4,53)*•	0,72 (0,11-1,06)	1,29 (0,26-2,66)
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	1,68 (1,34-3,01)	0,89 (0,55-2,90)	2,15 (1,18-2,21)*	1,65 (0,72-2,54)	2,05 (0,61-2,97)
ГП, МО/г Нв	17,5 (12,8-25,5)	12,7 (7,8-31,7)	26,6 (9,1-44,4)*	7,6 (3,8-14,0)	33,9 (1,8-36,3)
ГТ, ммоль/хв/г Нв	169,8 (125,6-224,8)	143,8 (107,8-162,5)	185,6 (117,5-206,8)	154,8 (136,3-266,4)	144,2 (108,5-213,1)

Примітки:

1. • – відмінність по відношенню до контролю ($p < 0,05$);
2. * – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$).

У хворих цієї підгрупи визначалися: висока активність СОД (в динаміці знизилась у 1,3 рази, проте перевищувала контрольні значення у 3,1 рази $p \leq 0,05$); зростання ферментів тіолової системи, а саме, ГП (в динаміці – у 2

рази, $p \leq 0,05$), та ГР (в динаміці – у 2,4 рази, $p \leq 0,05$); зростання рівнів глутатіону відновленого, як у динаміці, так і порівняно із контролем, $p \leq 0,05$.

У пацієнтів підгрупи Б2 у динаміці на тлі зниження активності каталази у 1,4 рази (що нижче контролю у 1,9 разів, $p \leq 0,05$) визначалось зростання: активності СОД у 1,3 рази (як в динаміці, так і у порівнянні з контролем, $p > 0,05$); рівнів глутатіону відновленого у 1,3 рази (проте нижче контролю на 25,8 %); ГП у 4,4 рази ($p > 0,05$) в динаміці.

Таким чином, у підгрупі А2 зростання активності каталази, ГР, ГП і ГТ, зменшення активності СОД сприяли нормалізації балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти». А у підгрупі Б2 – зниження активності каталази та підвищення СОД вказувало на збереження дисбалансу АОЗ, що сприяло поглибленню окислювального стресу.

Таким чином, на основі проведення оцінки динаміки лабораторних (гематологічних, імунологічних і біохімічних) показників у хворих на РТБ/ВІЛ в процесі лікування встановлено:

1. У хворих на РТБ при ко-інфекції в процесі лікування виявлено, що у підгрупі А2 визначалося підвищення рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у 1,8 разів із 190 (77-404) кл/мкл до 342 (169-468) кл/мкл.

2. У хворих обох підгруп визначалось зниження ШОЕ у 1,8 разів у підгрупі А2 та у 2,2 рази у підгрупі Б2. Якщо у хворих підгрупи А2 визначалася нормалізація ПГФЗ в динаміці (зниження рівнів фібрину у 1,2 рази), що вказувало на зниження активності запального процесу, то у хворих підгрупи Б2 визначалось підвищення рівнів цих показників (на тлі зникнення СРБ у крові визначалося зростання рівня α_1 -АТ у 1,9 разів), що свідчило про зростання активності запального процесу у пацієнтів, які отримували стандартну терапію.

3. В обох підгрупах, не залежно від виду отриманого лікування, зберігалась диспротеїнемія у бік γ -глобулінів, проте у пацієнтів підгрупи А2 знизилися рівні γ -глобулінів у 1,2 рази.

4. У підгрупі А2 відбувалося зниження рівнів маркерів окислювального стресу з нормалізацією продуктів ПОБ, що проявлялося у зниженні їх рівня в процесі лікування: у 1,2 рази – АФГсп, КФГсп, КФГін та на 14,7 % – АФГін), визначались зникнення ендогенної інтоксикації зі зниженням МСМсп: у 1,3 рази – МСМ254, у 1,2 рази – МСМ272 та МСМ280. Визначалося підвищення компенсаторно-адаптаційних можливостей організму з нормалізацією МСМін. У хворих підгрупи Б2, навпаки, спостерігалось зростання виразності ПОБ з підвищенням у крові рівнів АФГсп у 1,4 рази, КФГсп у 1,3 рази, АФГін у 1,2 рази та КФГін у 1,6 разів, які перевищували контрольні значення для КФГсп, АФГін, КФГін. У них зростала виразність ендогенної інтоксикації (зростання МСМсп: у 1,2 рази для МСМ254, у 1,8 для МСМ272 і МСМ280, які були вищими, ніж у здорових осіб) та виснаження компенсаторно-адаптаційних механізмів зі зростання рівнів МСМін (на 3,2 % для МСМ254 порівняно із контролем).

5. У хворих підгрупи А2 визначалась нормалізація показників ПОЛ, а в підгрупі Б2, навпаки, відбувалася активізація процесів ПОЛ за рахунок підвищення рівнів ТК, які у 1,2 рази стали вищими контрольних значень і у 1,7 разів перевищували показники підгрупи А2, що поглиблювало окислювальний стрес.

6. У підгрупі А2 зростання активності каталази, рівнів ГТ, зменшення активності СОД на тлі зростання рівнів глутатіону відновленого у 2,9 разів, у 2,4 рази ГР і у 2,1 рази ГП в динаміці сприяли нормалізації балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти». А у підгрупі Б2 зниження активності каталази нижче контролю у 1,9 разів вказувало на недостатність АОЗ, що сприяло поглибленню окислювального стресу.

5.4. Ефективність лікування хворих на РТБ/ВІЛ за клініко-рентгенологічними та лабораторними показниками

Ефективність лікування хворих на РТБ/ВІЛ оцінювали за такими ж критеріями і показниками, як і для хворих 1-ї групи (табл. 5.20): за термінами зникнення симптомів інтоксикації та «бронхо-легеневого» синдрому, припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях, динамікою кількості CD4⁺-лімфоцитів, летальністю. Встановлено, що у хворих підгрупи А2 визначалась статистично значима динаміка майже для всіх показниках у порівнянні з підгрупою Б2.

Таблиця 5.20

Ефективність лікування хворих на РТБ/ВІЛ

Показники ефективності лікування		Підгрупа А2, n=15		p	Підгрупа Б2, n=16	
		абс.	%		абс.	%
Зникнення симптомів інтоксикації		15	100	<0,05	5	38,5
Середні терміни зникнення, місяців		1,1 ± 0,13		<0,05	4,2 ± 1,34	
Зникнення «бронхо-легеневого» синдрому		15	100	<0,05	6	42,9
Середні терміни зникнення, місяців		1,5 ± 0,27		<0,05	3,8 ± 1,1	
Частота припинення бактеріовиділення		12	92,3	<0,05	7	58,3
Припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці лікування		10	76,9	<0,05	4	33,3
Середні терміни припинення бактеріовиділення, місяців		2,0 ± 0,26		>0,05	2,3 ± 0,31	
Деструктивні зміни у легенях	Зникнення за ОКЛ	8	88,9	<0,05	3	37,5
	Зникнення за 3 місяці	7	77,8	<0,05	1	12,5
	Регресія	1	11,1	>0,05	3	37,5
	Збільшення	0	0	>0,05	2	25
Середні терміни загоєння деструкцій у легенях, місяців		2,3 ± 0,25		<0,05	6,0 ± 1,73	
Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів > 200 кл/мкл	По завершенню інтенсивної фази	11	73,3	<0,05	4	25
	По завершенню основного курсу лікування	13	86,7	<0,05	8	50
Летальність у термін ОКЛ		0	0	<0,05	5	31,3

На початку лікування симптоми інтоксикації встановлено у всіх хворих підгрупи А2 – у 15 (100,0 %) осіб та у 13 (81,3 %) – підгрупи Б2. Встановлено (рис. 5.5), що у всіх хворих (100,0 %) підгрупи А2 симптоми інтоксикації повністю зникли у перші 3 місяці лікування, $p \leq 0,01$. Через місяць від початку лікування зникнення інтоксикації визначалось у 13 хворих (86,7 %), що

статистично значимо частіше у 3,8 разів, ніж у підгрупі Б2 (3 хворих (23,1 %), $p < 0,005$), а через 3 місяці інтоксикаційна симптоматика зникла у 15 пацієнтів (100,0 %), що у 2,6 разів частіше, ніж у підгрупі Б2 (у 5 хворих (38,5 %), $p < 0,005$).

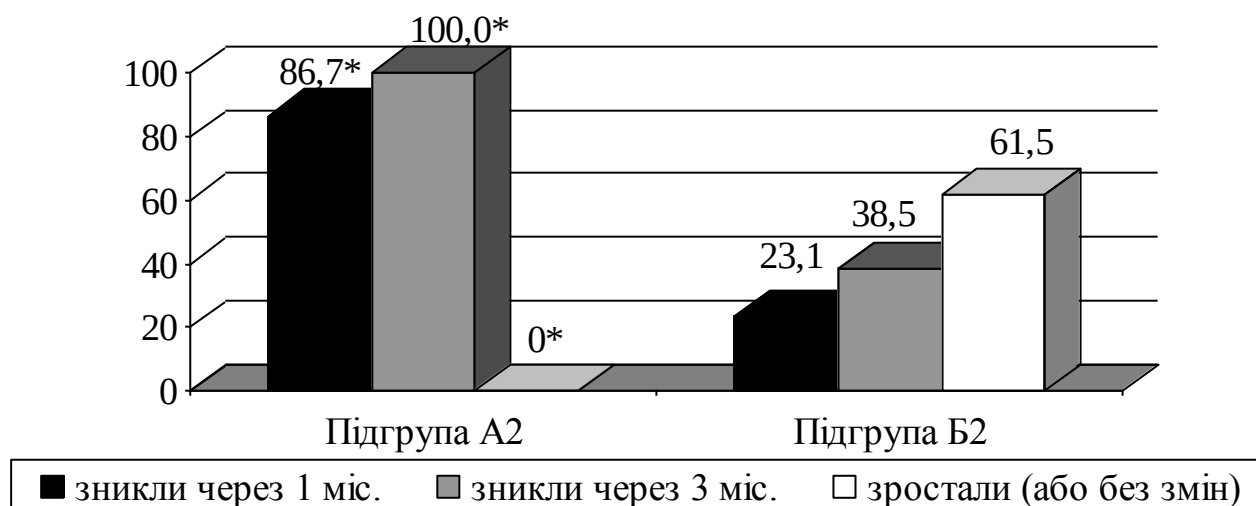


Рис. 5.5. Динаміка зникнення симптомів інтоксикації у хворих 2-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А2 і Б2 ($p \leq 0,05$).

У 8 пацієнтів (61,5 %) підгрупи Б2 по завершенню ОКЛ інтоксикація зберігалася ($p < 0,005$). Середні терміни зникнення симптомів інтоксикації у підгрупі А2 були статистично значимо скороченими на $(3,1 \pm 1,21)$ місяців, $p < 0,05$.

Наявність симптомів «бронхо-легеневого» синдрому діагностовано у 15 хворих (100,0 %) підгрупи А2 та у 14 (73,7 %) – підгрупи Б2. Встановлено (рис. 5.6), що через місяць від початку лікування у 9 хворих (60,0 %) підгрупи А2 і у 1 (7,1 %) – підгрупи Б2 не визначалися симптоми «бронхо-легеневого» синдрому ($p < 0,01$), а через 3 місяці – у 15 пацієнтів (100,0 %) підгрупи А2, що у 2,3 рази частіше, ніж у підгрупі Б2 (у 6 пацієнтів (42,9 %), ($p < 0,005$)). У 8 хворих (57,1 %) підгрупи Б2 по завершенню ОКЛ симптоми ще зберігалися ($p < 0,005$). Середні терміни зникнення симптомів «бронхо-легеневого» синдрому у підгрупі А2 були скороченими на $(2,3 \pm 0,83)$ місяці ($p < 0,005$).

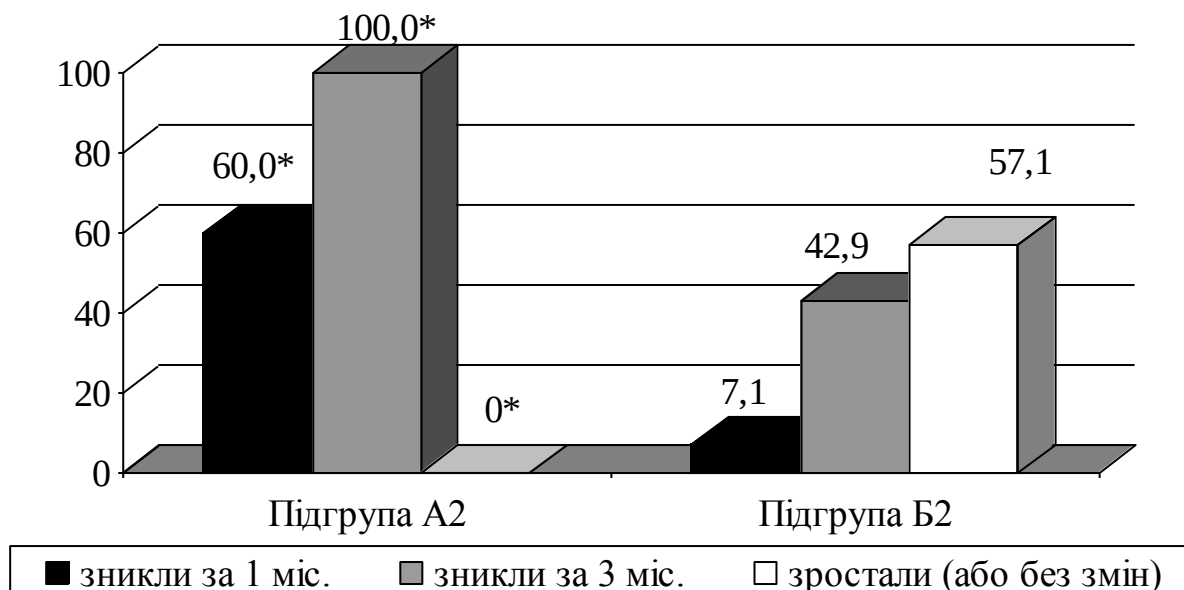


Рис. 5.6. Динаміка зникнення симптомів "бронхо-легеневого" синдрому у хворих 2-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А2 і Б2 ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у підгрупі А2 на тлі проведеного лікування досягнуто повного зникнення (100,0 %) симптомів «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації у перші 3 місяці від початку лікування зі статистично значимим скороченням середніх термінів їх зникнення на $(2,3 \pm 0,83)$ та $(3,1 \pm 1,21)$ місяці, відповідно. У підгрупі Б2 по завершенню ОКЛ зберігалися легеневі симптоми – у 57,1 % та інтоксикація – у 61,5 % хворих.

Наявність бактеріовиділення на початку лікування встановлено у 13 хворих (86,7 %) підгрупи А2 та у 12 (75 %) – підгрупи Б2. У підгрупі А2 (рис. 5.7) через 2 місяці лікування бактеріовиділення припинилося у 10 пацієнтів (76,9 %), що статистично значимо частіше у 2,3 рази, ніж у підгрупі Б2 (у 4 пацієнтів (33,3 %), ($p < 0,05$), та через 3 місяці у 12 хворих (92,3 %), що статистично значимо частіше у 1,6 разів, ніж у підгрупі Б2 (у 7 хворих (58,3 %), ($p < 0,05$). По завершенню ОКЛ у підгрупі Б2 лишилося 5 бактеріовиділювачів (41,7 %), $p \leq 0,05$ по відношенню до підгрупи А2. Середні терміни припинення бактеріовиділення статистично значимо не відрізнялися між підгрупами.

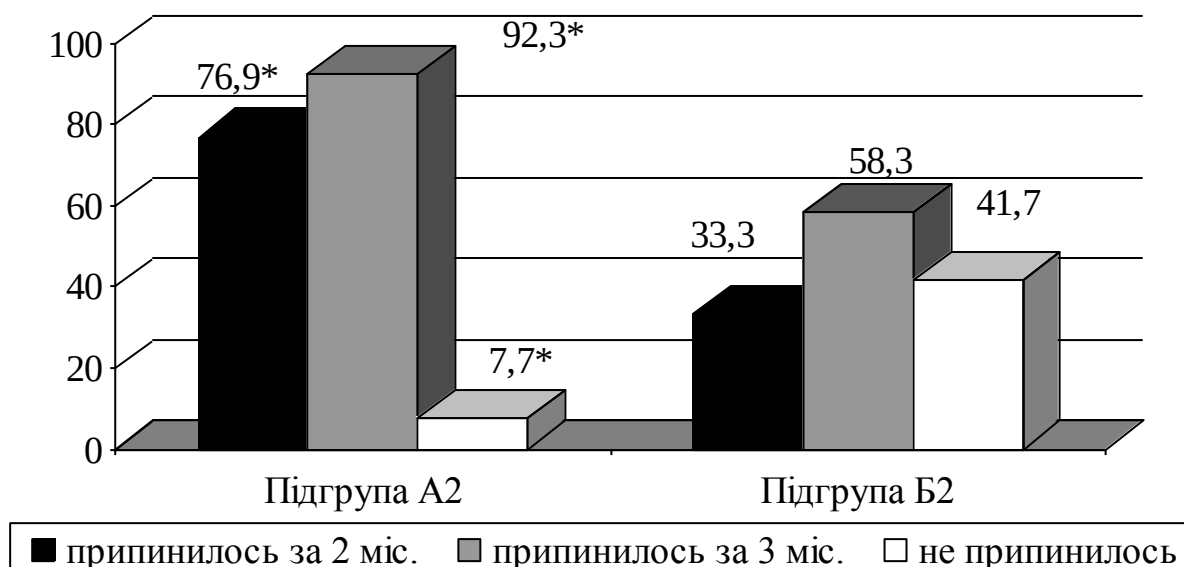


Рис. 5.7. Динаміка термінів припинення бактеріовиділення у хворих 2-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А2 і Б2 ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у підгрупі А2 на тлі проведеного лікування припинення бактеріовиділення було досягнуто у 92,3 % хворих у перші 3 місяці від початку лікування (у 76,9 % – у перші 2 місяці). У підгрупі Б2 по завершенню ОКЛ бактеріовиділення продовжувалося у 41,7 % випадків. Отже, у підгрупі А2 вдалося підвищити ефективність лікування на 34,0 %.

Деструкції у легенях визначалися у 9 хворих (60,0 %) підгрупи А2 і у 8 пацієнтів (50,0 %) – підгрупи Б2, $p > 0,05$. Частота їх загоєння була вищою у підгрупі А2 (рис. 5.8).

Через 3 місяці від початку лікування у підгрупі А2 вдалося досягти загоєння деструкцій у легенях у 7 хворих (77,8 %), що частіше у 6,2 рази, ніж у підгрупі Б2 (1 пацієнт (12,5 %), ($p < 0,05$), а по завершенню ОКЛ – у 8 хворих (88,9 %), що статистично значимо частіше 2,1 рази, ніж у підгрупі Б2 (у 3 пацієнтів (37,5 %), ($p < 0,05$)). При цьому, із 5 хворих (62,5 %) підгрупи Б2, у яких по завершенню ОКЛ зберігалися деструкції, $p \leq 0,05$, у 3 (37,5 %) визначалася їх регресія, у 2 (25,0 %) – прогресування, а у підгрупі А2 у 1 хворого (11,1 %) –

визначалась регресія. Середні терміни загоєння деструкцій були статистично значимо коротшими на $(3,7 \pm 1,48)$ місяці у підгрупі А2, $p < 0,05$.

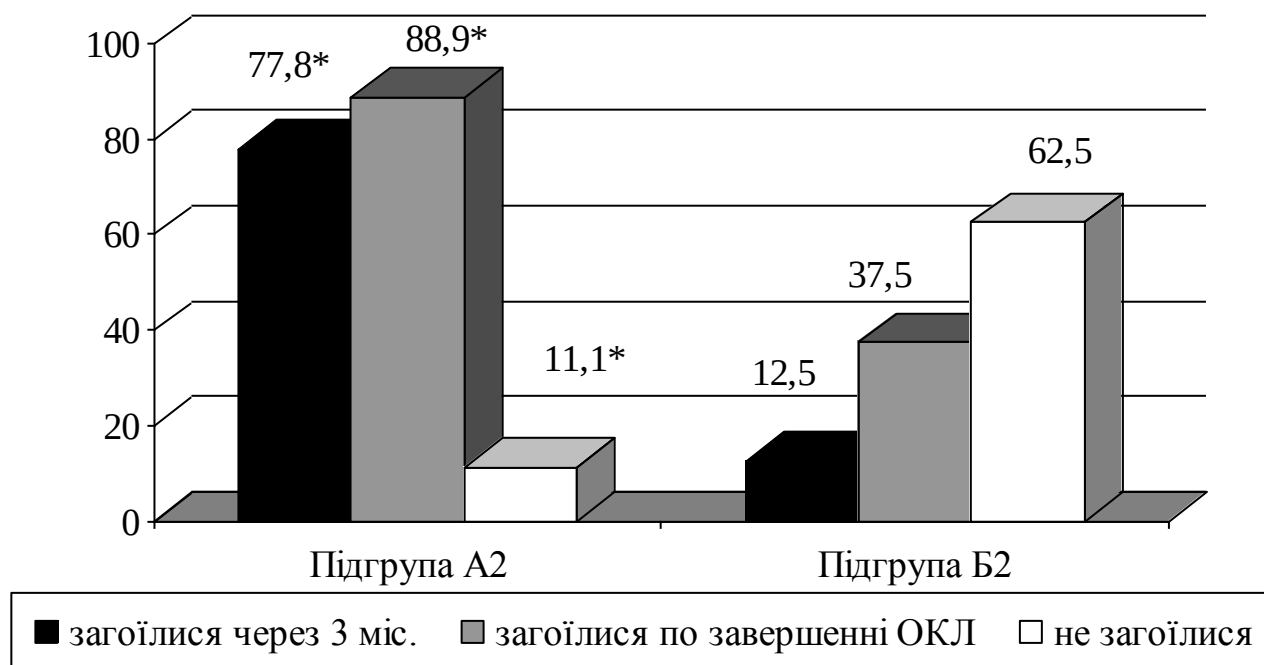


Рис. 5.8. Динаміка загоєння деструкцій у легенях у хворих 2-ї групи в процесі лікування, % хворих

Примітка. * – відмінність між підгрупами А2 і Б2 ($p < 0,05$).

Таким чином, у підгрупі А2 по завершенню ОКЛ вдалося досягти загоєння деструкцій у легенях у 88,9 %, що у 2,1 рази частіше, ніж у пацієнтів у підгрупі Б2, зі статистично значимим скороченням середніх термінів їх загоєння на $(3,7 \pm 1,48)$ місяців. У підгрупі Б2 по завершенню ОКЛ у 62,5 % випадків деструкції зберігалися, а у 25,0 % – вони збільшувалися.

Проаналізовано динаміку кількості $CD4^+$ -лімфоцитів у процесі лікування в залежності від об'єму терапії через 3 місяці та по завершенні ОКЛ (табл. 5.21). По завершенню ІФ у підгрупі А2 визначалося статистично значиме зростання у 2,9 разів кількості хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл (73,3 % проти 25,0 %, $p < 0,05$), серед яких кількість хворі з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 350 кл/мкл у 2 рази переважала (72,7 % проти 27,3 %, $p < 0,05$). А у

підгрупі Б2 навпаки: у 3 рази переважала кількість хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл (75,0 % проти 25,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.21

Кількість хворих із різним рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів у крові в динаміці у хворих 2-ї групи

Кількість $CD4^+$ -лімфоцитів, кл/мкл	По завершенню ІФ				По завершенню ОКЛ			
	Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16		Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 200	4	26,7*	12	75,0#	2	13,3*•	8	50,0
> 200 , із них:	11	73,3*#	4	25,0	13	86,7*#	8	50,0
200-349	3	27,3	2	50,0	4	30,8	3	42,9
350-499	7	63,6	2	50,0	5	38,4	3	42,9
> 500	1	9,1	0	0	4	30,8	1	14,2

Примітки:

1. * – відмінність між підгрупами А2 і Б2 ($p < 0,05$);
2. # – відмінність у межах однієї підгрупи ($p < 0,05$);
3. • – відмінність у межах однієї підгрупи в динаміці ($p < 0,05$).

По завершенні ОКЛ у підгрупі А2 залишалося лише 2 хворих (13,3 %) із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл, а із рівнем клітин > 200 кл/мкл було 13 пацієнтів (86,7 %), $p < 0,0001$, що у 6,7 разів частіше, ніж у підгрупі Б2, де кількість хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 та > 200 кл/мкл статистично значимо не відрізнялась (по 50,0 %, $p > 0,05$).

Таким чином, у підгрупі А2 уже по завершенню ІФ кількість хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл склала 73,3 % (із рівнем клітин > 350 кл/мкл – 72,7 % із них), а по завершенню ОКЛ – 86,7 %, вказуючи на відновлення стану імунної системи, що є сприятливим прогностичним фактором для видужання. У підгрупі Б2 по завершенню ОКЛ 1/2 хворих залишалась із рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл, що вказувало на наявність тяжкої імуносупресії та несприятливий прогноз на видужання.

Серед хворих 2-ї групи за ОКЛ померло 5 хворих (31,3 %) підгрупи Б2. Летальних випадків у групі А2 не встановлено, $p < 0,05$.

Таким чином:

1. Призначення додаткового диференційованого патогенетичного лікування хворим на РТБ/ВІЛ за рахунок відновлення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» та, як наслідок, нормалізації більшості біохімічних систем сприяло статистично значимому скороченню термінів зникнення проявів «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації на 2,3 та 3,1 місяці, відповідно. Відбувалося припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці від початку лікування у 76,9 % пацієнтів ($p < 0,05$) і у 92,3,0 % по завершенню ІФ лікування ($p < 0,05$). Деструкції у легенях загоїлися по закінченні ІФ у 88,9 %, що у 2,4 разу частіше, зі скороченням середніх термінів загоєння у 2,6 разу ($p < 0,05$). Не було летальних випадків ($p < 0,05$). Відбулося відновлення імунної відповіді у 86,7 % хворих ($p < 0,05$). Більша частота припинення бактеріовиділення (92,3 % проти 58,3 %) дозволила підвищити ефективність лікування на 34,0 % ($p < 0,05$).

Таким чином, призначення додаткового диференційованого патогенетичного лікування дозволило у більш ранні терміни позбутися клінічних симптомів захворювання, прискорити терміни припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях, що сприяло підвищенню ефективності лікування на 34,0 %.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Обстежено 153 хворих (85 хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ та 68 хворих на туберкульоз легень), які лікувалися у період з 2010 по 2014 рр. До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили: резистентність мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, хворі старше 60 років, супутня патологія з боку інших органів і систем (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічне захворювання, виявлення іншого важкого конкуруючого захворювання).

Методом цитофлюориметричного аналізу виконували імунологічне дослідження з визначенням рівня CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл крові (клітин/мкл). Синдром системної запальної відповіді у хворих встановлювали клінічно при наявності 2 та більше критеріїв за R. Vone et al., 1992 (температура тіла ≥ 38 °C, або ≤ 36 °C; частота серцевих скорочень ≥ 90 /хвилину; частота дихальних рухів ≥ 20 /хвилину; кількість лейкоцитів $\geq 12 \cdot 10^9$ /л, або $\leq 4 \cdot 10^9$ /л, або відносна кількість паличко-ядерних нейтрофілів ≥ 10 %). Визначали маркери гострої фази запалення: С-реактивний білок, ревматоїдний фактор, фібрин, сіроглікоїди за стандартними методиками; $\alpha 1$ -антитрипсин – імуноферментним методом із використанням набору ImmunDiagnostik, Німеччина. Показники протеїнограми визначали методом електрофорезу.

Для визначення стану перекисного окислення білків та ліпідів, молекули середньої маси, тіол-дисульфідної системи у всіх пацієнтів і здорових осіб ранком натще брали кров з кубітальної вени в кількості 10 мл. В подальшому кров центрифугували і розподіляли на плазму (визначали показники ПОБ, ПОЛ, МСМ) та фракцію клітин (визначали показники тіол-дисульфідної системи). Ці дослідження проводилися на базі біохімічного відділу Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Кров забирали при госпіталізації пацієнтів та через три місяці від початку лікування.

В якості маркерів ПОБ визначали в плазмі ранній маркер – альдегідфенілгідразон, та пізній – кетонфенілгідразон, спонтанні (АФГсп, КФГсп; опт щільн/г білка) та метал-індуковані (АФГін, КФГін; опт щільн/г білка) за методикою В. Halliwell (1999). В надосадовій рідині визначали ступінь фрагментації окислених білків за показниками МСМ. Серед продуктів ПОЛ визначали малоновий діальдегід (нмоль/л), дієнові кон'югати (ум. од.), трієнкетони (ум. од.) та шифові основи (ум. од.) за методикою В.Б. Гаврилова (1983). Тіол-дисульфідну систему оцінювали за рівнями: відновленого глутатіону (мкмоль/г Нв), ферментів глутатіонредуктази (мкмоль НАДФН/г Нв), глутатіонпероксидази (МО/г Нв) і глутатіонтрансферази (ммоль/хв/г Нв) у фракції клітин. Глутатіон відновлений визначали за стандартною методикою, 1981, ГП і ГР визначали за методикою Beutler E., (1975). ГТ – за методикою Habig W.H., (1974). Активність каталази (мкат/г/хв) визначали спектрофотометричним методом за М.А. Корольок, (1988), активність супероксиддисмутаза (СОД, одиниць/мг білка) за В. Naglof, (2003).

Результати дослідження оброблені сучасними методами аналізу на комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Для визначення імунологічних, гематологічних та біохімічних особливостей перебігу вперше діагностованого та рецидивів туберкульозу легень при ко-інфекції ТБ/ВІЛ хворих було розподілено на 4 групи:

- 1-а група – 54 хворих на ВДТБ при ко-інфекції ТБ/ВІЛ;
- 2-а група – 31 хворих на РТБ при ко-інфекції ТБ/ВІЛ;
- 3-я група – 46 хворих на ВДТБ;
- 4-а група – 22 хворих на РТБ.

1-а і 2-а групи були основними. Контрольних груп було 3: із них, 3-я і 4-а групи та група практично здорових осіб – донорів крові (32 особи). Хворі в групах з відповідним типом специфічного процесу та по відношенню до здорових осіб за статтю та віком суттєво не відрізнялись.

Для встановлення факторів ризику прогресування вперше діагностованого та рецидивів туберкульозу легень у пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ та визначення варіантів перебігу ТБ при ко-інфекції на підставі визначення ризику прогресування шляхом підрахування несприятливих клініко-рентгенологічних, мікробіологічних та лабораторних ознак хворі 1-ї і 2-ї груп були розподілені на 3 підгрупи:

- підгрупу 1 – склали хворі з варіантом 1 перебігу захворювання (15 хворих із 1-ї групи та 7 із 2-ї);
- підгрупу 2 – з варіантом 2 (по 13 хворих із обох груп);
- підгрупу 3 – з варіантом 3 (26 хворих із 1-ї групи та 11 – із 2-ї).

Для оцінки ефективності лікування хворих 1-ї і 2-ї груп розподіляли на 2 підгрупи в залежності від отримуваного лікування:

- підгрупа А (15 осіб із 1-ї групи та 15 – із 2-ї групи) – пацієнти, які отримували одночасно протитуберкульозне лікування, антиретровірусну терапію та патогенетичне лікування, яке полягало у призначенні апротиніну і ГЦГД пацієнтам із ко-інфекцією із 3-м варіантом перебігу та призначенням ГЦГД – із 2-м варіантом перебігу;
- підгрупа Б (25 осіб із 1-ї групи та 16 – із 2-ї групи) – пацієнти, які отримували лише ПТП+АРТ.

Динаміка розцінювалася як позитивна при зменшенні клінічних проявів захворювання, припиненні бактеріовиділення, загоєнні чи зменшенні розмірів деструкції, розсмоктуванні інфільтративних та вогнищевих змін в легенях, вилікувані супутніх захворювань, або досягнення їх ремісії. Прогресуючий перебіг ко-інфекції розцінювався при: відсутності конверсії мазка мокротиння, негативній клініко-рентгенологічній динаміці або відсутності змін по закінченні інтенсивної фази лікування, прогресуванні супутньої патології, декомпенсації з боку інших органів і систем, погіршенні гематологічних, біохімічних та імунологічних показників із клінічною симптоматикою.

Лікування ко-інфекції проводили із застосуванням ПТП та АРТ згідно з клінічними протоколами МОЗ України № 276 від 28.05.2008 р., № 384 від

09.06.2006 р., № 1091 від 21.12.2012 р., № 620 від 04.09.2014 р., № 551 від 12.07.2010 р., № 182 від 21.03.2012 р., № 597 від 06.09.2006 р., № 120 від 25.05.2000 р. із урахуванням змін і доповнень.

Додаткове патогенетичне лікування для корекції біохімічних порушень у хворих 1-ї і 2-ї груп полягало у застосуванні препаратів апротиніну (полівалентний інгібітор протеїназ), глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (ГЦГД) (антиоксидантний засіб, тіопетин) з метою корекції біохімічних зрушень і відновлення антиоксидантного захисту.

Призначення патогенетичного лікування залежало від встановленого варіанту перебігу захворювання:

- при варіанті 1 додаткове патогенетичне лікування не призначалося;
- при варіанті 2 з метою корекції дисбалансу в АОЗ від початку лікування призначався ГЦГД протягом 10 діб щоденно, потім ГЦГД застосовувався через день протягом 10 діб, після цього 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів;
- при варіанті 3 на початку лікування призначався апротинін з метою зниження інтоксикації та виразності окислювального стресу, а через 1 місяць від початку лікування призначався ГЦГД протягом 10 діб щоденно, потім ГЦГД застосовувався через день протягом 10 діб, після цього 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

У більшості хворих на ВДТБ/ВІЛ ВІЛ-позитивний статус і ТБ були встановлені одночасно (57,4 % проти 29,1 % при РТБ/ВІЛ, $p < 0,005$). Серед хворих на ВДТБ у 39,1 % випадках тривалість періоду реєстрації позитивного ВІЛ-статусу склала до 1 року. При ВДТБ/ВІЛ було виразніше зниження кількості $CD4^+$ -лімфоцитів (у 62,9 % < 200 кл/мкл, $p < 0,05$ порівняно із РТБ/ВІЛ). Кількість хворих на РТБ/ВІЛ у стадії виразної імуносупресії була меншою: рівень $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл встановлено у 16 осіб (51,6 %), що можливо пояснити вищими відсотками виявлення ВІЛ-позитивного статусу до встановлення діагнозу ТБ (у 22 осіб – 70,9 %, $p < 0,001$, із них 50 % мали тривалий анамнез ВІЛ-інфікування, $p < 0,05$).

Бактеріовиділення встановлено у 39 хворих (72,2 %) 1-ї групи, у 25 пацієнтів (80,6 %) – 2-ї групи, 37 (80,4 %) – 3-ї групи та у 15 (68,2 %) – 4-ї групи. Деструктивний процес у хворих на ВДТБ легень діагностувався статистично значимо частіше, ніж при ко-інфекції: у 3-й групі у 1,7 разів, ніж у 1-й групі (78,3 % проти 46,3 %, $p < 0,005$).

Встановлено, що серед хворих усіх груп статистично значимо ($p < 0,05$) переважала частка пацієнтів із клінічними симптомами захворювання: у 47 хворих (87,0 %) 1-ї групи, у 27 (83,9 %) – 2-ї групи, у 39 (84,8 %) – 3-ї та у 17 (77,3 %) – 4-ї групи. У хворих на ко-інфекцію інтоксикаційні симптоми діагностувались з однаковою частотою не залежно від типу специфічного процесу. Скарги «бронхо-легеневого» синдрому зустрічалися з однаковою частотою у всіх групах: у 77,8 % хворих 1-ї групи, 77,4 % – 2-ї групи, 80,4 % – 3-ї, 77,3 % – 4-ї групи. Встановлено, що задишка діагностувалась серед хворих 1-ї і 2-ї груп статистично значимо ($p < 0,05$) частіше у 1,7 та у 2,2 рази, відповідно, ніж у хворих 3-ї і 4-ї груп: у 53,7 % хворих 1-ї групи проти 30,4 % – 3-ї групи та 61,3 % – 2-ї проти 27,3 % – 4-ї групи.

Гепатомегалія частіше виявлялась у хворих на ко-інфекцію, ніж при туберкульозі легень: у 3,8 разів у 1-й групі ніж у 3-й (50,0 % проти 13,0 %, $p < 0,0001$) та у 3,5 разів у 2-й групі, ніж у 4-й групі (64,5 % проти 18,2 %, $p < 0,001$). Це зумовлено частішим ураженням пацієнтів із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ вірусними гепатитами В і С (22,2 % пацієнтів 1-ї групи проти 2,1 % – 3-ї групи, $p \leq 0,0005$). Збільшення периферичних лімфатичних залоз встановлено лише у хворих на ко-інфекцію (22,2 % - 1-а група та 22,6 % - 2-а група, $p \leq 0,0005$ відносно 3-ї групи та $p \leq 0,005$ відносно 4-ї групи). Висипання на шкірі і слизових оболонках частіше виявлялись у хворих на ко-інфекцію, ніж при туберкульозі легень: у 6,8 разів у 1-й групі, ніж у 3-й групі (29,6 % проти 4,3 %, $p < 0,005$) та у 6,3 рази у групі 2, ніж у групі 4 (58,1 % проти 9,1 %, $p < 0,01$).

Супутній позалегеневий туберкульоз встановлено у 28 (51,8 %) хворих 1-ї групи, що частіше у 2,6 разів ($p < 0,05$), ніж у хворих 2-ї групи (6 хворих (19,2 %) та у 1,3 рази ($p < 0,05$), – ніж у 3-й групі (у 18 хворих (39,1 %)).

Супутні нетуберкульозні ураження інших органів і систем виявлялися у хворих 1-ї групи частіше у 1,7 разів, ніж у 2-й групі (90,7 % проти 54,8 %, $p < 0,005$) та у 1,3 рази частіше, ніж у 3-й групі (проти 67,4 %). Що можливо пов'язано з тим, що серед 42,6 % хворих 1-ї групи з ВІЛ-інфекцією до виявлення туберкульозу АРТ раніше отримували лише 1/4 частина пацієнтів. Встановлено, що у хворих 1-ї групи розвиток ПЗТБ та НУОС статистично значимо залежали від кількості $CD4^+$ -лімфоцитів: з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл ПЗТБ та НУОС встановлені відповідно у 1,8 і у 2,5 разів частіше, ніж у пацієнтів з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл; при рівні $CD4^+$ -лімфоцитів < 50 кл/мкл – у 1,5 та 4,4 рази відповідно; у 2 групі – з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів < 200 кл/мкл ПЗТБ та НУОС встановлені у 2 і у 2,4 рази частіше, ніж у пацієнтів з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 200 кл/мкл, а при рівні $CD4^+$ -клітин < 50 кл/мкл – відповідно у 3 та у 1,4 рази частіше ніж у хворих з рівнем $CD4^+$ -лімфоцитів > 50 кл/мкл.

При аналізі гематологічних та біохімічних показників у хворих на ко-інфекцію не залежно від типу специфічного процесу визначалися: анемія (зниження у 1,2 рази ($p < 0,05$) рівнів гемоглобіну та еритроцитів); більш виразне зрушення паличко-ядерних нейтрофілів вліво (у 1,7 та 2 рази у 1-й і 2-й групах, відповідно, $p < 0,05$; анеозинофілія (у 2-й групі, $p \leq 0,05$); підвищення ШОЕ (у 1,7 разів у 1-й групі та у 1,5 разів – у 2-й, $p < 0,005$ та лейкоцитарного індексу інтоксикації (у 1,8 разів – 1-а група та у 1,7 – 2-а група, $p < 0,05$). У показниках печінки було підвищення у 2 рази активності ферментів АлАт та АсАт, $p \leq 0,05$; тимолової проби у 5,2 та 3,9 разів у 1-й і 2-й групах, відповідно, $p \leq 0,0001$. У хворих на ВДТБ/ВІЛ встановлено збільшення рівня СРБ – у 7 разів, РФ – у 7,9 разів, сіроглокоїдів у 1,2 рази, $p < 0,05$. У 1-й і 2-й групах встановлено зниження рівня альбуміну у 1,5 і 1,3 рази, відповідно, $p \leq 0,05$; зростання рівнів γ -глобулінів у 1,7 та 1,8 разів, відповідно, $p \leq 0,05$. Визначалося зростання ендогенної інтоксикації (підвищення рівнів молекул середніх мас в середньому в 1,2 рази, $p \leq 0,0001$) на тлі більш поглибленого окислювального стресу за рахунок ПОБ (зростання показників ПОБ в середньому в 1,2 рази, $p \leq 0,01$) та

ПОЛ (у хворих 1-ї і 2-ї груп визначалось достовірне зростання рівнів МДА у 1,4 і 1,3 рази, відповідно ($p \leq 0,05$), ДК – у 1,2 і 1,3 рази, відповідно, $p \leq 0,05$); зростання ТК у хворих 1-ї групи у 1,2 рази по відношенню до контролю ($p < 0,05$).

Визначався дисбаланс в системі АОЗ зі зниженням активності каталази у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно, як з 3-ю і 4-ю групами (у 1,5 разів ($p \leq 0,05$) і у 2 рази ($p \leq 0,001$), відповідно), так і з контролем (у 1,5 разів ($p \leq 0,05$) та у 1,6 разів ($p \leq 0,01$), відповідно). Активність СОД, навпаки, зростала у хворих на туберкульоз легень при наявності ВІЛ: у хворих 1-ї групи у 2 рази ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем та у 3 рази ($p \leq 0,0005$) відносно 3-ї групи, у хворих 2-ї групи також була у 1,4 рази вищою, ніж у контрольній групі. Рівні глутатіону відновленого були нижчими у хворих 1-ї групи порівняно з контролем (у 1,4 рази, $p \leq 0,05$) та у 4 групі порівняно з 2-ю групою (у 1,9 разів, $p \leq 0,05$). Рівні ГП були статистично значимо зниженими у 1,7 та 1,4 рази у хворих 1-ї і 2-ї груп відповідно порівняно із контролем, $p \leq 0,001$, а ГР – у 1,7 разів у хворих 1-ї групи порівняно із контролем, $p \leq 0,01$.

Таким чином, у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ встановлено виникнення дисбалансу в АОЗ за рахунок зменшення активності каталази у 1,5 (1-а група) та у 1,6 (2-а група) разів; компонентів тіол-дисульфідної системи (глутатіону відновленого у 1,4 (1-а група) і 1,9 (2-а група) разів; ГР у 1,7 разів (1-а група); ГП у 1,7 (1-а група) і 1,4 (2-а група) рази; зростання на цьому тлі активності СОД у 2 (1-а група) і 1,4 (2-а група) рази, яка не стримує, а підтримує тканинне пошкодження.

Фактори ризику прогресування у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ обчислювали на підставі математичного аналізу оцінки результатів динамічного обстеження хворих при надходженні до лікарні та через 3 місяці лікування, що дозволило в подальшому застосовувати ці критерії для прогнозування ризиків несприятливого перебігу захворювання у хворих, які тільки почали лікування. У якості факторів ризику прогресування були обрані показники, для яких довірчий інтервал (ДІ) відношення шансів (ВШ) був

більше одиниці ($p < 0,05$). У якості можливих факторів ризику прогресування захворювання оцінювалися клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, імунологічні і лабораторні показники. Фактори ризику прогресування включено до «великих» і «малих» критеріїв. До «великих критеріїв» у хворих на ВДТБ/ВІЛ на підставі статистичного аналізу віднесено: наявність ССЗВ, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес, зниження кількості $CD4^+$ -клітин < 200 кл/мкл, кожний із яких розцінювався в 1 бал. До «малих критеріїв» у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ віднесено 9 лабораторних факторів ризику прогресування: зниження Нв < 90 г/л, зниження гематокриту < 35 од, ІЯЗ $> 0,3$ од., підвищення ЛП $> 4,0$ од., наявність СРБ, рівень фібрину > 18 г/л, зниження рівня альбумінів < 35 %, підвищенням γ -глобулінів > 45 %, зниження коефіцієнту А/Г $< 0,5$ од.).

Встановлено, що прогресуючий перебіг при ВДТБ/ВІЛ відзначався при наявності від 4-х до 6-и «малих критеріїв» ($ВШ = 9,05$, $ДІ = 1,91-42,81$, $p < 0,01$), тому наявність 4-х і більше «малих критеріїв» у пацієнтів із ВДТБ/ВІЛ розцінювали як 1 бал. Для встановлення прогресуючого перебігу ВДТБ/ВІЛ достатньо 2 балів із 5 можливих (при наявності 2 балів $ВШ = 23,63$, $ДІ: 2,56-217,68$, $p < 0,01$).

На основі визначення факторів ризику прогресування вперше діагностованого туберкульозу при ко-інфекції визначено 3 варіанта його перебігу:

- Варіант 1 – без ризику прогресування (наявність 0-1 балів);
- варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (наявність 2-4 балів без ССЗВ);
- варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (наявність 2-5 балів, у тому числі ССЗВ).

За встановленими варіантами хворі 1-ї групи (54 хворих на ВДТБ/ВІЛ) були розподілені на 3 підгрупи:

- підгрупу 1 (варіант 1) склали 15 хворих (27,8 %);
- підгрупу 2 (варіант 2) – 13 хворих (24,1 %);
- підгрупу 3 (варіант 3) – 26 хворих (48,1 %).

Особливостями перебігу ВДТБ легень у хворих на ко-інфекцію в залежності від варіанту перебігу стали: для хворих 2-го і 3-го варіантів – знижені рівні $CD4^+$ -лімфоцитів у 3 рази (79 (30-135) кл/мкл у 2-у варіанті проти 244 (88-404) кл/мкл – у 1) та у 4,5 (54 (36-147) кл/мкл для 3-го варіанту), ніж у пацієнтів 1-го варіанту перебігу, $p \leq 0,05$; частіше визначалася дисемінована форма туберкульозу легень у 2 рази (53,8 % для 2-го варіанту проти 26,7 % для 1-го) та у 1,9 разів (50 % для 3-го варіанту) порівняно із 1-м варіантом, $p \leq 0,05$; більш виразні прозапальні зрушення у крові: зниження еритроцитів у 1,2 рази ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,0001$) і гемоглобіну у 1,3 рази ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,0001$), зниження гематокриту у 1,4 ($p \leq 0,05$) та у 1,2 рази ($p \leq 0,005$), зниження рівнів альбуміну у 1,4 ($p \leq 0,0005$) та у 1,2 рази ($p \leq 0,05$), А/Г співвідношення у 1,6 ($p \leq 0,0005$) і у 1,2 рази ($p \leq 0,05$) ніж у хворих із 1-м варіантом перебігу захворювання.

Для пацієнтів 3-ї підгрупи характерними були: більша частота бактеріовиділювачів (88,5 %) порівняно із хворими 1-ї (60 %) і 2-ї (53,8 %) підгруп, $p \leq 0,01$; більше випадків із деструкціями у легеневій тканині (53,8 % проти 33,3 %) порівняно із 1-м варіантом, $p \leq 0,05$; більш виразні прозапальні зміни у крові (зростання ШОЕ у 1,7 ($p \leq 0,01$) та у 1,5 разів ($p \leq 0,05$) порівняно із 1-м і 2-м варіантами перебігу захворювання; збільшення відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів у 2,8 ($p \leq 0,0005$) та у 2 рази ($p \leq 0,01$) відповідно; анеозинофілія ($p \leq 0,05$); лімфопенія (зниження лімфоцитів у 2,5 разів порівняно із показниками 1-ї ($p \leq 0,001$) і 2-ї ($p \leq 0,0001$) підгруп; зростання рівня СРБ і γ -глобулінів у 1,2 рази порівняно із 1-м варіантом ($p \leq 0,05$).

Для всіх варіантів перебігу характерною була ендогенна інтоксикація за рахунок зростання порівняно із контрольними показниками рівнів МСМ та маркерів ПОВ, $p \leq 0,05$. Але у пацієнтів 3-ї підгрупи зміни були більш виразними: рівні МСМ254 у 1,2 рази перевищували показники у 1-й і 2-й підгрупах, МСМ272 – у 1,4 рази і МСМ280 у 1,5 – порівняно із 2-ю підгрупою, $p \leq 0,05$, рівні АФГсп – у 1,1 рази порівняно із 2-м варіантом. При 3-у варіанті перебігу відзначали зростання маркерів ПОЛ порівняно як із контролем, так і з показниками хворих 1-го (у 1,4 рази для МДА, $p \leq 0,005$; у 1,2 – для ДК і ТК, у

2,1 рази для ШО, $p \leq 0,05$) і 2-о варіантів (у 1,2 рази для МДА, $p \leq 0,05$), що свідчило про поглиблення окислювального стресу.

Для хворих із 1-м варіантом перебігу характерне зменшення рівня глутатіону відновленого у 3 рази порівняно із контролем, $p \leq 0,05$ на тлі нормальних значень інших показників АОЗ. Дисбаланс в АОЗ був найбільш виразним при варіантах 3 і 2 за рахунок зростання активності СОД (у 3,9 разів для варіанту 3 порівняно із контролем, $p \leq 0,005$ і у 3,4 – із 1-м варіантом, $p \leq 0,05$) на тлі зниження активності каталази (у 1,7 разів для 2-го варіанту, $p \leq 0,05$ і у 1,8 – для 3-го, $p \leq 0,0001$ порівняно із контролем), ГП (у 2,2 для 2-го варіанту і у 2,3 рази – для 3-го, $p \leq 0,005$ порівняно із контролем) і ГР (у 1,8 разів для 3-го варіанту порівняно із контролем, $p \leq 0,01$).

Тобто, у хворих із 1-м варіантом перебігу спостерігалось зростання ендогенної інтоксикації та ПОБ на тлі адекватного АОЗ. У хворих із 2-м і 3-м варіантами визначався дисбаланс в системі АОЗ на тлі виразніших прозапальних змін у крові. У пацієнтів із 3-м варіантом спостерігалось поглиблення клініко-рентгенологічних та лабораторних зрушень за рахунок поглиблення окислювального стресу у вигляді зростання маркерів ПОБ і ПОЛ і дисбалансу в системі АОЗ.

До «великих критеріїв» у хворих на РТБ/ВІЛ на підставі статистичного аналізу віднесено: наявність ССЗВ, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес, зниження кількості $CD4^+$ клітин < 200 кл/мкл, кожний із яких розцінювався в 1 бал. До «малих критеріїв» у хворих на ко-інфекцію РТБ/ВІЛ віднесено 9 лабораторних факторів ризику прогресування: зниження Нв < 110 г/л, зниження кількості лімфоцитів < 20 %, зниження гематокриту < 35 од., зростання ЛП $> 2,0$ од., зниження ЛП $\leq 0,25$ од., наявність СРБ у крові, рівень фібрину > 18 г/л та < 18 г/л, зниження рівня альбумінів < 40 %, зниження коефіцієнту А/Г $< 0,7$ од.

Встановлено, що прогресуючий перебіг при РТБ/ВІЛ відзначався при наявності від 3-х до 7-и «малих критеріїв» (ВШ = 29,33, ДІ = 2,56-336,4, $p < 0,005$), тому наявність 3-х і більше «малих критеріїв» у пацієнтів із РТБ/ВІЛ

розцінювали як 1 бал. Для встановлення прогресуючого перебігу РТБ/ВІЛ достатньо 1 балу (ВШ = 13,2, ДІ: 1,24-140,69, $p < 0,005$) із 5 можливих.

На основі визначення факторів ризику прогресування туберкульозу у хворих на РТБ/ВІЛ при ко-інфекції визначено 3 варіанта його перебігу:

- Варіант 1 – без ризику прогресування (0 балів);
- Варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (1-4 бали без ССЗВ);
- Варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (1-5 балів, у тому числі ССЗВ).

За встановленими варіантами хворі 2-ї групи (31 хворих на рецидиви туберкульозу при ко-інфекції) були розподілені на 3 підгрупи:

- підгрупу 1 (варіант 1) склали 7 хворих (22,6 %);
- підгрупу 2 (варіант 2) – 13 хворих (41,9 %);
- підгрупу 3 (варіант 3) – 11 хворих (35,5 %).

Особливостями перебігу рецидивів туберкульозу при ко-інфекції в залежності від варіанту перебігу стали: для варіанту 1 – у 2,5 разів частіше зустрічалися інфільтративна форма туберкульозу порівняно із 2-м варіантом (85,7 % проти 30,7 %) та у 2,4 – із 3-м (36,4 %), $p \leq 0,001$; порівняно із 2-ю підгрупою більша частина хворих мали деструкції у легеневій тканині (71,4 % проти 46,1 %), $p \leq 0,05$.

При 2-у варіанті порівняно із 1-м у 1,6 разів частіше діагностувалося бактеріовиділення (92,3 % проти 57,1 %), $p \leq 0,05$. При варіантах 2 і 3 визначалося зниження кількості $CD4^+$ -клітин порівняно із показниками 1-го варіанту (166,5 (74-320,5) кл/мкл, $p \leq 0,05$ і 90 (33-149) кл/мкл проти 358 (278-626) кл/мкл, $p \leq 0,01$. При варіанті 3 спостерігали виразні прозапальні зміни в крові порівняно із 1-м (у 1,2 рази зменшення рівня гемоглобіну, $p \leq 0,05$; у 1,9 – зростання ШОЕ, $p \leq 0,05$; у 1,5 – зниження кількості лімфоцитів, $p \leq 0,01$ і 2-м варіантами (у 2 рази збільшення відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів, $p \leq 0,05$; у 2,8 – зростання ЛП, $p \leq 0,05$; у 1,6 разів більш високі показники тимолової проби, $p \leq 0,01$; у 1,2 – зменшення рівня альбуміну та у 1,4 рази А/Г-співвідношення, $p \leq 0,05$; у 1,3 – зростання рівнів γ -глобулінів, $p \leq 0,05$).

При всіх варіантах відбувалося зростання маркерів ендогенної інтоксикації та окислювального стресу за рахунок продуктів ПОБ відносно контрольних показників та відбувалося напруження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Більш виразні зрушення спостерігали у пацієнтів із 3-м варіантом (порівняно із 2-м варіантом більш високі значення MCM254, у 1,4 – MCM272, у 1,5 – MCM280, $p \leq 0,05$; порівняно із 1-м варіантом для MCM254, MCMін254 і АФГсп, $p \leq 0,05$). Також у пацієнтів 3-го варіанту перебігу відзначалося зростання продуктів ПОЛ порівняно як з контролем, так і з показниками 1-го (у 1,5 разів для МДА, $p \leq 0,005$; у 1,8 для ДК, $p \leq 0,05$; у 1,4 – для ТК, $p \leq 0,05$) і 2-го варіантів (у 1,5 разів для ДК і у 1,3 для ТК, $p \leq 0,05$). Статистично значимою була у пацієнтів 2-го (за рахунок зниження рівня ГП у 2,2 рази, $p \leq 0,05$) і 3-го варіантів (за рахунок зниження рівня активності каталази у 1,9 разів, $p \leq 0,05$) недостатність системи АОЗ.

Тобто, при 1-у варіанті перебігу РТБ/ВІЛ спостерігали інфільтративний туберкульоз із деструкціями у легенях і з незначними зрушеннями в лабораторних показниках; при 2-у і 3-у варіантах перебігу зменшувалася кількість $CD4^+$ -клітин і визначалася недостатність системи АОЗ; при 3-у варіанті перебігу поглиблювалися прозапальні зрушення, зростав рівень ендогенної інтоксикації і поглиблювався окислювальний стрес за рахунок ПОБ і ПОЛ на тлі недостатності АОЗ.

Ефективність лікування оцінювали через 1, 2, 3 місяці та по завершенню основного курсу лікування за динамікою клініко-рентгенологічних і лабораторних (бактеріологічних, гематологічних, імунологічних, біохімічних) показників. Визначали терміни зникнення симптомів інтоксикації та «бронхо-легеневого» синдрому, припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях, летальність.

Так, у хворих на ВДТБ/ВІЛ в процесі лікування виявлено наступне. У хворих підгрупи А1 визначалось покращення стану імунної системи: підвищення рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у 3,9 разів з 98 (34-339) кл/мкл до 379 (162-

453) кл/мкл, $p \leq 0,05$, у підгрупі Б1 – підвищення їх рівня у 3,2 рази з 88 (38-244) кл/мкл до 280 (100,5-478) кл/мкл, $p \leq 0,005$.

У підгрупі А1 в динаміці встановлено зникнення анемії та інтоксикації (зменшення ЛПІ у 1,6 разів, $p \leq 0,05$), нормалізацію показників лейкоформули (зниження ІЯЗ у 2,4, $p \leq 0,01$ та відносної кількості паличко-ядерних нейтрофілів у 2 рази, $p \leq 0,05$), зниження ШОЕ у 2,6 разів, $p \leq 0,05$. У підгрупі Б1 також зникла анемія, $p \leq 0,05$; нормалізувалися індекси крові ІЯЗ і ЛПІ, $p \leq 0,05$; підвищилась кількість еозинофілів у 3 рази, $p \leq 0,05$.

У хворих підгрупи А1 визначалось зниження у 1,3 рази рівня тимолової проби, $p \leq 0,005$, а у підгрупі Б1 цей показник статистично значимо не змінився в динаміці і перевищував норму у 1,9 разів. У підгрупі А1 встановлено зниження рівня фібрину у 1,2 рази ($p \leq 0,05$), зниження α_1 -антитрипсину у 1,4 рази ($p \leq 0,05$). У підгрупі Б1 статистично значимих змін в показниках гострої фази запалення в динаміці не визначено, що вказувало на збереження запальної реакції. У підгрупі А1 встановлено зростання рівнів альбуміну ($p \leq 0,01$) та А/Г співвідношення ($p \leq 0,05$) у 1,3 рази; зниження рівнів γ -глобулінів у 1,2 рази ($p \leq 0,05$) в динаміці. У підгрупі Б1 зареєстровано зростання рівнів альбуміну та А/Г співвідношення у 1,2 рази, $p \leq 0,05$, статистично значимих змін у рівнях γ -глобулінів в динаміці не встановлено. Це вказувало на збереження диспротеїнемії у хворих підгрупи Б1 у бік γ -глобулінів та тенденцію до нормалізації співвідношення протеїнів у хворих підгрупи А1.

У хворих підгрупи А1 визначалось зниження виразності окислювального стресу і ендогенної інтоксикації з тенденцією до їх нормалізації (маркери МСМ, ПОБ зменшилися в динаміці і були нижчими, ніж у пацієнтів підгрупи Б1; маркери ПОЛ знизилися в динаміці: на 30,1 % для ТК, $p \leq 0,01$), з відновленням компенсаторно-адаптаційних можливостей організму (нормалізація показників МСМін). У хворих підгрупи Б1 спостерігалось зростання в крові рівнів показників ендогенної інтоксикації (порівняно як із контролем: у 1,5 разів для МСМ254, $p \leq 0,0001$, у 1,9 – для МСМ272, $p \leq 0,0005$, у 2 рази для МСМ280, $p \leq 0,0001$, так і в динаміці: у 1,2 рази для МСМ272,

$p \leq 0,05$) та відбувався зрив компенсаторно-адаптаційних механізмів (показники МСМін перевищували контрольні значення на 13 % для МСМ254, на 6 % для МСМ272 і на 8,2 % для МСМ280, $p \leq 0,05$ для всіх значень), визначалося зменшення маркерів ПООБ в динаміці (для АФГсп і КФГсп на 6 %, $p \leq 0,05$), але вони перевищували контрольні значення (у 1,2 рази для АФГсп, $p \leq 0,001$ і КФГсп, $p \leq 0,0005$) і показники підгрупи А1 (для КФГсп). Маркери ПОЛ у хворих підгрупи Б1 були вищими, ніж у контролі і в підгрупі А1 та зростали в динаміці, $p > 0,05$. Можливо це було зумовленим призначенням подвійної етіотропної терапії (ПТП+АРТ), яка за рахунок додаткової гибелі мікроорганізмів та вірусів обумовлювала підвищення в крові рівня ендотоксинів та активацію імунної системи організму, що зумовило посилення продукції АФК і посилення окислювального стресу на тлі недостатності АОЗ.

У пацієнтів підгрупи А1 зросли активність каталази (у 1,7 разів, $p \leq 0,05$), рівні ГП (у динаміці збільшився у 1,8 разів, $p \leq 0,05$), глутатіону відновленого (у динаміці збільшився у 3,6 разів, $p \leq 0,05$) на тлі високих показників активності СОД (у 3,2 рази перевищувала контроль, $p \leq 0,01$) і рівню ГТ (на 6,6 % перевищував контроль, $p \leq 0,05$), що свідчило про відновлення балансу АОЗ організму хворих. У пацієнтів підгрупи Б1 в динаміці визначалися низькі показники активності каталази (у 2,4 рази порівняно із контролем, $p \leq 0,0001$ і підгрупою А1, $p \leq 0,05$), рівнів ГР (у 2,3 рази порівняно із контролем, $p \leq 0,05$) і ГП (у 2,5 разів порівняно із контролем, $p \leq 0,05$) на тлі зростання рівнів ГТ в динаміці (на 1,8 %, $p \leq 0,05$), що вказувало на поглиблення дисбалансу в АОЗ.

Призначення додаткового патогенетичного лікування хворим на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції за рахунок відновлення балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» та, як наслідок, нормалізації більшості біохімічних показників сприяло зникненню «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації у 100 % пацієнтів на 1,5 та 1,7 місяця раніше. Припинення бактеріовиділення відбулося у 91,7 % пацієнтів в підгрупі А1, із них у 83,3 % у перші 2 місяці лікування ($p < 0,05$), що на 0,8 місяця раніше. Загоєння деструкцій у 62,5 % хворих відбулося у перші 3 місяці, а по

завершенню ОКЛ – у 100 %, зі скороченням середніх термінів на $(1,5 \pm 0,2)$ місяця, $p < 0,05$. Відновлення імунної системи визначалося у 73,3 % хворих.

Тобто, призначення комплексної терапії із урахуванням варіанту перебігу туберкульозу при ко-інфекції у хворих на ВДТБ/ВІЛ дозволило у більш ранні терміни позбутися клінічних симптомів захворювання, прискорити терміни припинення бактеріовиділення та загоєння деструкцій у легенях, що дозволило підвищити ефективність лікування на 18,4 %.

У хворих на РТБ/ВІЛ в процесі лікування виявлено, що у підгрупі А2 визначалося підвищення рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у 1,8 разів із 190 (77-404) кл/мкл до 342 (169-468) кл/мкл, $p \leq 0,05$, і навпаки, у підгрупі Б2 зниження рівня $CD4^+$ -лімфоцитів у 1,6 разів з 175,5 (77-278) кл/мкл до 108 (68-160) кл/мкл, $p > 0,05$. У хворих обох підгруп визначалось зниження ШОЕ у 1,8 у підгрупі А2 ($p \leq 0,05$) та у 2,2 рази у підгрупі Б2 ($p \leq 0,005$). Якщо у хворих підгрупи А2 визначалася нормалізація показників гострої фази запалення в динаміці (зниження рівнів фібрину у 1,2 рази, $p \leq 0,05$), що вказувало на зниження активності запального процесу, то у хворих підгрупи Б2 визначалось підвищення рівнів цих показників (на тлі зникнення СРБ у крові, $p \leq 0,05$ визначалося зростання рівня α_1 -АТ у 1,9 разів, $p > 0,05$), що свідчило про зростання активності запального процесу. В обох підгрупах, не залежно від виду отриманого лікування, зберігалась диспротеїнемія у бік γ -глобулінів, проте у пацієнтів підгрупи А2 знизилися рівні γ -глобулінів у 1,2 рази, $p \leq 0,05$.

У підгрупі А2 відбувалося зниження маркерів окислювального стресу з нормалізацією продуктів ПОБ, що проявлялося у зниженні їх рівня в процесі лікування: у 1,2 рази – АФГсп, КФГсп, КФГін та на 14,7 % – АФГін, $p \leq 0,05$ для всіх показників), визначались зникнення ендогенної інтоксикації зі зниженням МСМсп: у 1,2 рази МСМ272 та МСМ280, $p \leq 0,05$ для обох показників, підвищення компенсаторно-адаптаційних можливостей організму з нормалізацією МСМін. У хворих підгрупи Б2, навпаки, спостерігалось зростання виразності ПОБ з підвищенням у крові рівнів АФГсп у 1,4 рази, КФГсп у 1,3 рази, $p \leq 0,005$, АФГін у 1,2 рази та КФГін у 1,6 разів, $p \leq 0,05$

порівняно із контролем, ознак ендогенної інтоксикації зі зростанням МСМсп: у 1,2 рази для МСМ254, $p \leq 0,01$, у 1,8 для МСМ272 і МСМ280, $p \leq 0,005$ порівняно із контролем та напруги компенсаторно-адаптційних механізмів зі зростання рівнів МСМін: на 3,2 % для МСМ254 порівняно із контролем, $p \leq 0,05$.

У хворих підгрупи А2 визначалась нормалізація показників ПОЛ, а в підгрупі Б2 відбувалася активізація процесів ПОЛ за рахунок підвищення рівнів ТК, які у 1,2 рази вище контролю і у 1,7 разів перевищували показник підгрупи А2, $p \leq 0,05$ для обох показників, що поглиблювало окислювальний стрес.

У підгрупі А2 зростання активності каталази та ГТ, зменшення активності СОД на тлі зростання рівнів глутатіону відновленого у 2,9 разів, $p \leq 0,05$, у 2,4 рази ГР, $p \leq 0,05$ і у 2,1 рази ГП, $p \leq 0,05$ в динаміці – сприяли нормалізації балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти». А у підгрупі Б2 зниження активності каталази нижче контролю у 1,9 разів, $p \leq 0,05$ вказувало на недостатність АОЗ, що сприяло поглибленню окислювального стресу.

Призначення додаткового патогенетичного лікування хворим з рецидивами туберкульозу при ко-інфекції за рахунок відновлення балансу «оксиданти-антиоксиданти» з нормалізацією більшості біохімічних систем сприяло статистично значимому скороченню термінів зникнення проявів «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації на 2,3 та 3,1 місяці, відповідно. Відбувалося припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці у 76,9 % пацієнтів ($p < 0,05$) і у 92,3,0 % по завершенню ІФ лікування ($p < 0,05$). Деструкції у легенях загоїлися по закінченні ІФ у 88,9 %, що у 2,4 разу частіше, зі скороченням середніх термінів загоєння у 2,6 разу ($p < 0,05$). Не було летальних випадків ($p < 0,05$). Відбулося відновлення імунної відповіді у 86,7 % хворих ($p < 0,05$). Більша частота припинення бактеріовиділення (92,3 % проти 58,3 %) дозволила підвищити ефективність лікування на 34,0 % ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової та практичної задачі фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований та рецидиви туберкульозу легень у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ шляхом застосування у комплексному протитуберкульозному лікуванні диференційованої патогенетичної терапії для корекції біохімічних змін на основі урахування факторів ризику прогресування та особливостей перебігу захворювання.

1. Особливостями клінічного перебігу захворювання у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ у порівнянні з ВІЛ-негативними хворими є менша частота деструкцій в легенях, більша частота гепатомегалії, висипань на шкірі і слизових оболонках, збільшення периферичних лімфатичних залоз.

2. Встановлені відмінності перебігу ВДТБ і РТБ при ко-інфекції, які полягають у більш високій частоті позалегеневих туберкульозних (52 %) і нетуберкульозних (91 %) уражень у хворих на ВДТБ/ВІЛ (19 %, $p < 0,05$ і 55 %, $p < 0,005$, відповідно), що зумовлено більшою кількістю пацієнтів із низьким рівнем $CD4^+$ -клітин в крові (39 % проти 19 %, $p < 0,05$) та більшою частотою одночасного діагностування захворювань (57 % хворих) при ВДТБ/ВІЛ, тоді як при РТБ/ВІЛ одночасне виявлення туберкульозу та ВІЛ-інфекції визначається лише у 29 % хворих ($p < 0,001$).

3. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ порівняно із показниками у ВІЛ-негативних хворих на ТБ визначаються виразніші ($p < 0,05$) прозапальні зрушення: диспротеїнемія, зростання ендотоксикозу на тлі окислювального стресу з високими рівнями в крові продуктів ПОБ і ПОЛ зі зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та дисбалансом в системі АОЗ внаслідок зменшення активності каталази, рівнів глутатіону відновленого

(при ВДТБ/ВІЛ), глутатіонпероксидази, і глутатіонредуктази (при ВДТБ/ВІЛ) на тлі зростання активності супероксиддисмутази.

4. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ визначені фактори ризику прогресування туберкульозу: клінічні (наявність ССЗВ); рентгенологічні (поширеність туберкульозного процесу, наявність деструкцій); мікробіологічні (масивність бактеріовиділення) та комплекс лабораторних показників периферичної крові (мала кількість $CD4^+$ -клітин, зростання відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів, рівня біохімічних показників гострої фази запалення – С-реактивного білку, фібрину, зниження сироваткових рівнів альбуміну та зростання γ -глобулінів). На їх основі встановлено 3 варіанти перебігу захворювання, які за даними показниками відрізняються між собою ($p < 0,05$).

5. При 1-у варіанті перебігу ТБ у ВІЛ-інфікованих ризик прогресування ТБ мінімальний (в крові зростає рівень маркерів ендогенної інтоксикації та ПОВ, зрушення в системі АОЗ відсутні); при 2-у варіанті (середньої тяжкості, без ССЗВ) в крові визначаються більш виразні прозапальні зміни та дисбаланс в системі АОЗ (зростання активності супероксиддисмутази на тлі зниження активності каталази, рівнів глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази); 3-й варіант (тяжкий, з розвитком ССЗВ) характеризується максимальними рівнями маркерів ендогенної інтоксикації, прозапальними зрушеннями в системі ПОВ, ПОЛ при виразному дисбалансі в АОЗ.

6. Встановлення варіантів перебігу туберкульозу у хворих на ТБ/ВІЛ дає змогу обґрунтувати доцільність призначення диференційованої патогенетичної терапії: при 1-у варіанті додаткова терапія не призначається; при 2-у варіанті з метою відновлення балансу в системі АОЗ призначається тіоловмісний препарат з антиоксидантною дією глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (ГЦГД); при 3-у варіанті окрім ГЦГД з метою зниження виразності ССЗВ та окислювального стресу призначається полівалентний інгібітор протеїназ апротинін.

7. Ефективність застосування диференційованої патогенетичної терапії в залежності від варіанту перебігу туберкульозу у хворих на ТБ/ВІЛ підтверджується позитивною динамікою показників ендогенної інтоксикації, окислювального стресу і антиоксидантного захисту та клінічними змінами у стані хворих.

8. Диференційоване застосування у комплексній терапії хворих із ко-інфекцією апротиніну і ГЦГД дозволяє у пацієнтів із ВДТБ/ВІЛ скоротити на $(1,6 \pm 0,1)$ місяця терміни зникнення клінічних симптомів захворювання, на $(0,8 \pm 0,2)$ місяця раніше скоротити терміни припинення бактеріовиділення у 91,7 % хворих та на $(1,5 \pm 0,2)$ місяця – загоєння деструкцій у легенях, що підвищує ефективність лікування на 18,4 %. У хворих на РТБ/ВІЛ додаткова диференційована терапія скорочує терміни інволюції інтоксикаційного та «бронхо-легеневого» синдромів на $(3,1 \pm 1,2)$ і $(2,3 \pm 0,8)$ місяці відповідно, збільшує частоту припинення бактеріовиділення (у 92,3 % хворих), скорочує терміни загоєння деструкцій у 2,6 разу, – що підвищує ефективність лікування на 34 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності лікування шляхом призначення додаткової диференційованої патогенетичної терапії (ГЦГД і апротиніну) необхідно визначити варіанти перебігу ВДТБ і РТБ у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

2. На підставі підрахування у балах факторів ризику прогресування захворювання (табл. 1) визначають «великі» і «малі» критерії та із урахуванням кількості балів встановлюють варіанти перебігу захворювання для ВДТБ/ВІЛ: варіант 1 – без ризику прогресування (0-1 балів); варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (2-4 бали); варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (2-5 балів) і для РТБ/ВІЛ: варіант 1 – без ризику прогресування (0 балів); варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (1-4 бали); варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (1-5 балів). Для встановлення прогресуючого перебігу захворювання необхідно мінімум 2 бали із 5 можливих для ВДТБ/ВІЛ і 1 бал із 5 для РТБ/ВІЛ.

Таблиця 1

Оцінка факторів ризику прогресування туберкульозу при ВІЛ-ко-інфекції

«Великі критерії» (по 1 балу за кожний)	«Малі критерії» (по показниках крові)	
	ВДТБ/ВІЛ	РТБ/ВІЛ
	1 бал при наявності	
	4-х і більше ознак	3-х і більше ознак
Синдром системної запальної відповіді	Гемоглобін < 90 г/л	Гемоглобін < 110 г/л
	Гематокрит < 35 од.	Кількість лімфоцитів < 20 %
Масивне бактеріовиділення	Індекс ядерного зсуву > 0,3 од.	Гематокрит < 35 од.
	Лейкоцитарний індекс інтоксикації > 4,0 од.	Лейкоцитарний індекс інтоксикації > 2,0 од.
Поширений легеневий процес, Деструкція +	С-реактивний білок +	Лейкоцитарний індекс < 0,25 од.
	9 г/л > фібрин < 18 г/л	С-реактивний білок +
Кількість CD4 ⁺ -клітин в крові < 200 кл/мкл	Альбумін < 35 %	9 г/л < фібрин < 18 г/л
	Альбуміни/Глобуліни < 0,5 од.	Альбумін < 40 %
	γ-глобуліни > 45 %	Альбуміни/Глобуліни < 0,7 од.

3. При 1-у варіанті додаткова патогенетична терапія не призначається.

4. При 2-у варіанті на початку лікування призначають глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію (ГЦГД) по 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово щоденно протягом 10 діб, потім – по 2 мл внутрішньом'язово через день (курс 10 діб), після цього – по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на тиждень (курс 5 тижнів).

5. При варіанті 3 перебігу захворювання на початку лікування призначають апротинін у дозі 10 тис. ОД разом із фізіологічним розчином об'ємом 200 мл внутрішньовенно крапельно щодня протягом 10 діб, через 1 місяць – ГЦГД по 2 мл (60 мг діючої речовини) внутрішньом'язово щоденно протягом 10 діб, потім ГЦГД по 2 мл внутрішньом'язово через день (курс 10 діб), після цього – по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на тиждень (курс 5 тижнів).

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев, Р.Ю. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких [Текст] / Р.Ю. Абдуллаев, Г.О. Каминская, О.Г. Комиссарова // Врач. – 2012. - № 2. – С. 24-28.
2. Аветисян, А.О. Профилактика специфических послеоперационных осложнений у больных лекарственно-резистентным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением препарата Глутоксим [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия»; 14.00.26 «Фтизиатрия» / Аветисян Армен Оникович; Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ. – СПб., 2003. – 22 с.
3. Аксенова, В.А. Современные аспекты иммунопатогенеза туберкулеза легких [Текст] / В.А. Аксенова, Р.П. Селицкая // Туберкулез и экология. – 1996. - № 32. – С. 5-7.
4. Активность глутатионредуктазы в нейтрофилах у больных муковисцидозом [Текст] / А.Е. Кратнов [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2005. - № 2. – С. 33-36.
5. Александріна, Т.А. Ефективність добровільного консультування та тестування на ВІЛ у виявленні ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу [Текст] / Т.А. Александріна, С.О. Черенько // Український пульмонологічний журнал. – 2005. - № 1. – С. 12-15.
6. Александріна, Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т.А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. - № 2. – С. 7-13.
7. Анисимова, Т.М. Влияние препарата Глутоксим на процессы свободнорадикального окисления и состояние системы глутатиона при комплексной терапии одонтогенных флегмон [Текст] / Т.М. Анисимова, В.Е. Высокогорский // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. - № 2. – С. 85-87.

8. Анисимова, Т.М. Интенсивность свободнорадикальных процессов, система глутатиона и их метаболическая коррекция при одонтогенных флегмонах [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 03.01.04 «Биохимия» / Анисимова Татьяна Михайловна; Омская государственная медицинская академия. – Тюмень, 2010. – 18 с.
9. Анисимова, Т.М. Лабораторные показатели у больных флегмонами челюстно-лицевой области при включении в комплексное лечение препарата Глутоксим [Текст] / Т.М. Анисимова, Е.П. Журко // Омский научный вестник. – 2006. - № 7. – С. 265-267.
10. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) [Текст] / І.Ф. Бєленічев [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. – 2002. - № 3. – С. 24-31.
11. Антиретровирусная терапия в России / В.В. Беляева, Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, О.Г. Юрин [под ред. В.В. Покровского]. – М., 2007. – С. 110-113.
12. Арцукевич, А.Н. Биохимические аспекты жизнедеятельности биохимических систем [Текст] / А.Н. Арцукевич, А.Н. Мальцев, В.В.Зинчук // Сборник научных трудов съезда биохимиков Белоруссии. – Гродно, 2000. – С. 19-23.
13. Асмолов, О.К. Аналіз лікарняної летальності хворих на сполучену патологію ВІЛ/СНІД з туберкульозом в обласному протитуберкульозному диспансері [Текст] / О.К. Асмолов, О.В. Павлова, Т.Д. Котлярова // Патологія. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 72-75.
14. Бабич, П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация [Текст] / П.Н. Бабич, А.В. Чубенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. - № 2 (46). – С. 113-119.
15. Баласанянц, Г.С. Некоторые аспекты патогенетической терапии при туберкулезе в современных условиях [Текст] / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов // Терапевтический архив. – 2011. - № 8. – С. 21-24.

16. Барабой В.А. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность / В.А. Барабой, Е.Н. Шестакова // Український біохімічний журнал. – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 23-32.
17. Бартлетт, Д. Лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых [Текст] / Д. Бартлетт. – М., 2007. – С. 47, 95.
18. Беленічев, І.Ф. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення [Текст] / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. - № 1. – С. 25-29.
19. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, Б.А. Серебряная, Е.В. Мартынова // Проблемы туберкулеза. – 2001. - № 7. – С. 62-65.
20. Богуш, Т.А. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp [Текст] / Т.А. Богуш [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. - № 55 (5-6). – С. 56-61.
21. Борисов, А.Е. Применение препаратов группы тиопозтинов при циррозе печени [Текст] / А.Е. Борисов, Л.А. Кожемякин, А.Е. Антушевич // VI международная выставка «Аптека Санкт-Петербурга 2001»: сб. тез. – СПб. – 2001. – С. 48.
22. Бородин, Е.А. Биохимия эндотоксикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких [Текст] / Е.А. Бородин, Е.В. Егоршина, В.П. Самсонов. – Благовещенск: АГМА, 2003. – 129 с.
23. Васильева, С.Н. Экспериментальное обоснование использования глутоксима в качестве средства сопровождения этиотропной терапии генерализованного туберкулеза: автореф. дисс. ... кандидата мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Васильева Светлана Николаевна; Санкт-Петербургский науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии МЗ РФ. – СПб. – 2004. – 24 с.
24. Величковский, Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии [Текст] / Б.Т. Величковский // Пульмонология. – 2000. - № 3. – С. 10-18.

25. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии [Текст] / К.Н. Веремеенко. – К.: Здоровье, 1998. – 220с.
26. ВІЛ-інфекція в Україні [Текст]: інформаційний бюлетень № 41/ під редакцією О.К. Толстанова. – Київ, 2014. – 95 с.
27. Владимирова, И.С. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза [Текст] / И.С. Владимирова, К.Н. Монахов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. - № 2. – С. 58-63.
28. Владимиров, Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов [Текст] / Ю.А. Владимиров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. - № 4. – С. 7-19.
29. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты [Текст] / Ю.А. Владимиров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1998. - № 7. – С. 43-51.
30. Влияние антиоксидантой и лазерной терапии на состояние мембран эритроцитов при экспериментальной патологии [Текст] / Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, М.А. Исакова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. - № 2. – С. 102-106.
31. Влияние Глутоксима на формирование и течение туберкулезного воспаления у экспериментальных животных [Текст] / Г.Н. Можоккина, Н.А. Елистратова, Л.П. Михайлова, А.Д. Куничан // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 47-51.
32. Возможный механизм устранения антибиотикорезистентности микобактерий туберкулеза препаратом глутоксим [Текст] / А.Е. Антушевич, В.Г. Антонов, К.П. Василенко, Е.Б. Бурова // Первый Всероссийский научный форум «Инновационные технологии медицины XXI века»: сб. тезисов. – М, 2005. – С. 405-407.
33. Волкова, К.И. Туберкулез в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании [Текст] / К.И. Волкова, А.Н. Кокосов, Н.А. Браженко // Проблемы туберкулеза. – 2001. - № 2. – С. 61-65.

34. Волчегорский, И.А. Показатели системы перекисне окисление липидов – антиоксидантная защита как предикторы неблагоприятного течения инфильтративного туберкулеза легких [Текст] / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, А.А. Болотов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 4. – С. 28-32.
35. Вторичные заболевания у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, Е.Г. Кондратьева, В.В. Шаполовский, О.В. Демихова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. - № 3. – С. 42-46.
36. Габриэлян, Н.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей [Текст] / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. - № 3. – С. 138-140.
37. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним станом імунітету [Текст] / О.В. Корж [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. - № 1. – С. 51-56.
38. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
39. Глутоксим в комплексной терапии тяжелых форм псориаза [Текст] / И.М. Корсунская [и др.] // Первый Российский конгресс дерматовенерологов: сб. тез. – СПб. – 2003. – Т. 1. – С. 53.
40. Глутоксим в комплексной химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулеза [Текст] / Г.Н. Можожина, Г.Б. Соколова, Н.А. Елистратова, Л.П. Михайлова // Новые лекарства. – 2003. - № 5. – С. 18-20.
41. Глутоксим – фактор выздоровления в критических ситуациях [Текст] / А.В. Тараканова [и др.] // IX Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: сб. тез. – М, 2002. – С. 445.
42. Голиков, С.Н. Общие механизмы токсического действия [Текст] / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, А.А. Тиунов. – Л.: Медицина, 1986. – 279 с.
43. Гутинська, Л.В. Вплив антиретровірусної терапії на клінічний перебіг та результати лікування хворих на конфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Гутинська Людмила

- Володимирівна; ДУ Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України. – Київ, 2009. – 24 с.
44. Детоксицирующая функция легочной паренхимы у больных с острыми инфекционными деструкциями легких [Текст] / А.Н. Бельских [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1994. - № 2. – С. 18-19.
 45. Диагностика эндогенной интоксикации при акушерско-гинекологической патологии [Текст] / Альмешева Г.А. [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 4. – С. 322-324.
 46. Добрица, В.П. Модификаторы биологического ответа [Текст] / В.П. Добрица, Н.М. Ботерашвили, Е.В. Добрица // Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 180-187.
 47. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов [Текст]: методические рекомендации / И.С. Чекман [и др.]. – Киев, 2010. – 84 с.
 48. Дорожко, Е. В. Определение некоторых тиоловых соединений в биологических объектах методом вольтамперометрии [Текст]: автореф. дис.... канд. хим. наук: спец. 02.00.02 «Аналитическая химия» / Дорожко Елена Владимировна; Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – Томск, 2010. – 22с.
 49. Доценко, О.И. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и некоторых тканях мышц в условиях низкочастотной вибрации [Текст] / О.И. Доценко, В.А. Доценко, А.М. Мищенко // Физика живого. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 107-113.
 50. Дубинина, Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях [Текст] / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Український біохімічний журнал. – 2008. – Т. 80, № 6. – С. 5-18.
 51. Дубинина, Е.Е. Определение окислительной модификации белков [Текст] / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24-25.

52. Елькин, А.В. Хирургическое лечение послеоперационных рецидивов туберкулеза легких [Текст] / А.В. Елькин, Ю.М. Репин, Ю.Н. Левашев // Проблемы туберкулеза. – 2004. - № 2. – С. 28-32.
53. Еропкин, М.Ю. Культуры клеток как модельная система исследования токсичности и скрининга цитопротекторных препаратов [Текст] / М.Ю. Еропкин, Е.М. Еропкина. – СПб.: МОРСАР АВ, 2003. – 239 с.
54. Ефективність застосування інгібітору протеїназ в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом [Текст] / С.Г. Подгаєвський, С.М. Куріло, М.М. Кужко, Л.М. Процик // Український пульмонологічний журнал - 2003. - № 2. – С. 308.
55. Ефективність та переносність протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ [Текст] / С.О. Черенько, М.В. Погребна, Г.М. Роєнко, О.А. Рева // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 4. – С. 25-30.
56. Жадан, В.М. Вивчення функціонального стану глутатіонзалежних ферментів еритроцитів у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії [Текст] / В.М. Жадан // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. - № 3 (10). – С. 36-41.
57. Зайцева, С.И. Клиника и профилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст] / С.И. Зайцева, С.Л. Матвеева, Л.П. Ющенко // Международный медицинский журнал. – 2002. - № 4. – С. 29-33.
58. Зборовская, С.М. Участие антиоксидантных систем в адаптивных реакциях организма на действия физических факторов [Текст] / С.М. Зборовская // Вопросы курортологии. – 1997. - № 2. – С. 3-7.
59. Зозуля, Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга [Текст] / Ю.А. Зозуля, В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – М.: Знание, 2000. – 344 с.
60. Изменение уровня тиоловых групп у больных с сахарным диабетом и возможности его коррекции SH-содержимыми биологическими добавками

- (глутатион формула) [Текст] / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, И.М. Быков, С.В. Орлова // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 289-290.
61. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией [Текст] / В.И. Кулинский [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63-65.
 62. ИONOBA, O.Г. Эффективность Глутоксима при экспериментальном туберкулезе глаз в зависимости от способа введения [Текст] / O.Г. ИONOBA, B.М. Хокканен, M.В. Соловьева // Туберкулез сегодня: Материалы Российского Съезда фтизиатров, 7-го. – М.: Бином, 2003. – С. 332.
 63. Истoмин, C.A. Особенности течения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом (по материалам аутопсийных исследований) [Текст] / C.A. Истoмин, B.Н. Бурятинский, Г.В. Коваль // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 2. – С. 29-33.
 64. Казак, Т.И. Морфологические различия очагов туберкулезного воспаления, отражающие иммунную реактивность организма [Текст] / Т.И. Казак // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. - № 3. – С. 36-40.
 65. Каминская, Г.О. Изменения уровней оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови у больных с разным течением туберкулеза легких [Текст] / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 8. – С. 41-45.
 66. Каминская, Г.О. Некоторые метаболические характеристики циркулирующих фагоцитов у больных с разными вариантами течения туберкулеза легких [Текст] / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Проблемы туберкулеза. – 2002. - № 3. – С. 38-42.
 67. Каминская, Г.О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания [Текст] / Г.О. Каминская // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 6. – С. 3-11.
 68. Каминская, Г.О. Оценка показателей С-реактивного белка в сыворотке крови у больных туберкулезом легких [Текст] / Г.О. Каминская, Р.Ю.

- Абдуллаев, О.Г. Комиссарова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 10. – С. 50-54.
69. Канестри, В.Г. Влияние туберкулеза и хронических вирусных гепатитов на проведение высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов [Текст] / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, З.К. Суворова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. - № 3. – С. 46-50.
 70. Каратаев, О.М. Рівень альфа-1 протеїнінгібітора у хворих на туберкульоз легень [Текст] / О.М. Каратаев // Одеський медичний журнал. – 2001. - № 6 (68). – С. 59-61.
 71. Карачунский, М.А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. – 2000. - № 1. – С. 47-51.
 72. Керимов, Б.Ф. Глутатиондефицитное состояние нервной ткани голодных животных интенсифицирует перекисное окисление липидов и окисление белковых SH-групп [Текст] / Б.Ф. Керимов // Український біохімічний журнал. – 2004. – Т. 76, № 1. – С. 108-113.
 73. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом [Текст] / Хаертынова И.М. [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. - № 6. – С. 41-46.
 74. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Валиев Р.Ш. [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 10. – С. 31-34.
 75. Кожемякин, Л.А. Глутамед (МФ) – метаболический иммуномодулятор и гемопозитический фактор [Текст] / Л.А. Кожемякин, М.Б. Балазовский // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сб. тез. – М, 1996. – 576 с.
 76. Кожемякин, Л.А. Новые возможности в терапии вирусных гепатитов [Текст] / Л.А. Кожемякин, О.С. Кетлинская, С.Ю. Романова // Лечащий врач. – 2001. - № 1. – С. 34-35.
 77. Кожемякин, Л.А. О роли Глутоксима в паллиативной терапии онкологических больных [Текст] / Л.А. Кожемякин, А.И. Смирнов, Б.М.

- Зайдинер // Известия ВУЗов, Северо-Кавказский регион, Естественные науки. – 2000. - № 4. – С. 82.
78. Козелкин, А.А. Влияние «Тиоцетама» на процессы перекисного окисления белков у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (ДЭП 2) [Текст] / А.А. Козелкин, А.Н. Черкез, Ф.В. Шикаева // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – Т. 1, № 5. – С. 107-109.
 79. Колб, В.Г. Биохимические аспекты реактивности организма при туберкулезе: монография [Текст] / В.Г. Колб. – Мн.: Беларусь, 1971. – 144 с.
 80. Колесниченко, Л.С. Глутатионтрансферазы [Текст] / Л.С. Колесниченко, В.И. Кулинский // Успехи современной биологии. – 1989. – Т. 107, Вып. 2. – С. 179-194.
 81. Комбинированная иммунохимиотерапия и эндоскопическая лазерная фотодеструкция при распространенном раке легкого [Текст] / С.В. Орлов [и др.] // X Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – СПб, 2000. – 240 с.
 82. Коржов, В.И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты [Текст] / В.И. Коржов, В.Н. Жадан, М.В. Коржов // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3-19.
 83. Крижановський, Д.Г. Сприйнятливість протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з антиретровірусною терапією у хворих із ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ / Д.Г. Крижановський, Н.А. Марченко // Львівський медичний часопис. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 21-25.
 84. Крюгер, О.О. Перекисне окислення ліпідів і білків – маркери запального процесу при ураженні нервової системи інфекційного генезу у дітей [Текст] / О.О. Крюгер // Врачебная практика. – 2005. - № 1. – С. 52-55.
 85. Кужко, М.М. Зміни мікроциркуляції під впливом хіміотерапії та контрикалу у хворих з вперше виявленим туберкульозом легень [Текст] / М.М. Кужко, О.П. Гулевич, С.Г. Подгаєвський // Мікроциркуляція та її вікові зміни: матеріали II Міжнародної конференції. – Київ, 2002. – С. 171 – 172.

86. Кулинский, В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110, Вып. 1 (4). – С. 20-37.
87. Кулинский, В.И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы [Текст] / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, Вып. 1. – С. 107-122.
88. Куприенко, Н.В. Статистика. Методы анализа распределений. Выборочное наблюдение. 3е изд.: учебное пособие [Текст] / Н.В. Куприенко, О.А. Пономарева, Д.В. Тихонов. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2009. – 138 с.
89. Леоненко-Бродецька, О.М. Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу в інфікованих ВІЛ осіб та хворих на СНІД [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Леоненко-Бродецька Оксана Михайлівна; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2005. – 20 с.
90. Любина, А.Я. Клинические лабораторные исследования [Текст] / А.Я. Любина, Л.П. Ильичева. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
91. Мельник, В.П. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфікуванням та СНІДом [Текст] / В.П. Мельник, Т.Г. Світлична // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - № 2. – С. 34-36.
92. Мельник, В.П. Туберкулез и синдром приобретенного иммунодефицита [Текст] / В.П. Мельник, О.М. Леоненко, Л.А. Колос // Український пульмонологічний журнал. – 2003. - № 3. – С. 13-15.
93. Метаболические критерии тяжести эндотоксикемии при хирургической инфекции у детей [Текст] / П.И. Миронов, Р.Ш. Хасанов, А.А. Гумеров, Ф.Р. Гималов // Эфферентная терапия. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 31-33.
94. Метод определения активности каталазы [Текст] / Корольок М.А. [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. - № 1. – С. 16-19.
95. Минаева, Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.20

- «Токсикология» ; 03.00.04 «Биохимия» / Минаева Любовь Валерьевна; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – СПб. – 2007. – 22 с.
96. Молодцова, А.В. Оценка эффективности иммуномодулятора Глутоксима в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.43 «Пульмонология» / Молодцова Анна Владимировна; С.-Петерб. гос. мед. ун-т. им. И.П. Павлова, науч.-исслед. ин-т пульмонологии. – СПб. – 2005. – 23 с.
 97. Молокова, А.В. Тактика лечения осложненных форм атопического дерматита у детей [Текст] / А.В. Молокова, Л.Ф. Казначеева // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 52-53.
 98. Мошкович, Г.Ф. Эффективность стандартных схем первой линии антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом [Текст] / Г.Ф. Мошкович, С.В. Минаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. - № 3. – С. 31-34.
 99. Мусатова, Н.В. Иммунологический статус ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в условиях северного региона [Текст] / Н.В. Мусатова, Н.В. Кузьмина, Е.В. Мельникова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 72.
 100. М'ясніков, В.Г. Проблеми поєднання захворювання на СНІД та туберкульоз [Текст] / В.Г. М'ясніков // Журнал АМН України. – 1998. – Т. 4, № 1. – С. 133-142.
 101. Нагоев, Б.С. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева // Терапевтический архив. – 2007. - № 12. – С. 70-72.
 102. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу [Текст] / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 2. – С. 5-14.
 103. Нечаева, О.Б. ВИЧ-инфекция и туберкулез [Текст] / О.Б. Нечаева, Н.В. Антонова // Здравоохранение РФ. – 2003. - № 2. – С. 33-35.

104. О перспективах использования во фтизиатрии нового класса лекарственных средств – тиопозтинов [Текст] / С.Н. Васильева [и др.] // Большой целевой журнал о туберкулезе. – 2001. - № 13-14. – С. 51.
105. Овчинникова, Ю.Е. Показатели интоксикации в определении активности туберкулезной инфекции у детей [Текст] / Ю.Е. Овчинникова, Г.В. Манакова // Проблемы туберкулеза. – 1995. - № 5. – С. 47-48.
106. Оглоблина, О.Г. Роль протеиназ гранулоцитов и их ингибиторов в патогенезе неспецифических эндобронхитов [Текст] / О.Г. Оглоблина // Вопросы медицинской химии. – 1984. - № 5. – С. 3-13.
107. Оглоблина, О.Г. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы) [Текст] / О.Г. Оглоблина, Т.И. Арефьева // Биохимия. – 1994. – Т. 59, № 3. – С. 340-352.
108. Одинцов, С.В. Опыт использования препарата Глутоксим у онкологических больных в медицинском центре [Текст] / С.В. Одинцов, А.П. Николаев, Н.Н. Виноградова // VIII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: сб. тез. – М, 2001. – 87 с.
109. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) [Текст] / Е.Е. Дубинина [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. - № 4. – С. 80-84.
110. Оковитый, С.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения препаратов с метаболическим и иммуностропным действием при различной патологии печени [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология»; 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Оковитый Сергей Владимирович; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб., 2003. – 41 с.
111. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях [Текст] / П.П. Голиков [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. - № 2. – С. 6-9.

112. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией [Текст] / Г.В. Трубников [и др.] // Пульмонология. – 2002. - № 4. – С. 37-40.
113. Опыт применения препарата Глутоксим в дерматологии [Текст] / И.М. Корсунская, М.М. Резникова, А.Ю. Путинцев, С.С. Аветикян // Лечащий врач. – 2003. - № 4. – С. 78-79.
114. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (огляд літератури) [Текст] / Ю.І. Губський [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2004. - № 2. – С. 8-15.
115. Островский, В.К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при туберкулезе, пневмониях, абсцессах и раке легких [Текст] / В.К. Островский, Б.М. Асанов, Д.В. Янголенко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. - № 3. – С. 43-46.
116. Пантелеев, А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / А.М. Пантелеев // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 97-98.
117. Патологоанатомическая диагностика основных форм туберкулеза (по данным секционных исследований) [Текст] / В.В. Ерохин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 8. – С. 45-62.
118. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе у умерших от ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа [Текст] / Ю.Г. Пархоменко [и др.] // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 26-28.
119. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) [Текст] / И.Ю. Бабаева, З.С. Земскова, Л.Е. Гедымин, О.В. Демихова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. - № 3. – С. 38-42.
120. Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний: сборник научных трудов [Текст] / под ред. М.И. Агаджакова. – Ереван: «Айастан», 1988. – 220 с.

121. Подгаєвський, С.Г. Клініко-біохімічна оцінка застосування препарату контрикал в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Подгаєвський Святослав Георгійович; АМН України; Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського. - К., 2006. – 20 с.
122. Предоперационная иммунокоррекция Глутоксимом при ФКТ легких [Текст] / Б.Е. Кноринг [и др.] // 12-й национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – М, 2002. – 228 с.
123. Применение Глутоксима в комплексной интенсивной терапии синдрома малого сердечного выброса [Текст] / Н.Ю. Семиголовский, Э.С. Юсупов, Н.Ю. Симбирцева, Г.В. Гайденоко // VIII Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов: сб. тез. – М, 2002. – С. 184-185.
124. Применение Глутоксима у больных с обострением хронического пиелонефрита после парциальной простатэктомии [Текст] / Н.Н. Домашенко [и др.] // IX Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: сб. тез. – М, 2002. – С. 136.
125. Прохорова, М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) [Текст] / М.И. Прохорова – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
126. Процюк, Р.Г. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні [Текст] / Р.Г. Процюк, Є.Р. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. - № 2 (5). – С. 69-81.
127. Процюк, Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [Текст] / Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2007. - № 4. – С. 9-13.
128. Рабкин, М. Клиническое руководство Колумбийского университета [Текст] / М. Рабкин, В. Эль-Садр, Э. Эйбрамз. – М., 2005. – С. 204-214.
129. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Текст] / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

130. Результаты иммунологического контроля ВИЧ-положительных пациентов. Иммунологические маркеры, исследуемые для характеристики и прогноза течения ВИЧ-инфекции в Кемеровском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями [Текст] / Е.В. Макашаева [и др]. // Иммунология. – 2007. - № 3. – С. 132-134.
131. Рифацина в комбінованій антимікобактеріальній терапії хворих на туберкульоз, у тому числі і при супутньому СНІДі (клініко-експериментальне обґрунтування) [Текст] / В.П. Мельник, Л.В. Стаднік, Т.Г. Світлична, В.І. Шестаков // Сучасні інфекції. – 2007. - № 4. – С. 84-89.
132. Роль легких в эндотоксемии [Текст] / М.Я. Малахова [и др.] // Международные медицинские обзоры. – 1993. – Т. 1, № 3. – С. 180-183.
133. Рязанцева, Л.Т. Ферменты-антиоксиданты: структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов [Текст] / Л.Т. Рязанцева // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 126-129.
134. Сабанчиева, Ж.Х. Клинико-прогностическое значение оценки функционально-метаболической активности лейкоцитов, среднемoleкулярных пептидов, системы прооксидантной защиты крови у больных ВИЧ-инфекцией [Текст]: автореф. дис.... док. мед. наук: 14.00.10 / Сабанчиева Ж.Х.; ФГУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" – Москва, 2007. – 40 с.
135. Самсонов, В.П. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких [Текст]: методические рекомендации / В.П. Самсонов, М.Т. Луценко, Е.В. Новик. – Благовещенск, 1988. – 10 с.
136. Світлична Т.Г. Епідеміологічний нагляд та ефективність лікування хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [Текст] / Т.Г. Світлична, Л.В. Єфименко // Актуальные проблемы медицины и биологии. – Киев, 2007. - № 1 (35). – С. 182-187.
137. Світлична, Т.Г. Ефективність лікування та якість життя хворих на СНІД-асоційований туберкульоз з вираженим імунодефіцитом [Текст]: автореф. дис.

- ... канд. мед. наук: 14.01.26 / Світлична Т.Г.; ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України” – Київ, 2008. – 18 с.
138. Северин, Е.С. Биохимия [Текст] / Е.С. Северин. – М.: Гэотар-Медиа, 2005. – С. 622-623.
139. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких [Текст] / Г.О. Каминская [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. - № 11. – С. 40-48.
140. Сеницын, М. В. Глутоксим — 10 лет во фтизиатрии (опыт применения при лечении туберкулеза) [Текст] // М. В. Сеницын, И. В. Богадельникова, М. И. Перельман — Туберкулёз и болезни лёгких. — 2010. — № 11. — С. 3–9.
141. Сеницын, М.В. Применение тиопозтинов в комплексном лечении больных туберкулезом легких [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед.наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия»; 14.00.27 «Хирургия» / Сеницын Михаил Валерьевич: НИИ фтизиопульмонологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Москва. – 2007. – 23 с.
142. Система глутатиона крови при цереброваскулярных заболеваниях и коррекция нарушений ее функции α -липоевой кислотой [Текст] / Л.С. Колесниченко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, №9. – С. 36-40.
143. Соколик В.В. Протекторный эффект восстановленного глутатиона в условиях оксидативного стресса [Текст] / В.В. Соколик, П.А. Кошман // Вісник проблем біології і медицини. – 2001. - № 4. – С. 26-29.
144. Соколова, Г.Б. Глутоксим в комплексной терапии туберкулеза [Текст] / Г.Б. Соколова, М.В. Сеницын // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. - № 2. – С. 20-23.

145. Соколовский, В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма [Текст]: учебное пособие / В.В. Соколовский. – СПб., 1996. – 30 с.
146. Соодаева, С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. – 2006. - № 5. – С. 122-126.
147. Состояние антитриптической активности крови больных туберкулезом легких, курящих табак [Текст] / Р.Н. Шевченко [и др.] // Врачебное дело. – 1991. - № 8. – С. 95-97.
148. Состояние глутатион-зависимой ферментной системы при экспериментальной бронхолегочной патологии разного генеза / Жадан В.И. [и др.] // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 92-94.
149. Сотниченко, С.А. Некоторые иммунологические аспекты у больных ВИЧ-инфекцией в различных стадиях, сочетанной с туберкулезом [Текст] / С.А. Сотниченко // Иммунология. – 2008. - № 1. – С. 4-6.
150. Справочник по лабораторным методам исследования [Текст] / под редакцией Л.А.Даниловой. – СПб. :Питер, 2003. – 736 с.
151. «Средние молекулы» - эндотоксины пептидной природы [Текст] / С.Г. Галактионов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1983. – Т. 17, № 11. – С. 1286-1293.
152. Сторожук, П.Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток [Текст] / П.Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 2003. - № 3. – С. 8-13.
153. Стрельцова, Е.Н. Структурные маркеры интоксикации и средние молекулы у больных туберкулезом легких [Текст] / Е.Н. Стрельцова, О.А. Рыжкова // Российский медицинский журнал. – 2009. - № 1. – С. 33-36.
154. Суворова, К.Н. Некоторые особенности комплексной терапии тяжелых форм псориаза [Текст] / К.Н. Суворова, И.М. Корсунская, А.Ю. Путинцев // Российский журнал кожных и венерологических болезней. – 2002. - № 6. – С. 31-32.

155. Терміни і причини розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [Текст] / Г.М. Роєнко [та ін.] // Туберкульоз, лгенові хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 42-46.
156. Тіолдисульфідна система і перекисне окислення ліпідів при критичних станах [Текст] / Н.В. Костюшова, Л.В. Юрлова, І.І. Бокал, В.О. Ратушненко // Одеський медичний журнал. – 2005. - № 5 (91). – С. 67-70.
157. Титов, В.Н. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа [Текст] / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика – 2008. - № 6. – С. 3-13.
158. Титов, В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы [Текст] / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика – 2008. - № 2. – С. 3-14.
159. Тиунов, Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты [Текст] / Л.А. Тиунов // Вестник РАМН. – 1995. - № 3. – С. 9-13.
160. Тиунов, Л.А. Роль глутатиона в процессах детоксикации [Текст] / Л.А. Тиунов, В.А. Иванова // Вестник АМН СССР. – 1988. - № 1. – С. 62-69.
161. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) [Текст] / Ю.И. Губский [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. - № 3. – С. 20-26.
162. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 2001-2013 роки [Текст] / за ред. О.К. Толстанова. – Київ, 2014. – 128 с.
163. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом [Текст] / А.Г. Рахманова, Е.В. Степанова, Е.И. Романова, И.Д. Евсеева // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 12. – С. 71-74.
164. Фальц, И.В. Анализ эффективности лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией [Текст] / И.В. Фальц // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 204.

165. Фенотипы гаптоглобина и уровень острофазных белков в сыворотке крови у детей с локальными формами внутригрудного туберкулеза [Текст] / Г.О. Каминская [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. - № 7. – С. 35-39.
166. Фещенко, Ю.И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии [Текст] / Ю.И. Фещенко, С.Г. Ищук, Ю.А. Матвиенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. - № 3. – С. 50-54.
167. Фещенко, Ю.І. Туберкульоз і СНІД – актуальна проблема сьогодення [Текст] / Ю.І. Фещенко // Медичні перспективи. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 3-6.
168. Хасанова, Г.Р. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции [Текст] / Г.Р. Хасанова, О.И. Биккинина, В.А. Анохин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 508-512.
169. Хасанова, Г.Р. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Г.Р. Хасанова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. - № 1. – С. 34-39.
170. Химически чистые и синтезированные иммуномодуляторы. Глутоксим [Текст] / А.А. Михайленко, Г.А. Базанов, В.И. Покровский, В.И. Коненков // Профилактическая иммунология. – Москва-Тверь: ООО «Издательство Триада», 2004. – С. 272-278.
171. Черенько, С.О. Особливості перебігу рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та наслідки їх лікування [Текст] / С.О. Черенько, Г.М. Роєнко, М.В. Погребна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 13-19.
172. Чучалин, А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции [Текст] / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. - № 2. – С. 111-115.
173. Шебанов, Ф.В. Туберкулез [Текст] / Ф.В. Шебанов. – М.: Медицина, 1976. – 464 с.

174. Шевчук, Д.В. Лабораторные методы исследования в дифференциальной диагностике туберкулеза. Преаналитический этап лабораторного исследования: методические рекомендации для студентов старших курсов и врачей [Текст] / Д.В. Шевчук, О.Е. Кузнецов. – Гродно, 2006. – 57 с.
175. Щелканова, А.И. Особенности течения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией [Текст] / А.И. Щелканова, А.В. Кравченко // Терапевтический архив. – 2004. - № 4. – С. 20-24.
176. Яблонский, П. К. Расчет потенциальной клинико-экономической эффективности использования препарата Глутоксим во фтизиатрии [Текст] / П. К. Яблонский, Д. Л. Айзиков, Г. С. Баласанянц // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. — 2011. - № 2. – С. 260–261.
177. Ячник, А.І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу [Текст] / А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик // Український пульмонологічний журнал. – 2008. - № 1. – С. 40-44.
178. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV sero-positive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital [Text] / O.A. Ejele [et al.] // Pioneer medical journal Umuahia. – 2012.- Vol. 2, № 1. – P. 13-21.
179. Adverse effects of highly active antiretroviral therapy in developing countries [Text] / R. Subbaraman [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 1093-1101.
180. Adverse events in HIV-infected persons receiving antiretroviral drug regimens in a large urban slum in Nairobi, Kenya 2003-2005 [Text] / A.A. Kim [et al.] // Journal of the international association of physicians in AIDS care. – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 206-209.
181. Agarwal, K.L. Agar electrophoresis of serum proteins in pulmonary tuberculosis [Text] / K.L. Agarwal, Rao S. Narisma, D.P. Agarwal / Indian journal of tuberculosis. – 1969. – Vol. 12, № 2. – P. 54-59.

182. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV [Text] / K.P. Cain [et al.] // The New England journal of medicine – 2010. – Vol. 362, № 8. – P. 707-716.
183. A new predictive model for an improved respiratory isolation strategy in HIV-infected patients with PTB [Text] / M. Carugati [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 7. – P. 831-836.
184. Antiretroviral durability and tolerability in HIV-infected adults living in urban Kenya [Text] / C. Hawkins [et al.] // Journal of acquired immune deficiency syndromes. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 304-310.
185. Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-infected patients starting ART [Text] / W. Worodria [et al.] // Clinical and developmental immunology. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-9.
186. Antitumor activity of KF 22678, a novel thioester derivative of leinamycin [Text] / T. Aschizawa [et al.] // Anticancer Drugs. – 1999. – Vol. 10, № 9. – P. 829-836.
187. Apers, L. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area high HIV prevalence [Text] / L. Apers, C. Wijarajah, J. Mutsvangwa // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2004. – Vol. 8, № 8. – P. 945-951.
188. A review of efficacy studies of 6-month short course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes [Text] / W.M. El-Sadr [et al.] // Clinical infectious diseases. – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 623-632.
189. Attwood, E.M. The influence of carbon particles on the concentration of acid phosphatase and lysozyme enzymes within alveolar macrophages during the killing and degradation of Mycobacterium bovis [Text] / E.M. Attwood, D.J. Weich, J.M. Oosthuizen // Tubercle and lung disease. – 1996. – Vol. 77, № 4. – P. 341-347.
190. Baue, A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why No Magic Bullets? [Text] / A.E. Baue // Archives of surgery. – 1997. - № 132 (7). – P. 703-707.

191. Blackwell, T.S. The role of nuclear factor-kappa B in cytokine gene regulation [Text] / T.S. Blackwell, J.W. Chrisman // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 3-9.
192. Boveris, A. Superoxyde dismutase [Text] / A. Boveris, E. Cadenas // ed by L. Oberly. – CRS Press, Boca Ratin, FI, 1983. – P. 15-30.
193. Burchan, P.C. Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts [Text] / P.C. Burcham // Mutagenesis. – 1998. – Vol. 13, № 3. – P. 287-305.
194. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia [Text] / T. Madebo, B. Lindtjorn, P. Aukrust, R.K. Berge // The American journal of clinical nutrition. – 2003. – Vol. 78, № 1. – P. 117-122.
195. Clinical characteristics and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected and otherwise immunosuppressed patients [Text] / S. Ewig [et al.] // European Respiratory Journal. – 1995. – Vol. 8, № 9. – P. 1548-1553.
196. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema [Text] / W.V. Cardoso [et al.] // American review of respiratory disease. – 1993. – Vol. 147, № 4. – P. 975-981.
197. Comparison of lipid peroxidation product and enzymatic antioxidants in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients with and without human deficiency virus infection [Text] / T. Gouripur [et al.] // International journal of pharma and bio sciences. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 391-397.
198. Connell, N.D. Control of mycobacterium tuberculosis infection by glutathione [Text] / N.D. Connell, V. Venketaraman // Recent patents on anti-infective drug discovery. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 214-226.
199. Cost-effectiveness of the three I's for HIV/TB and ART to prevent TB among people living with HIV [Text] / S. Gupta [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1159-1165.

200. Cysteine metabolism and whole blood glutathione synthesis in septic pediatric patients [Text] / J. Lyons [et al.] // Critical care medicine. – 2001. – Vol. 29, № 4. – P. 870-877.
201. Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine [Text] / M. Roederer [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 1990. – Vol. 87, № 12. – P. 4884-4888.
202. Dapper, V. Some hematological parameters and the prognostic value of CD4, CD8 and total lymphocyte counts and CD4/CD8 cell count ratio in healthy HIV sero-negative, healthy HIV sero-positive and AIDS subjects in Port Harcourt, Nigeria [Text] / V. Dapper, P. Emem-Chioma, B. Didia // Turkish journal of hematology. – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 181-186.
203. Defective antigen processing correlates with a low level of intracellular glutathione [Text] / S. Short, B.J. Merkel, R. Caffrey, K.L.McCoy // European journal of immunology. – 1996. – Vol. 26, № 12. – P. 3015-3020.
204. Delayed antiretroviral therapy despite integrated treatment for tuberculosis and HIV infection [Text] / M.R. Patel [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 694-699.
205. Diagnostic accuracy and clinical role of rapid C-reactive protein testing in HIV-infected individuals with presumed tuberculosis in South Africa [Text] / P.K. Drain [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 20-26.
206. Dobmeyer, T.S. Ex vivo induction of apoptosis in lymphocytes is mediated by oxidative stress: role for lymphocyte loss in HIV infection [Text] / T.S. Dobmeyer, S. Findhammer, J.M. Dobmeyer // Free radical biology and medicine. – 1997. – Vol. 22, № 5. – P. 775-785.
207. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis [Text] / F.X. Blanc [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365, № 16. – P. 1471-1481.
208. Ely, E.W. Advances in the understanding of clinical manifestations and therapy of severe sepsis: an update for critical care nurses [Text] / E.W. Ely, R.M. Kleinpell,

- R.E. Goyette // American journal of critical care. – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 120-133.
209. Evaluation of lipid peroxidation product, nitrite and antioxidant levels in newly diagnosed and two months follow-up patients with pulmonary tuberculosis [Text] / M. Lamsal [et al.] // Southeast Asian journal of tropical medicine and Public Health. – 2007. – Vol. 38, № 4. – P. 695-703.
210. Fridovich, I. Handdook of methods for oxygen radical research [Text] / R.A. Greenwald. – Boca Raton, EL: CRC, 1987. – 367 p.
211. Friis-Moller, N. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction [Text] / N. Friis-Moller, P. Reiss, C.A. Sabin // The New England journal of medicine. – 2007. – Vol. 356, № 17. – P. 1723-1735.
212. Fry, D.E. Multiple organ dysfunction syndrome: past, present and future [Text] / D.E. Fry // Surgical Infections. – 2000. Vol. 1, № 3. – P. 155-163.
213. Galanos, C. Mechanisms of endotoxin shock and endotoxin hypersensitivity [Text] / C. Galanos, M.A. Freudenberg // Immunobiology. – 1993. – Vol. 187, № 3-5. – P. 346-356.
214. Galetti, D. Tuberculosis as cofactor for the pathogenesis human immunodeficiency virus infection [Text] / D. Galetti // TB and HIV. – 1997. – № 13. – P. 44-46.
215. Ghezzi, P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung [Text] / P. Ghezzi // International journal of general medicine. – 2011. - № 4. – P. 105-113.
216. Global tuberculosis report [Text] / World Health Organization. – France: 2014. – 118 p.
217. Glutathione and adaptive immune responses against mycobacterium tuberculosis infection in healthy and HIV infected individuals [Электронный ресурс] / C. Guerra [et al.] // Plos One. – 2011. – Vol. 6 (12). – e28378. – doi: 10.1371/journal.pone.0028378.
218. Glutathione and nitrosoglutathione in macrophage defense against Mycobacterium tuberculosis [Text] / V. Venketaraman, Y.K. Dayaram, M.T. Talaue, N.D. Connell // Infection and immunity. – 2005. – Vol. 73, № 3. – P. 1886-1889.

219. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease [Text] / L.A. Herzenberg [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 1997. – Vol. 94, № 5. – P. 1967-1972.
220. Glutathione levels and immune responses in tuberculosis patients [Text] / V. Venketaraman [et al.] // Microbial pathogenesis. – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 255-261.
221. Gordon, V.M. Proteolytic activation of bacterial toxins: role of bacterial and host cell proteases [Text] / V.M. Gordon, S.H. Leppla // Infection and immunity. – 1994. – Vol. 62, № 2. – P. 333-340.
222. Green, R.M. A peptide permease mutant of Mycobacterium bovis BCG resistant to the toxic peptides glutathione and S-nitrosoglutathione [Text] / R.M. Green, A. Seth, N.D. Connell // Infection and immunity. – 2000. – Vol. 68, № 2. – P. 429-436.
223. Halliwell, B. Free radical in Biology and Medicine [Text] / B. Halliwell, M.C. Yutteridge – Oxford: Clarendon press, 1999. – 320 p.
224. Harries, A.D. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings [Text] / A.D. Harries, R. Chimzizi, R. Zacharian // Lancet. – 2006. – Vol. 367, № 9514. – P. 944-945.
225. Hematological profile of HIV patients in relation to immune status – a hospital-based cohort from Varanasi, North India [Text] / S.V.S. Attili [et al.] // Turkish journal of hematology. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 13-19.
226. Hepatic gamma-cystathionase deficiency in patients with AIDS [Text] / J.A. Martin [et al.] // The journal of the American Medical Association. – 2001. – Vol. 285, № 11. – P. 1444-1445.
227. High-dose aprotinin reduces systemic inflammatory response syndrome during CABG [Text] / P. Tassani [et al.] // Critical care. – 1999. – Vol. 3, № 2. – P. 1-2.
228. HIV-1 Tat protein-induced alterations of ZO-1 expression are mediated by redox-regulated ERK 1/2 activation [Text] / H. Pu [et al.] // Journal of cerebral blood flow and metabolism. – 2005. – Vol. 25, № 10. – P. 1325-1335.

229. How can mathematical models advance tuberculosis control in high HIV prevalence settings ? [Text] / R.M.G.L. Houben [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 509-514.
230. Hulgan, T. Oxidant stress is increased during treatment of human immunodeficiency virus infection [Text] / T. Hulgan, R. Morrow, T. D'Aquila // Clinical infectious diseases. – 2003. – Vol. 37, № 12. – P. 1711-1717.
231. Hunter, E.A. Dietary sulphur amino acid adequacy influences glutathione synthesis and glutathione-dependent enzymes during the inflammatory response to endotoxin and tumor necrosis factor-alpha in rats [Text] / E.A. Hunter, R.F. Grimble // Clinical science (London). – 1997. – Vol. 92, № 3. – P. 297-305.
232. Immunological correlation of oxidative stress markers in tuberculosis patients / D.R. Suresh, V. Annam, K. Pratibha, Hamsaveena // International journal of biological and medical research. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 185-187.
233. Immunomodulatory effect of glutoxim on some activities of isolated human neutrophils and in whole blood [Text] / V. Fimiani [et al.] // Immunopharmacology and immunotoxicology. – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 627-638.
234. Impact of HIV and mycobacterium tuberculosis co-infections on antioxidant status in Nigeria [Text] / O.F. Nkechi [et al.] // Pakistan journal of nutrition. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 496-504.
235. Increased production of hydrogen peroxide and expression of CD11b/CD18 on alveolar macrophages in patients with active pulmonary tuberculosis [Text] / H.P. Kuo [et al.] // Tubercle and lung disease. – 1996. – Vol. 77, № 5. – P. 468-475.
236. Increased serum concentrations of conjugated dienes and malondialdehyde in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / S. Kwiatkowska [et al.] // Respiratory medicine. – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 272-276.
237. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia [Text] / S. Shah [et al.] // Journal of acquired immune deficiency syndromes. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 537-545.

238. Intensive phase non-compliance to anti tubercular treatment in patients with HIV-TB coinfection: a hospital-based cross-sectional study [Text] / P. Sardar [et al.] // Journal of community health. – 2010. – Vol. 35, № 5. – P. 471-478.
239. Intracellular GSH content and HIV replication in human macrophages [Text] / E. Garaci [et al.] // Journal of leukocyte biology. – 1997. – Vol. 61, № 1. – P. 54-59.
240. Investigation of the levels of oxidative stress parameters in HIV and HIV-TB co-infected patients [Text] / O. Awodele, S.O. Olayemi, J.A. Nwite, T.A. Adeyemo // The journal of infection in developing countries. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 79-85.
241. Isaacs, J.T. Cyclic AMP-dependent control of rat hepatic glutathione disulfide-sulfhydryl ratio [Text] / J.T. Isaacs, F. Binkley // Biochimica et biophysica acta. – 1977. – Vol. 498, № 1. – P. 29-38.
242. Jack, C.I. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis [Text] / C.I. Jack, M.J. Jackson, C.R. Hind // Tubercle and lung disease. – 1994. – Vol. 75, № 2. – P. 132-137.
243. Jochum, M. Proteolysis-induced pathomechanisms in acute inflammation and related therapeutic approaches [Text] / M. Jochum, W. Machleidt, H. Fritz // Agents and Actions Supplements. – 1993. – Vol. 42. – P. 51-69.
244. Kashou, A.H. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS [Text] / A.H. Kashou, A. Agarwal // The open reproductive science journal. – 2011. – Vol. 3. – P. 154-161.
245. Kirschner, D. Epidemiology of AIDS tuberculosis [Text] // Theoretical population biology. – 1999. – Vol. 55, № 1. – P. 94-109.
246. Kushner, I. The acute phase response: general aspects [Text] / I. Kushner // Baillieres clinical rheumatology. – 1994. – Vol. 8, № 3. – P. 513-530.
247. Lawler, J.M. Oxidative stress, antioxidant status and the contracting diaphragm [Text] / J.M. Lawler, S.K. Powers // Canadian journal of applied physiology. – 1998. – Vol. 23, № 1. – P. 23-55.
248. Lawrence, R.A. Species, tissue and subcellular distribution of non Se-dependent glutathione peroxidase activity [Text] / R.A. Lawrence, R.F. Burk // The journal of nutrition. – 1978. – Vol. 108, № 2. – P. 211-215.

249. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) in the blood plasma of HIV-1-infected patients [Text] / H.P. Eck [et al.] // Biological chemistry hoppe-seyler. – 1989. – Vol. 370, № 2. – P. 101-108.
250. Maiorino, M. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase [Text] / M. Maiorino, C. Gregolin, F. Ursini // Methods in enzymology. – 1990. – Vol. 186. – P. 448-457.
251. Mannervick, B. Glutathione: chemical, biochemical and medical aspects [Text] / B. Mannervick // Enzymatic basis of detoxicatio. – Orlanto: Acad. Press, 1980. – Vol. 2. – P. 229-244.
252. Mannervick, B. Role of cytoplasmic thioltransferase in cellular regulation by thiol-disulfide interchange [Text] / B. Mannervick, K. Axelsson // Biochemical journal. – 1980. – Vol. 190, № 1. – P. 125-130.
253. Marklund, S.L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung [Text] / S.L. Markuland // Biochemical journal. – 1984. – Vol. 220, № 1. – P. 269-272.
254. May, M.E. Evidence for activation of a respiratory burst in the interaction of human neutrophilis with Mycobacterium tuberculosis [Text] / M.E. May, P.J. Spagnuolo // Infection and immunity. – 1987. – Vol. 55, № 9. – P. 2304-2307.
255. Mc Cord, S.M. Superoxide and Superoxidedis mutose [Text] / S.M. Mc Cord, I. Fridovich. – Acad. Press London – New York – San Francisco, 1977. – 340 p.
256. Mediators of inflammation and acute phase response in the liver [Text] / K.L. Sweetz [et al.] // Cellular and molecular biology. (Noisy-le-grand). – 2001. – Vol. 47, № 4. – P. 661-673.
257. Monocyte differentiation, activation, and mycobacterial killing are linked to transsulfuration-dependent redox metabolism [Text] / S. Garg, V. Vitvitsky, H.E. Gendelman, R. Banerjee // The journal of biological chemistry. – 2006. – Vol. 281, № 50. – P. 38712-38720.
258. Morin, J.E. Thiol: protein disulfide exchange enzymes [Text] / J.E. Morin, J.E. Dixon // Methods in enzymology. – 1985. – Vol. 113. – P. 541-547.

259. Muller, F. Virological and immunological effects of antioxidant treatment in patients with HIV infection [Text] / F. Muller, A.M. Svardal, I. Nordoy // European journal of clinical investigation. – 2000. – Vol. 30, № 10. – P. 905-914.
260. Mutis, T. Mycobacteria induce CD4⁺ T cells that are cytotoxic and display Th1-like cytokine secretion profile: heterogeneity in cytotoxic activity and cytokine secretion levels [Text] / T. Mutis, Y.E. Comelisse, T.H.M. Ottenhoff // European journal of immunology. – 1993. – Vol. 23, № 9. – P. 2189-2195.
261. N-acetylcysteine prevents HIV gp 120-related damage of human cultured astrocytes: correlation with glutamine synthase dysfunction [Text] / V. Visalli [et al.] // BioMed central neuroscience. – 2007. – Vol. 8. – P. 106.
262. New generation drugs at treatment of viral hepatitis: differentiated effect on normal and virus-infected cells [Text] / L. Kozhemyakin [et al.] // ExConsilio. – 1999. - № 1. – P. 59-65.
263. Nirmala, R. Reduced cytokine secretions by LAK cells of pulmonary tuberculosis patients in response to tumor targets in vitro [Text] / R. Nirmala, R. Mathew, P.R. Narayanan // Journal of interferon and cytokine research. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 617-620.
264. Nitric oxide, carbonyl protein, lipid peroxidation and correlation between antioxidant vitamins in different categories of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis [Text] / S.M. Dalvi [et al.] // Malaysian journal of medical sciences. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 21-30.
265. Oguntibeju, O.O. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. A review [Text] / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuyse, E.J. Truter // Journal of medicinal plants research. – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 188-196.
266. Oguntibeju, O.O. Red palm oil and its antioxidant potential in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients [Text] / O.O. Oguntibeju, A.J. Esterhuyse, E.J. Truter // Biomedical science, engineering and technology. – 2012. – Vol. 1. – P. 151-164.

267. Oral supplementation with whey proteins increases plasma glutathione levels of HIV-infected patients [Text] / P. Micke, K.M. Beeh, J.F. Schlaak, R. Buhi // European journal of clinical investigation. – 2001. – Vol. 31, № 2. – P. 171-178.
268. Oxidants stress and antioxidants in pulmonary tuberculosis [Text] / K. Kaur, J. Kishan, G.K. Bedi, R.S. Ahi // Chest. – 2005. – Vol. 128, N 4. – P. 397.
269. Oxidative stress and reduced vitamins C and E levels are associated with multi-drug resistant tuberculosis [Text] / J.A. Alli, A.O. Kehinde, A.M. Kosoko, O.G. Ademowo // Journal of tuberculosis research. – 2014. - № 1. – P. 52-58.
270. Pannen, B.H. The acute phase response [Text] / B.H. Pannen, I.L. Robotham // New horizons. – 1995. – Vol. 3, № 2. – P. 183-197.
271. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial [Text] / D. Laureillard [et al.] // AIDS. – 2013. – Vol. 27, № 16. – P. 2577-2586.
272. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia [Text] / G.K. Shleicher [et al.] // European respiratory journal. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 688-692.
273. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress [Text] / Dalle-Donne Isabella [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2003. – Vol. 329, № 1-2. – P. 23-28.
274. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients [Text] / C. Alves [et al.] // European Respiratory Journal. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 87-93.
275. Review of policy and status of implementation of collaborative HIV-TB activities in 23 high-burden countries [Text] / S. Gupta [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1149-1158.
276. Rie, A.V. Impact of three empirical antituberculosis treatment strategies for people initiating antiretroviral therapy [Text] / A.V. Rie, D. Westreich, I. Sanne // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2014. – Vol. 18, № 11. – P. 1340-1343.

277. Robertson, C. M. The systemic inflammatory response syndrome [Text] / C. M. Robertson, C. M. Coopersmith // *Microbes and Infection*. – 2006. – Vol. 8, № 5 – P. 1382-1389.
278. Role of glutathione in macrophages control of mycobacteria [Text] / V. Venketaraman [et al.] // *Infection and immunity*. – 2003. – Vol. 71, № 4. – P. 1864-1871.
279. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS clinical trials group protocol A5253 [Text] / S. Swindells [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 532-539.
280. Secretory leucocyte protease inhibitor and lung inflammation in developing bronchopulmonary dysplasia [Text] / K.L. Watterberg [et al.] // *The journal of pediatrics*. – 1994. – Vol. 125, № 2. – P. 264-269.
281. Shah, R.P. Analysis of adenosine deaminase enzyme in HIV and tuberculosis in Indian population [Text] / R.P. Shah, G.B. Pawar, D.A. Bhiwgade // *International Journal of Biotechnology Applications*. – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 32-40.
282. Sharma, B. Oxidative stress in HIV patients receiving antiretroviral therapy [Text] / B. Sharma // *Current HIV research*. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 13-21.
283. The validity of medical history , classic symptoms and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model [Text] / P. Tattevin [et al.] // *Chest*. – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1248-1253.
284. Townsend, D.M. NOV-002, a glutathione disulfide mimetic, is a pleiotropic modulator of cellular redox balance [Text] / D.M. Townsend // *Cancer research*. – 2008. – Vol. 68, № 8. – P. 2870-2877.
285. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes [Text] / S. Monge [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 700-708.
286. Validity of clinical prediction rules for isolating in-patients with suspected tuberculosis. A systematic review [Text] / J.P. Wisnivesky [et al.] // *Journal of general internal medicine*. – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 947-952.

287. Van Steenbergen, W. Alpha-1-antitrypsin deficiency: an overview [Text] / W. Van Steenbergen // *Acta clinica Belgica*. – 1993. – Vol. 48, № 3. – P. 171-189.
288. Vascular oxidative stress and nitric oxide depletion in HIV-1 transgenic rats are reversed by glutathione restoration [Text] / E.R. Kline [et al.] // *Heart and circulatory physiology*. – 2008. – Vol. 294, № 6. – P. 2792-2804.
289. Venketaraman, V. Glutathione and growth inhibition of mycobacterium tuberculosis in healthy and HIV infected subjects [Электронный ресурс] / Vishwanath Venketaraman, Tatanisha Rodgers, Rafael Linares // *AIDS research and therapy*. – 2006. – Vol. 3, № 2. – doi: 10.1186/1742-6405-3-5.
290. Wallis, R.S. Cytokines and tuberculosis [Text] / R.S. Wallis, J.J. Ellner // *Journal of leukocyte biology*. – 1994. – Vol. 55, № 5. – P. 676-681.
291. Waxler, B. Aprotinin: a serine protease inhibitor with therapeutic actions: its interaction with ACE inhibitors [Text] / B. Waxler, S.F. Rabito // *Current pharmaceutical design*. – 2003. – Vol. 9, № 9. – P. 777-787.
292. Yield of undetected tuberculosis and human immunodeficiency virus coinfection from active case finding in urban Uganda [Text] / J.N. Sekandi [et al.] // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 13-19.
293. Ziegler, D.M. Role of reversible oxidation – reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation [Text] / D.M. Ziegler // *Annual review of biochemistry*. – 1985. – Vol. 54. – P. 305-329.