

ЗАГУТА ЮЛІЯ БОРИСІВНА

УДК 616.24-002.5-07-092+616.98:578.828-06

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ
АДАПТАЦІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ
НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ**

14.01.26 – фтизіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук



Науковий керівник

Процюк Раду Георгійович

доктор медичних наук, професор

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ АДАПТАЦІЇ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ ПРОЦЕСІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	12
1.1. Особливості епідемії туберкульозу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією в Україні і світі в сучасних умовах.....	12
1.2. Сучасні уявлення про значення гіпофізарно-наднирникової та симпато- адреналової систем в забезпеченні адаптаційних реакцій організму при різних стресових станах та захворюваннях	16
1.3. Гормонально-метаболічні порушення при туберкульозі легень та ВІЛ- інфекції	23
1.4. Механізми дії препаратів з анаболічним впливом і можливість їх застосування при туберкульозі та ВІЛ-інфекції.....	30
Висновки до розділу 1	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	38
2.1. Вибір об'єкта, загальноприйняті і додаткові методи дослідження	38
2.2. Обґрунтування методик власних лабораторних досліджень та методів лікування хворих	40
2.3. Методи статистичної обробки даних	47
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	49
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ АДАПТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ.....	62
4.1. Гормональні функції гіпофізарно-наднирникової, симпато-адреналової систем та концентрація глюкозону у хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ- інфекцією.....	62

4.2. Особливості ендокринних функцій залежно від клінічної форми і перебігу туберкульозного процесу	68
4.3. Стан клітинної ланки імунітету у взаємозв'язку зі станом ендокринного гомеостазу	73
Висновки до розділу 4	77
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІНСУЛІНУ І НАНДРОЛОНУ	80
5.1. Вплив різних видів лікування на показники функціонального стану гормональних систем	80
5.2. Вплив різних видів лікування на рівень CD4+ та CD8+ клітин у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ	87
5.3. Клінічна ефективність різних видів лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ	90
Висновки до розділу 5	108
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	111
ВИСНОВКИ.....	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	128
ДОДАТОК А. КОПІЇ ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АРТ – антиретровірусна терапія
АКТГ – адренокортикотропний гормон
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АМБП – антимікобактеріальні препарати
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
г – грам
год – година
ГК – глюкокортикоїди
ГП – глутатіонпероксидаза
ІЛ – інтерлейкін
ІМТ – індекс маси тіла
ІРІ – іmunoreгуляторний індекс
ІФА – імуноферментний аналіз
К – культура
кат – категорія
КА – катехоламіни
ког – когорта
КСБ – кислотостійкі бактерії
кг – кілограм
кл – клітина
ЛП – лейкоцитарний індекс інтоксикації
л – літр
М – мазок
м – метр

МБТ – мікобактерії туберкульозу

мг – міліграм

міс. – місяць

мкл – мікролітр

мл – мілілітр

МО – міжнародні одиниці

МРТБ – мультирезистентний туберкульоз

нг – нанограм

нмоль – наномоль

Од – одиниці

пг – пікограм

пмоль – пікомоль

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РТБ – рецидив туберкульозу

САС – симпато-адреналова система

СНІД – синдром набутого імунodefіциту

ТБ – туберкульоз

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

CD – кластер диференціації (cluster of differentiations)

Е – етамбутол

Н – ізоніазид

Р – рифампіцин

Z – піразинамід

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема ко-інфекції ТБ/ВІЛ в Україні та багатьох інших країнах світу набула загрозливого характеру: щороку зростає рівень захворюваності і показник смертності від цього поєднаного захворювання [1, 2, 3].

Серед СНІД-індикаторних захворювань, які беруться під нагляд з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція, незалежно від стадії інфікування, перше місце займає ТБ [4]. За останні 15 років захворюваність на ТБ у поєднанні з ВІЛ/СНІДом в Україні зросла в 34,6 рази (з 0,3 випадків на 100 тис. населення у 2000 р. до 10,4 випадків на 100 тис. населення у 2014 р.) [5] .

Незначно знизився у порівнянні з минулими роками, але і натеper залишається високим показник смертності від поєднаної патології (4,2 на 100 тис. населення у 2016 р.). За даними [6], наприклад, смертність хворих від ко-інфекції ТБ/ВІЛ вища у 1,4 рази у порівнянні з такою хворих без ВІЛ.

Виліковування ТБ вдається досягти лише у 20-30 % пацієнтів [7, 8, 9]. У решти хворих ТБ рецидивує (до 20 %) або хворі помирають протягом 1-3 років нагляду. І хоч спостерігається тенденція до підвищення охоплення хворих на ТБ/ВІЛ АРТ із 47,6 % у 2013 р. до 55,9 % у 2014 р., цей показник є недостатнім і суттєво погіршує ефективність лікування туберкульозу.

Зниження ефективності лікування спостерігається внаслідок багатьох причин, серед яких – поширення лікарсько-стійких штамів МБТ, високої частки в структурі захворюваності, поширених, несвоєчасно виявлених, генералізованих гостропрогресуючих форм ТБ, низький матеріально-побутовий рівень багатьох хворих. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ до названих вище факторів додаються ще й глибокі розлади у функціонуванні нейро-імунно-ендокринної систем і метаболічні порушення. Ситуація щодо лікування цієї категорії хворих ускладнюється тим, що АРТ в багатьох випадках протипоказана, погано переноситься хворими або недостатньо доступна внаслідок інших причин.

Тому актуальним залишається пошук, розробка і вдосконалення патогенетичних методів терапії, здатних покращити ефективність лікування зазначеної категорії хворих.

Нині існує велика кількість наукових розробок, в яких проводиться пошук і вивчення допоміжних методів лікування хворих на ТБ з метою корекції імунологічних, метаболічних порушень, корекції білково-енергетичної недостатності, усунення медикаментозних уражень різних органів, спричинених довготривалою специфічною терапією.

У нечисленних працях вивчався стан САС і гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на ТБ, але не асоційований з ВІЛ-інфекцією. До того ж результати цих робіт є дещо суперечливі. У низці досліджень йдеться про стійке пригнічення глюкокортикоїдної функції наднирників при туберкульозному процесі [10]. Інші автори, навпаки, наголошують на існуванні у хворих на ТБ гіперкортизолемії [11, 12] і підвищеної активності САС [13].

Про стан системи глюкагону у хворих на ТБ знайдено лише одне повідомлення [14], але критерієм виключення з дослідження цього автора була супутня ВІЛ-інфекція. Водночас вивчення вмісту цього гормону у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ становить великий інтерес, оскільки глюкагон є одним із найпотужніших антагоністів інсуліну і важко перебільшити його роль в мобілізації ендогенних енергетичних субстратів при забезпеченні реакцій негайної стрес-адаптивної регуляції гомеостазу. Тим більше, що у зазначеній вище роботі на підставі розрахунку індексу співвідношення інсулін/глюкагон у хворих на ТБ доведено значний зсув метаболічної рівноваги на рівні організму у бік домінування процесів катаболізму. Подальше вивчення цієї проблеми видається особливо важливим у хворих на ВІЛ-асоційовану патологію, оскільки саме у них ми найчастіше спостерігаємо значне зниження індексу маси тіла або кахексію.

Повідомлень про ефективність застосування гормональних препаратів системної анаболічної дії (інсуліну і анаболічних стероїдів) в комплексному лікуванні хворих на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією нами виявлено не було. Хоча

в патентних джерелах було знайдено повідомлення про високу ефективність двох авторських методик застосування препаратів гормональної дії при лікуванні ТБ, але не поєднаного з ВІЛ-інфекцією [15, 16]. Також ми знайшли повідомлення про доцільність застосування анаболічних стероїдів при кахексії, пов'язаній з ВІЛ/СНІДом, але при цьому автори не повідомляють, чи ефективна ця методика при поєднанні ТБ/ВІЛ [17, 18, 19].

Таким чином, вивчення стану гормональних систем, задіяних в реалізації реакцій стресової адаптації, з'ясування впливу порушень їх функціонування на перебіг туберкульозного процесу і розробка нових патогенетично обґрунтованих ефективних методів корекції з метою підвищення ефективності лікування є актуальним медичним завданням. Важливість і недостатня вивченість цієї проблеми обумовили проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами, програмами. Дисертація була фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Клінічний перебіг туберкульозу та методи лікування хворих на поєднані захворювання ТБ/ВІЛ - інфекція» (№ державної реєстрації 0105U001309).

Метою дослідження є вивчення змін функціонального стану гормональних систем адаптації та розроблення методів їх корекції препаратами анаболічної дії у хворих на ВДТБ легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Завдання дослідження:

1. Вивчити концентрацію глюкагону та гормонів, які характеризують стан гормональних систем адаптації (САС та гіпофізарно-наднирникової) у хворих на ко-інфекцію ВДТБ легень/ВІЛ.
2. Вивчити вміст інсуліну в крові натще, розрахувати коефіцієнт співвідношення інсулін/глюкагон і вивчити його зв'язок з ІМТ.
3. Провести аналіз особливостей клінічного перебігу ТБ у взаємозв'язку зі станом ендокринного гомеостазу.

4. Вивчити рівень CD4+ та CD8+ клітин у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ та особливості стану досліджуваних гормональних систем в залежності від ступеня імуносупресії.

5. Визначити вплив різних видів лікування (антимікобактеріальна терапія, антимікобактеріальна терапія у поєднанні з інсуліном, антимікобактеріальна терапія у поєднанні з нандролоном) на функціональний стан гормональних систем адаптації.

6. Провести порівняльну оцінку клінічної ефективності лікування із застосуванням інсуліну і нандролону і дати клініко-патогенетичне обґрунтування застосування гормональних препаратів з анаболічною дією – інсуліна і нандролону.

Об'єкт дослідження – вперше діагностований туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Предметом дослідження є клінічні, біохімічні, імунологічні, гормональні, показники у хворих на ВДТБ легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Методи дослідження. Клінічні (збір анамнезу, огляд, перкусія, пальпація, аускультация, загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові), рентгенологічний (оглядова і бокова рентгенографія органів грудної клітки, поліпозиційна флюорографія, томографія, комп'ютерна томографія), мікробіологічний (визначення МБТ методом мікроскопії і посіву, тест медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів), імуноферментні та радіоімунологічні гормональні, імунологічні, статистичні методи, які застосовані для оцінки стану хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ.

Наукова новизна отриманих результатів. На відміну від відомих досліджень, які проводилися за даною проблемою, у роботі вперше:

– отримані нові дані щодо функціональних особливостей гормональних систем стресової адаптації (САС та гіпофізарно-наднирникової, α -клітинного апарату підшлункової залози) у хворих на ВДТБ легень поєднаний з ВІЛ-інфекцією. Встановлена підвищена активність гіпофізарно-наднирникової

системи з ознаками її дисфункції і висока активність САС, яка переважно реалізується реакцією її адреналової ланки.

– вперше встановлені наукові дані про особливості головних гормональних систем стресової адаптації (САС та гіпофізарно-наднирникової, α -клітинного апарату підшлункової залози) в залежності від клінічних характеристик перебігу ко-інфекції ТБ/ВІЛ (поширеності легеневого процесу, клінічної форми ТБ, ІМТ, ступеня імуносупресії). У хворих на ВДТБ/ВІЛ доведений зв'язок ІМТ з величиною коефіцієнту співвідношення інсулін/глюкагон ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), що підтверджує задіяння гормональної складової у патогенезі розвитку кахексії при ТБ/ВІЛ.

– доповнені наукові дані щодо клінічної ефективності застосування в інтенсивній фазі комплексної терапії хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ двох препаратів, що мають системну анаболічну дію (інсулін і нандролону). Доведено, що призначення інсуліну сприяє скороченню строків припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин деструкції, середньої тривалості курсу лікування. Ефективність нандролону була нижчою і достовірно проявилася тільки стосовно строків припинення бактеріовиділення і, відповідно, строків лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Практична цінність дослідження визначається обґрунтуванням доцільності застосування в комплексній терапії у хворих на ВДТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією препаратів інсуліну та нандролону, які позитивно впливають на стан імунної системи та динаміку клінічного перебігу туберкульозу. Розроблений спосіб лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із застосуванням нандролону, отримано патент України на корисну модель «Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом» №73001 від 10.09.2012 р.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність відділень Комунального закладу «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», Комунального закладу «Нікопольський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради».

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея та організація дослідження, самостійно проведений патентно-інформаційний пошук та огляд наукової літератури за темою дисертації, формулювання мети та завдань наукової роботи. Автором особисто проведено відбір, клінічне обстеження і лікування хворих. Дисертант самостійно проводила аналіз та узагальнення результатів клінічних і лабораторних досліджень. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації та друковані роботи, співавторам друкованих робіт належить консультативна допомога. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на Всеукраїнській науково-методичній конференції «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення» (м. Полтава, 2012 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства» (м. Одеса, 2012 р.), науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (м. Київ, 2015 р.), науково-методичній конференції кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2013 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із яких 6 статей (в тому числі 3 у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних систем), 4 тез доповідей у матеріалах науково-методичних і науково-практичних конференцій, з'їздів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який нараховує 231 найменування (із них 146 іноземних). Робота ілюстрована 35 таблицями та 1 рисунком.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ АДАПТАЦІЇ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ ПРОЦЕСІ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Особливості епідемії туберкульозу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією в Україні і світі в сучасних умовах

Епідемія ВІЛ-інфекції, що поширюється в світі близько 30 років, має свої особливості в різних країнах і нині є глобальним викликом для людства [20, 21, 22, 23]. За експертними оцінками, загальна кількість людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом у світі натеper становить близько 36 млн. осіб, серед них понад 14 млн. населення потерпає від ко-інфекції ТБ/ВІЛ, а 30-65 % хворих помирають від неї протягом першого року [24]. Найвищий рівень захворюваності ВІЛ/СНІДом спостерігається в країнах Південної Африки, де мешкає 23 млн. (67 %) усіх інфікованих людей у світі [25].

На європейському континенті особливо високі темпи росту ВІЛ-інфекції мають місце у країнах Східної Європи, причому майже 90 % з ВІЛ-позитивних людей живуть в Російській Федерації (69 %) або в Україні (31 %). Близько 80 % ВІЛ-інфікованих в цьому регіоні є молодшими 30 років, на відміну від Північної Америки і Західної Європи, де тільки 30 % ЛЖВС молодше 30 років. Поширення ВІЛ-інфекції в Україні почалось серед споживачів наркотиків в 1994-1995 рр. Характерними рисами епідемії ВІЛ-інфекції в Україні натеper є фемінізація та збільшення частки передачі ВІЛ статевим шляхом [26]. У віковій структурі нових випадків ВІЛ-інфекції переважають особи від 25 до 49 років, частка яких поступово зростає, поширення ВІЛ спостерігається особливо стрімко серед груп підвищеного ризику щодо інфікування ВІЛ [27]. За період 1987-2011 рр. в Україні офіційно зареєстровано 202787 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 46 300 випадків захворювання на СНІД та 24626 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом.

Масштаби епідемії ВІЛ-інфекції в Україні поступово зростають – починаючи з 1999 р. кількість офіційно зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції щороку постійно збільшується. У 2011 р. в країні офіційно зареєстровано 21177 нових випадків ВІЛ-інфекції (46,2 на 100 тис. населення) – це найвищий показник за весь період спостереження за ВІЛ-інфекцією в Україні з 1987 р. [28]. Епідемія ВІЛ/СНІДу на тепер є важливим чинником, що поглиблює бідність, соціальну нерівність і розшарування населення [29].

Розвиток мікобактеріальних інфекцій у ВІЛ-інфікованих хворих є однією з найбільш актуальних проблем останніх десятиліть [30]. У світі щорічно виникає більше 9 млн. випадків ТБ, майже 10 % з них сполучені з ВІЛ-інфекцією. ТБ є одним із найбільш поширених захворювань у хворих на ВІЛ/СНІД і посідає провідне місце серед інфекційних ускладнень пізніх стадій ВІЛ, частка виявлення ТБ досягає 78 % від загальної кількості легеневих інфекцій у хворих з імунodefіцитом. У жодній країні світу з високим рівнем захворюваності на ВІЛ не вдається успішно контролювати ситуацію з ТБ.

Згідно з даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, Україна нині належить до країн Європи, в якій проблеми ТБ і ВІЛ-інфекції стоять найбільш гостро [31, 32]. На сучасному етапі наша держава віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на ТБ і має вищий рівень захворюваності, аніж в більшості країн Центральної та Східної Європи. Протягом останнього десятиліття в Україні спостерігається збільшення числа випадків ТБ серед ВІЛ-інфікованих, що пояснюється зростанням кількості пацієнтів з вираженим імунodefіцитом та високою розповсюдженістю туберкульозної інфекції серед мешканців України.

Ситуація ускладнюється подальшим поширенням в світі, і в Україні зокрема, хіміорезистентних форм ТБ [33, 34, 35]. Доведено, що хворі на ко-інфекцію є групою ризику по формуванню у них МР ТБ [36, 37, 38]. У ВІЛ-позитивних хворих на ТБ резистентні штами МБТ утворюються в середньому на 11 місяців раніше, ніж у ВІЛ-негативних і ефективність їх лікування вкрай низька.

Поширення ВІЛ-інфекції внесло також інші радикальні зміни в епідемію туберкульозу. У ВІЛ-позитивних пацієнтів ТБ розвивається частіше, ніж у ВІЛ-

негативних, рівень ризику розвитку ТБ значно зростає вже в перший рік після сероконверсії до ВІЛ.

Недостатність протитуберкульозного імунітету у хворих із ВІЛ-інфекцією проявляється рано, ще у період до суттєвого зменшення кількості CD4+ лімфоцитів. Відомо, що у хворих з поєднаною інфекцією скоріше зменшується кількість CD4+ лімфоцитів, які відіграють основну роль у протитуберкульозному імунітеті, і їхня функціональна неспроможність супроводжується посиленням розмноженням в легеневій тканині МБТ, що утворює хибне коло патогенезу поєднаної патології.

На тлі імунодефіцитного стану ТБ має особливо несприятливий перебіг, частіше розвиваються генералізовані, прогресуючі форми з поліорганим ураженням, при цьому спостерігається така закономірність: чим більше виражений імунодефіцит, тим частіше у хворих зустрічаються позалегеневі форми ТБ [39, 40, 41, 42]. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції у 60-70 % випадків ТБ має позалегеневу локалізацію [43, 44, 45]. Найбільш часто туберкульозне ураження у хворих на ВІЛ/СНІД починається з лімфатичної системи [5].

У хворих на ВІЛ-інфекцію в 10-30 % випадків розвиваються рецидиви ТБ [46], причому, частота резистентності до АМБП у хворих з рецидивами вдвічі вища, ніж у хворих на ВДТБ, за рахунок мультирезистентності МБТ, рівень якої становить 22,2 % [47], за рахунок цього у хворих з РТБ результати лікування нижчі, ніж у хворих на ВДТБ.

Поєднання ТБ і ВІЛ-інфекції характеризується розмаїттям клінічних проявів (легеневих і позалегеневих), нерідко симптоми ТБ, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, неспецифічні, тому діагностика ТБ у ВІЛ-інфікованих, особливо в стадії вторинних захворювань, ускладнена [48]. Морфо-функціональні зміни, що розвиваються в організмі хворих на активний ТБ і ВІЛ, супроводжуються появою клінічної симптоматики, характерної для інших захворювань бактеріального або вірусного походження.

По мірі наростання імунодефіциту картина змін у легенях стає все більш атиповою. Інфільтративні і вогнищеві зміни все частіше локалізуються в середніх

або нижніх ділянках легень, в передніх сегментах, характерна відносно невелика частота розпаду легеневої тканини, збільшуються внутрішньогрудні лімфатичні вузли [49, 50]. Така рентгенологічна картина особливо характерна у випадках, коли кількість CD4⁺ лімфоцитів стає нижчою 200 клітин в 1 мкл і може бути причиною хибної діагностики пневмонії та інших респіраторних опортуністичних інфекцій і пізньої діагностики ТБ [51].

Особливістю ВІЛ-асоційованого ТБ також є дещо вища кількість випадків з негативними результатами бактеріоскопії мазка мокротиння, ніж серед ВІЛ-негативних хворих на ТБ [50, 52].

На тлі ВІЛ-інфекції ТБ частіше ускладнюється ексудативним плевритом, кандидозом, поліневритом, енцефалопатією, токсичною ниркою та ураженням інших органів [53, 54, 55, 56], гематологічними та біохімічними розладами [57, 58, 59, 60].

ТБ у ВІЛ-інфікованих також часто асоціюється з гострими і хронічними формами вірусних гепатитів В і С та з носійством цих вірусів [61, 62, 63]; поєднання цих тяжких інфекцій поглиблює імунодефіцит, погіршує переносність препаратів і сильно ускладнює лікування [64, 65, 66].

Більшість хворих виявляють пасивним шляхом через недостатнє охоплення цього контингенту профілактичними оглядами, що є зумовленим організаційними труднощами, пов'язаними із соціальним статусом великої частки цих хворих [67, 68, 69, 70] а також неналежним спостереженням за пацієнтами в регіональних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом [32, 71].

Серед регіонів України найнесприятливіша епідеміологічна ситуація щодо поширення ко-інфекції ВІЛ/ТБ вже близько 10 останніх років спостерігається в Дніпропетровській області [72], що зумовлено, насамперед, тим, що область займає одне з перших місць серед регіонів з поширеності наркоманії, захворюваності на ВІЛ та темпів її приросту. Негативно впливає на ці показники й наявність закладів пенітенціарної системи, велика кількість яких розгорнута на території області [73]. Так, у 2011 р. захворюваність на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ у Дніпропетровській області становила 22,8 випадка на 100 тис. населення, що

більше, ніж удвічі перевищує середньоукраїнський показник, який становить 9,1 випадка на 100 тис. населення, при цьому ефективність лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих є майже вдвічі нижчою, ніж у ВІЛ-негативних хворих.

Своєчасне і обґрунтоване приєднання до антимікобактеріальної терапії хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ різних патогенетично обґрунтованих лікарських засобів здатне підвищити ефективність лікування і скоротити його строки. Особливе значення це має при поширених і занедбаних формах ТБ, при наявності у хворих інших опортуністичних інфекцій і ускладнень, коли спостерігаються глибокі гормональні, метаболічні та імунні порушення [74, 75, 76], а також при розвитку МРТБ.

1.2. Сучасні уявлення про значення гіпофізарно-наднирникової та симпатико-адреналової систем в забезпеченні адаптаційних реакцій організму при різних стресових станах та захворюваннях

Стан метаболічних процесів визначається складною багаторівневою, ієрархічно організованою функціональною системою підтримки гомеостатичних параметрів організму, частиною якої і однією з найпотужніших за силою регуляторного впливу є нейрогормональна система. Система нейрогормональної регуляції функціонує як цілісний, ієрархічно організований в своїй структурі, регуляторний механізм, тому зміни і/або порушення окремого гормонального чинника призводять до перебудови/дестабілізації функціонування всієї регуляторної системи [77]. Порушення, які виникають на рівні гіпоталамуса мають наслідком зміни взаємодії в гіпофізарно-наднирниковій, гіпофізарно-тиреоїдній та інших системах. Різноманітні гормональні відхилення викликають зміни метаболізму у тканинах-мішенях, імунологічні порушення.

Вивченню ендокринних механізмів у патогенезі різних захворювань нині приділяється значна увага, що зумовлено універсальною фізіологічною роллю гормонів в адаптивних реакціях організму [78]: їх участю в регуляції імунної відповіді, обміну речовин, перебігу запальних та регенеративних процесів [79, 80,

81, 82]. Стресогенні впливи можуть призводити до дезадаптивних і дизрегуляторних порушень діяльності інтегративних систем організму [83].

Стрес, який виникає внаслідок захворювання або дії на організм інших факторів будь-якої етіології, що порушують гомеостаз, реалізується у вигляді стереотипної відповіді (загальний адаптаційний синдром) під контролем центральних регуляторних механізмів за участю нейро-імунно-ендокринної системи [80, 84, 85, 86]. САС та гіпофізарно-наднирникова система є найбільш важливими системами екстреного реагування організму в умовах будь-яких надзвичайних ситуацій [87, 88].

Фактори помірної сили викликають еустрес, який по суті є фізіологічним станом, що підвищує рівень неспецифічної резистентності. Тяжкий і тривалий стрес (дистрес) є загрозою для здоров'я та життя організму. Саме в стані дистресу найбільш повно виявляється тристадійна динаміка загального адаптаційного синдрому: стадія тривоги (шок – протишок), резистентності і виснаження. Наслідками другої стадії може бути повне одужання або перехід у стадію виснаження, якщо резерви адаптації вичерпані (кататоксичний стан). В третій стадії переважають катаболічні процеси, розвивається депресія, гіподинамія, кахексія та інші порушення. Наслідки третьої стадії – загибель організму або виживання з формуванням хронічної патології (гіпертонічна хвороба, імунні порушення, онкологічні хвороби, астеничні стани, метаболічний синдром та ін.).

Серед стресових факторів можна назвати гіпоксію, вплив іонізуючого випромінювання, хімічних агентів, вібрації та інших несприятливих чинників зовнішнього середовища. Так, наприклад, в осіб, що брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС одночасно з нестабільністю вегетативних функцій була виявлена стійка гіперкортизолемія і гіперкортикотропіємія. Ці особи знаходяться у стані хронічного стресу. Підвищену активність кори наднирників в даному разі можна розглядати як прояв довготривалої компенсаторної напруги всіх систем організму, що зазнав дії іонізуючого опромінення [89]. Такий тривалий напружений стан гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи не можна розглядати тільки як компенсаторне і позитивне

явище, оскільки це зумовлює зміни активності інших взаємопов'язаних гормональних функцій, наприклад, постійна додаткова стимуляція інсулярного апарату, яка є прогностично несприятливою щодо можливості його виснаження, наступного розвитку інсулінової недостатності, і, навіть, цукрового діабету другого типу [90].

Будь-яке запалення, в тому числі туберкульозної етіології, також є стресовим чинником, що вмикає механізми загального адаптаційного синдрому, які спрямовані на загальмування запалення, зокрема, через зміну активності гормональних систем. Однією з найважливіших реакцій, які впливають на патогенез та перебіг запального процесу, є підвищення секреції протизапальних гормонів. Цей вплив реалізується через стимуляцію САС і гіпоталамуса, який, в свою чергу, продукує релізінг-фактори до тропних гормонів передньої частки гіпофіза і коркового шару наднирників. Внаслідок цього відповідно підвищується концентрація протизапальних ГК. Спрощена схема механізмів вмикання каскаду адаптаційних реакцій представлена на рис. 1.1.

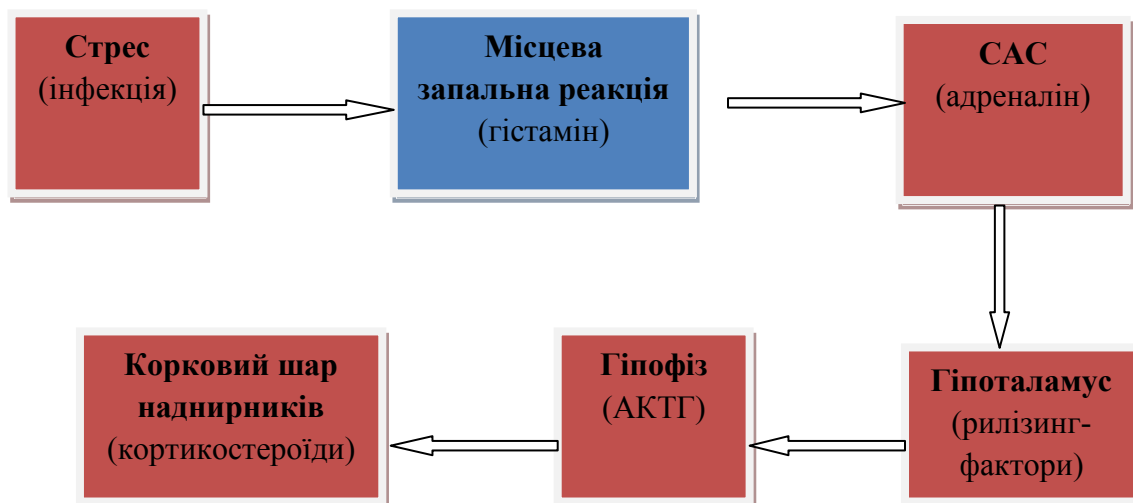


Рис. 1.1 Спрощена схема типового механізму реалізації адаптаційних реакцій при стресі.

ГК чинять швидку і специфічну дію на лімфоцити і лімфоїдну тканину. Вплив ГК на перебіг запалення здійснюється, насамперед, через імуні-

супресивний вплив за рахунок лізису лімфоцитів (деструкція, пряме пошкодження клітин) у лімфоїдних органах та інших тканинах, пригнічення утворення антитіл і еозинофілів, зменшення проникненості судинних і клітинних стінок. Наслідком є пригнічення реакцій запалення та алергії, десенсибілізуюча дія. Ці ефекти реалізуються за рахунок пригнічення транспорту глюкози, анаеробного гліколізу, синтезу білка у лімфоїдній тканині, що призводить до зниження її енергетичного потенціалу і загибелі клітин. Одночасно ГК стимулюють утворення нейтрофілів, еритроцитів і тромбоцитів. В цілому ж, на рівні організму їх сумарний ефект є катаболічним (зниження асиміляції глюкози і амінокислот, пригнічення синтезу глікогену у м'язах, білка у м'язовій, сполученій і кістковій тканинах, пригнічення реабсорбції глюкози у ниркових канальцях, посилення глюконеогенезу і ліполізу). Єдиний орган, в якому ГК посилюють синтез білка і глікогену – це печінка. Найбільш фізіологічно активними гормонами коркового шару наднирників є кортизол і кортикостерон.

У крові переважна більшість ГК циркулює в основному у зв'язаному з білками стані, переважно з транскортином, до 20 % ГК абсорбується на еритроцитах, всього 5-15 % ГК знаходяться у вільному стані і є активними. Продукція ГК відбувається під контролем кортикотропіну передньої частки гіпофіза, який знаходиться під впливом змін активності гіпоталамуса, що трансформує нервові імпульси в ендокринний процес.

На відміну від ГК, мінералокортикоїди (альдостерон, дезоксикортикостерон) підтримують реакції запалення. Порушення співвідношення прозапальних та протизапальних стероїдних гормонів може призвести до несприятливого перебігу захворювань. Надлишок вільних радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів і білків, які в ряді випадків відіграють роль первинних медіаторів стресу, також ускладнює його перебіг [80]. Це підтверджується ефективністю антиоксидантної терапії, наприклад, при травматичному шоку [91].

У реакціях стресу відома також роль регуляторних нейропептидів головного мозку. Доведений вплив нейропептида Y, холецистокініна, вазопресина,

тироліберіна, кортиколіберіна та інших пептидів. До стимуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи безпосереднє відношення мають гіпоталамічні нейромедіатори і пептиди – норадреналін, деякі інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, оксид азоту. В умовах фізіологічного спокою нормальний рівень ГК в крові підтримується завдяки системі негативного зворотного зв'язку в контурі гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Глюкокортикоїдні гормони на рівні гіпоталамуса, інших нервових структур та аденогіпофіза гальмують секрецію кортиколіберіну і, відповідно, АКТГ, в свою чергу, при низькому рівні ГК секреція АКТГ перестає гальмуватися. При стресі відбувається пониження порогу чутливості, внаслідок чого секреція ГК підтримується на більш високому рівні. Ключову роль в цьому процесі відіграють клітинні рецептори ГК і сполучені з ними механізми.

В той час, як САС забезпечує «аварійні» захисні реакції, кортикостероїди зумовлюють більш довготривалу захисну метаболічну перебудову. Одночасно спостерігаються зміни функції всіх залоз внутрішньої секреції. При цьому зберігають своє значення специфічні імунологічні механізми захисту при інфекційних захворюваннях.

В реалізації реакцій стресової адаптації одними з найважливіших є надшвидкі гіперглікемічні ефекти КА, що подібні до ефектів глюкагону [76, 92, 93]. КА (адреналін, норадреналін, дофамін) синтезуються у мозковому шарі наднирників, їх секреція регулюється вищими центрами головного мозку, в крові вони циркулюють переважно у зв'язаному з білками стані. Їх вплив на метаболізм є стресадаптивним і полягає в активації глікогенолізу і глюконеогенезу в печінці, стимуляції ліполізу, підвищенні рівня основного обміну. На відміну від глюкагону, КА стимулюють глікогеноліз і гліколіз ще й у м'язах, ці реакції є основним енергопостачальним процесом у працюючому м'язі. КА чинять судиннозвужуючу дію, підвищують артеріальний тиск і пришвидшують роботу серця, стимулюють окисні процеси, збуджують центральну нервову систему. Багато ефектів КА потенціюються ГК.

Дія КА реалізується через прямий вплив на α - і β -адренергічні рецептори в тканинах-мішенях. У норадреналіна більш виражена α -адренергічна дія (вазоконстрикція, скорочення гладеньких м'язів селезінки, матки, сфінктерів кишківника та ін.). У адреналіна β -адренергічна дія (підвищення проводимості, скорочувальності і частоти скорочень міокарда, розширення артеріол шкіри і органів черевної порожнини, бронходилатація, гальмування перистальтики шлунково-кишкового тракту).

У фізіологічних умовах КА є стимуляторами секреції глюкагону, одночасно знижуючи стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, що має наслідком підвищення рівня глікемії [94]. В разі недостатності дії інсуліну гіперглікемічні ефекти КА підвищуються в декілька разів. При наявності гіпофункції мозкового шару наднирників проблеми не виникає, оскільки потребу організму в КА достатньо компенсує симпатична нервова система [95]. Клінічно підвищення екскреції КА проявляється підвищенням артеріального тиску, головним болем, тахікардією, гіпертермією, гіперглікемією, глюкозурією, підвищенням ШОЕ, лейко- і еритроцитозом. Значне підвищення концентрації КА спостерігається при емоційній напрузі, тютюнопалінні, гострих інфекційних захворюваннях, фізичному навантаженні, стенокардії, інфаркті та інших станах.

В підтриманні метаболічного гомеостазу організму при стресовій адаптації також важко переоцінити значення системи глюкагону, основна життєво важлива функція якої – підтримання нижньої межі ізоглікемічного інтервалу [96, 97]. Глюкагон є одноланцюговим поліпептидом із 29 амінокислот, який секретується α -клітинами панкреатичних островців. Під впливом фізичного навантаження та інших стресорних чинників, в першу чергу таких, як голодування, відбувається фізіологічне підвищення секреції глюкагону [98, 99]. Основним стимулятором секреції цього гормону є гіпоглікемія, що безпосередньо реєструється сенсорами α -клітин підшлункової залози, але в реалізації глюкагонової відповіді задіяні також інші біологічно активні речовини та гормони (соматостатин, амінокислоти, вільні жирні кислоти, симпатична нервова система, гормони шлунково-кишкового тракту).

До глюкагонозалежних тканин належать печінка і жирова тканина. Глюкагон є потужним контрінсуліновим гормоном, клітинні метаболічні ефекти глюкагону опосередковуються системою аденілатциклази-цАМФ і реалізуються внаслідок активації відповідних ферментів через посилення процесів глікогенолізу, глюконеогенезу в гепатоцитах та ліполізу в жировій тканині. Глюкагон призводить до підвищення рівня глюкози в крові і активує процес утворення кетонів у печінці. Глюкагон також стимулює глікогеноліз у серцевому м'язі, що сприяє збільшенню серцевого викиду, розширенню артерій, зменшенню периферичної судинної резистентності, а також посилює термогенез. Під впливом глюкагона підвищується секреція інсуліну, КА, соматотропного гормону, кальцитоніна та екскреція із сечею електролітів.

У відповідь на розвиток синдрому виснаження (кахексії) при будь-яких інфекційних захворюваннях, в тому числі при туберкульозі, СНІДі теж задіяні типові механізми компенсаторної стрес-адаптації.

На початкових стадіях при незначному дефіциті енергетичних і пластичних речовин вмикаються механізми компенсації, що призначені захистити життєво важливі органи шляхом перерозподілу пластичних і енергетичних ресурсів. Адаптація відбувається через зниження активності анаболічних гормонів і підвищення активності катаболічних (глюкагон, адреналін, кортизол). При цьому печінка забезпечує 75 % надходження глюкози за рахунок глікогенолізу, також підвищується рівень глюконеогенезу, ліполізу і кетогенезу. Відбувається мобілізація енергоресурсів скелетних м'язів і жирової тканини, в крові підвищуються рівні коротколанцюгових амінокислот (валін, лейцин, ізолейцин). Таким чином відбувається економія білка вісцеральних органів.

На рівні організму складається ситуація перерозподілу ресурсів на користь інсуліннезалежних тканин (головний і спинний мозок, очні яблука, наднирники).

До певних меж зазначені вище механізми можна розцінювати як пристосування, але при неусуненні причин настає декомпенсація, в період якої відбувається розпад білків вісцерального пула і порушення функції органів. Зниження синтезу білків сироватки крові в печінці призводить до різкого

зниження рівня циркулюючих білків. Особливо потерпають органи і тканини, які виконують функцію депо жирів і вуглеводів. Ці процеси супроводжуються зниженням серцевого викиду і скорочувальної здатності міокарда, слабкість і атрофія дихальних м'язів призводять до порушення функцій дихання. Ураження шлунково-кишкового тракту проявляється атрофією слизової оболонки і втратою ворсинок тонкого кишківника, що призводить до синдрому мальабсорбції [100].

При декомпенсації знижується кількість і функціональна здатність Т-лімфоцитів, спостерігаються різноманітні зміни властивостей В-лімфоцитів, гранулоцитів, комплемента. Також страждає функція гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Таким чином, у повсякденній клінічній практиці лікар спостерігає складне переплетіння специфічних і неспецифічних проявів хвороби, багато з яких віддзеркалюють комплексну стереотипну реакцію організму на стресові чинники. В клінічній практиці також необхідно враховувати стадійність розвитку загального адаптаційного синдрому, яка може бути встановлена за клінічними ознаками у поєднанні з клініко-лабораторними показниками. Лабораторні критерії дозволяють оцінити важкість стану хворого і провести необхідну корекцію адаптаційних реакцій організму, обрати правильну тактику лікування. Ефективність застосування ГК, інсуліну та інших гормональних препаратів при критичних станах (травматичний шок, інфаркт міокарда), бронхіальній астмі, підтверджує їх адаптивну роль

1.3. Гормонально-метаболічні порушення при ТБ легень та ВІЛ-інфекції

У багатьох роботах показано, що при ТБ і ВІЛ-інфекції наявний гормональний і метаболічний дисбаланси, які виникають внаслідок тісного взаємозв'язку між нервовою, ендокринною та імунною системами, існування якого беззаперечно доведено в патофізіологічних і клінічних наукових працях, чинить вплив на перебіг та наслідки цих захворювань [2, 10, 11, 101].

У формуванні імунної відповіді на туберкульозну інфекцію велику роль відіграє функціональний стан і взаємодія різних гормональних систем, зокрема, в багатьох публікаціях наведені результати вивчення стану тиреоїдної системи [102, 103, 104, 105]. У [106] вказується на участь тиреоїдних гормонів у розподілі субпопуляцій лімфоцитів та опосередкуванні ними процесів перебігу запалення. Гормони щитоподібної залози здатні чинити модулюючий ефект на продукцію медіаторів імунітету – цитокінів, можливо, через протеїнкіназу [107].

Туберкульозна інтоксикація, впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну систему, пригнічує продукцію тиреоїдного гормона, одночасно різко підвищений у відповідь на туберкульозну інфекцію рівень цитокінів, особливо фактор некрозу пухлин- α та ІЛ-6, безпосередньо діє на щитоподібну залозу, викликає утворення антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну, що пошкоджують щитоподібну залозу [108]. Це призводить до подальшого ослаблення утворення тиреоїдних гормонів, наростання рівня тиреотропного гормону і компенсаторного збільшення об'єму щитоподібної залози, а іноді – гіпоплазії. Більше ніж у половини хворих на ТБ виявлена тиреоїдна патологія у вигляді порушення структури щитоподібної залози, гормонального дисбалансу [109]. Така преморбідна дизфункція при подальшому прогресуванні може призводити до тяжких порушень функціонування різних органів і систем [110, 111].

Таким чином, особливості гормонального гомеостазу через їх безпосередній вплив на патогенез запалення при туберкульозній інфекції значною мірою визначають перебіг ТБ. З імунологічної точки зору ТБ легень є захворюванням, яке реалізується за участю гранулематозної реакції гіперчутливості VI типу [112, 113, 114, 115]. При цій реакції спостерігається певний баланс між ефектами активованих макрофагів, з одного боку вони протидіють інфекції, з другого – викликають пошкодження тканин інфікованих органів. Гранулематозні реакції в легенях призводять до утворення порожнин і поширення інфекції. Гістологічна картина ТБ ураження – це типова гранулематозна реакція з центральним казеозним некрозом [116].

Домінування типу реакцій (ексудативі або продуктивні) визначається станом і взаємодією гормональних та імунної систем організму, що в свою чергу визначає суттєвий клінічний результат і наслідки захворювання. До речі, значний вплив на перебіг імунобіологічних реакцій і патогенез запалення чинять такі препарати гормональної дії, як ГК, які широко застосовуються при лікуванні туберкульозу та інших захворювань. ГК сприяють стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, зменшують проникненість капілярів, пригнічують алергічні реакції, цими їх ефектами багато у чому пояснюється їх антитоксичні і протизапальні ефекти. Погляди науковців щодо застосування ГК при ВІЛ/СНІД-асоційованому ТБ є неоднозначними. Зокрема, є повідомлення, що призначення великих доз преднізолону (1,5 мг / кг на 2 тижні) мало позитивний вплив на перебіг захворювання при виникненні синдрому відновлення імунної системи у хворих, які отримували ВААРТ [117]. Водночас автори повідомляють, що на тлі прийому ГК частіше виникають супутні неспецифічні інфекції.

Перебіг туберкульозного процесу при СНІДі, зокрема, імунна відповідь і патогенез запалення мають суттєві відмінності від класичної картини цих процесів при ТБ без супутнього СНІДу. В патоморфологічній картині ТБ запалення в пізніх стадіях ВІЛ-інфекції виражений альтеративно-ексудативний компонент з лейкоцитарною інфільтрацією і ексудацією при значному зниженні проявів продуктивного компоненту запалення [6, 118, 119]. В зонах ТБ запалення визначаються тільки вогнища некрозу без утворення специфічних гранулем [120, 121]. Імунологічні механізми, що сприяють таким особливостям розвитку ТБ полягають, насамперед, в тому, що при ВІЛ-інфекції відбувається інгібування продукції цитокінів Т-хелперами 1 типу (ІЛ-2, ІФН- α), тоді як продукція цитокінів Т-хелперів 2 типу не інгібується. Це призводить до перемикання імунної відповіді з Т-хелперів 1 типу на Т-хелпери 2 типу і домінуванню гуморальних реакцій протитуберкульозного захисту над клітинними.

Зниження клітинного захисту (реакції гіперчутливості сповільненого типу) супроводжується неможливістю локалізації інфекції і швидкій дисемінації збудника з високою частотою ураження лімфоїдної тканини, розвитком плевриту,

перикардиту, позалегеневих уражень. Швидкість генералізації туберкульозної інфекції при цьому корелює з вираженістю імунodefіциту.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією також широко поширені гормонально-метаболичні розлади, які призводять до розвитку метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, цукрового діабету, дизліпідемій і, як правило, супроводжуються наднирниковою гіперандрогенією та підвищенням продукції і екскреції кортизола при нормальному вмісті в крові КА [122, 123, 124, 125].

У 42% випадків у пацієнтів на ВІЛ/СНІД спостерігається такий гормонально-метаболичний розлад як ліподистрофії [126, 127, 128, 129], які умовно поділяються на ліпоатрофії та ліпогіпертрофії. Факторами ризику розвитку ліподистрофій є сама ВІЛ-інфекція, її тривалість, вік і стать пацієнта, а також високе вірусне навантаження та низька якість функцій CD-лімфоцитів [130, 131]. Від ліподистрофій необхідно диференціювати таке ускладнення, як кахексія, що пов'язана з синдромом виснаження на стадії СНІДу. У таких пацієнтів внаслідок високого вірусного навантаження наростає клінічна симптоматика захворювання і значна втрата маси тіла відбувається не тільки внаслідок втрати жиру, а і втрати м'язової маси. Зазначені процеси відбуваються на тлі глибокої дисфункції гормональних систем.

У літературі висвітлено досвід застосування з метою усунення різноманітних гормонально-метаболичних порушень у ВІЛ-інфікованих хворих препаратів гормональної дії, наприклад, рекомбінантного людського гормону росту [19, 132, 133] та аналога рилізінг-фактора гормону росту [134], інших препаратів, які впливають на гормонально-метаболичний гомеостаз, наприклад, метформіну [135], тіозалідинедіонів [136, 137, 138]. Останні, нещодавно створені препарати, належать до так званих інсулінових сенситайзерів, які через стимуляцію PPAR-рецепторів здатні підвищувати чутливість тканин до дії інсуліну.

Існує достатньо велика кількість праць, в яких у хворих на туберкульоз вивчалися особливості ендокринних функцій САС та гіпофізарно-адренотікальної системи, але всі ці роботи стосувалися тільки хворих на

туберкульоз без супутньої ВІЛ-інфекції. При тому ці повідомлення є дещо суперечливими, наприклад, в низці досліджень виявлено виражене і стійке пригнічення глюкокортикоїдної активності наднирників на тлі туберкульозної інфекції [10, 139, 140], а в інших роботах повідомляється про існування у хворих на туберкульоз гіперкортизолемії [12, 141, 142, 143], що може свідчити про активацію цієї гормональної системи. В роботі [144] висловлюється думка про те, що зміни гормонального тла хворих на ТБ під впливом захворювання як в бік пригнічення, так і в бік активації відбуваються залежно від вихідного стану гормональних функцій у більшості хворих, причому, ці зміни впливають на перебіг захворювання.

В декількох знайдених нами роботах наведено результати вивчення функціонального стану САС у хворих на ТБ легень і вказується на її підвищену активність [13, 145, 146]. Саме гіперфункцією САС низка авторів пояснює велику поширеність поведінкових розладів і проявів агресії у хворих на туберкульоз легень [13, 147]. Але ми знайшли і роботу, де, навпаки, йдеться про зниження активності САС з її виснаженням у хворих на рецидиви ТБ [148]. Це проявлялося різким зменшенням екскреції адреналіну, норадреналіну, дофаміну.

Про стан системи глюкагону у хворих на ТБ ми знайшли лише одне повідомлення [14], в якому автор, зокрема, підкреслює значне підвищення концентрації глюкагону в крові у хворих на ТБ, за рахунок чого метаболічна рівновага на рівні організму зміщена у бік домінування катаболічних процесів і може посилювати прояви виснаження. Повідомлень про стан системи глюкагону у хворих на ТБ/ВІЛ ми не знайшли, хоча при ВІЛ-інфекції, а особливо в асоціації з опортуністичними інфекціями, прогресуюча втрата маси тіла – ВІЛ-кахексія, є однією з актуальних проблем [149, 150, 151, 152].

Відомо, що пацієнти зі зниженою масою тіла характеризуються вкрай поганим прогнозом: високим рівнем смертності, частими госпіталізаціями, тяжкими ускладненнями; навіть незначна втрата маси тіла при наявності тяжких супутніх захворювань може спричинити суттєвий вплив на перебіг хвороби. Так, показано, що при зниженні маси тіла у хворого всього лише на 5 % тривалість

госпіталізації збільшується удвічі, а частота ускладнень – у 3,3 рази. Найбільшу небезпеку становить крайній ступінь виснаження – кахексія [153].

Щодо проблеми кахексії у хворих на ВІЛ-інфекцію, то у дослідженні 2000 р. доведено, що втрата маси тіла спостерігається у 14 % хворих на ВІЛ [154] і залишається незалежним фактором ризику смерті навіть при проведенні ВААРТ. Ризик смерті хворих з втратою маси тіла більше 10 % був у 46 разів вище, ніж у хворих зі стабільною вагою [155]. У цих хворих також суттєво вищий ризик опортуністичних інфекцій [100] і можливі когнітивні порушення [156]. Дефіцит маси тіла у 45–50 % є фатальним.

Узагальнення конкретних механізмів розвитку кахексії при різних нозологіях дозволяє говорити про єдиний патогенез цього синдрому [157]. Основними моментами його розвитку є активація синтезу прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлин- α , ІЛ-1, ІЛ-6) [158, 159], що призводить до анорексії, домінування ефектів катаболічних гормонів (ГК, КА) над анаболічними (соматотропний гормон, інсулін, статеві стероїди), наслідком чого є виснаження [160, 161]. При цьому відбувається мобілізація жирів із депо, амінокислот, переважно з м'язової тканини і активація гліюконеогенезу. Додаткові порушення білкового обміну є наслідком або недостатнього всмоктування харчових нутрієнтів, або їх патологічної втрати.

Незважаючи на подібність механізмів формування кахексії, між її первинною (екзогенною) та вторинною формами існують суттєві відмінності. При первинному голодуванні адаптивна реакція призводить до зменшення потреби внутрішніх органів у кисні, при вторинній – потреба у кисні збільшується. При вторинній кахексії також немає відомої стадійності використання запасів енергії, активуються зразу всі процеси катаболізму. Саме цим пояснюється переважне використання м'язового білка, а не жирових запасів.

На користь домінування в патогенезі вторинної кахексії гормонально-метаболічних факторів, які призводять до прискорення процесів катаболізму, свідчать дані про те, що додаткове парентеральне харчування є ефективним у

таких випадках тільки при порушенні всмоктування харчових інгредієнтів [162, 163].

Основною причиною втрати маси тіла саме у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД вважається анорексія, викликана підвищенням рівня ІЛ-1, ІЛ-6 та α -фактора некрозу пухлин. Ротові, шлунково-кишкові інфекції та інші прояви хвороби у просунутій стадії ВІЛ (наприклад, втома, гарячка, задишка) сприяють розвитку кахексії через здатність хворого до ковтання і отримання їжі [164]. Після початку ВААРТ побічні ефекти деяких антиретровірусних препаратів, наприклад, нудота, печія можуть посилюватися, якщо препарати приймаються без їжі [165, 166]. Таким чином, погане харчування може підсилювати токсичність ліків. В разі приєднання ТБ до ВІЛ призначені протитуберкульозні препарати також можуть несприятливо впливати на шлунково-кишковий тракт і функцію печінки, посилюючи розлади травлення [167, 168, 169, 170].

В той час як працездатність, м'язова сила і фізична активність знижуються на просунутих стадіях ВІЛ-інфекції, загальна щоденна втрата енергії зростає за рахунок збільшення в стані спокою швидкості метаболізму. Більшість досліджень показали збільшення швидкості метаболізму у ВІЛ-інфікованих осіб на 10-30 %, ще більш значне підвищення відбувається при приєднанні вторинної інфекції і корелює зі збільшенням вірусного навантаження. Підвищення швидкості метаболізму відбувається за участю гормональних систем стресової адаптації і спрямоване на забезпечення метаболічних витрат на утримання протизапального стану і стабільного рівня білка. На підтвердження участі цитокінів у реалізації зазначеного механізму існують дані, що підвищення прозапальних цитокінів у осіб без ВІЛ-інфекції перешкоджає збільшенню ваги, незважаючи на достатнє споживання білків.

Натепер оптимальна щоденна кількість енергії і білків для запобігання ВІЛ-асоційованої втрати ваги не визначена. У 2005 р. ВООЗ рекомендувала, що щоденне споживання енергії повинне бути збільшене на 10 % у хворих з безсимптомною стадією ВІЛ-інфекції, і на 20-50 % при приєднанні опортуністичних інфекцій та під час одужання від них.

Крім задіяння у патогенезі кахексії гормональних систем стресової адаптації, є дані про те, що важливою складовою причиною розвитку синдрому виснаження є гіпогонадізм і/або низький рівень тестостерону. Більше ніж 50 % осіб з просунутою стадією ВІЛ-інфекції мають низький рівень тестостерону. Зниження ж рівня тестостерону теж сприяє втраті м'язової маси.

На жаль, натепер не існує єдиного підходу до лікування кахексії при ВІЛ-інфекції. В джерелах літератури повідомляється про різноманітні спроби корекції цього стану, які включали застосування рекомбінантного гормону росту [19], стимуляторів апетиту: антагоністів серотоніну, прогестагенів, дронабінолу [18], антицитокінових препаратів (глюкокорикостероїдів, пентоксифіліну, мелатоніну, талідоміду) [155], інгібіторів глюконеогенезу (гідразину сульфату) та нутритивної підтримки [162].

1.4. Механізми дії препаратів з анаболічним впливом і можливість їх застосування при ТБ та ВІЛ-інфекції

Стосовно методів корекції гормональних функцій у хворих на ТБ і застосування препаратів гормональної дії в комплексному лікуванні ТБ ми знайшли досить невелику кількість робіт. Крім ГК та їх синтетичних аналогів, які традиційно використовуються у практиці фтизіатрії як засоби патогенетичної терапії, відомо також застосування анаболічних препаратів, в тому числі інсуліну і анаболічних стероїдів [1, 171, 172, 173]. Але досвід використання цих препаратів стосується лікування ТБ без супутньої ВІЛ-інфекції.

Тією чи іншою мірою анаболічний ефект мають різні сполуки: гормони (андрогени, гіпофізарні гормони, соматотропін, гонадотропін) синтетичні гормонально активні препарати (анаболічні стероїди, антиестрогени), вітаміни, коферменти, рослинні адаптогени, ноотропи, амінокислоти, антигіпоксанти [17]. Однак, найбільш активними з них є анаболічні стероїди і інсулін [174].

Методика застосування цих препаратів, зокрема, інсуліну, протягом останніх десятиліть залишається незмінною, лише в одній роботі повідомляється

про зміну методики інсулінотерапії; зміни, на відміну від традиційної методики, полягали у збільшенні добової дози препарату, подовженні тривалості і ранньому початку інсулінотерапії [175]. Але описана автором методика була застосована при лікуванні тільки хворих на ТБ з порушеною толерантністю до глюкози і без супутньої ВІЛ-інфекції, з метою корекції цього доклінічного розладу глікемії. Проте автор вказує на виражений позитивний клінічний ефект безпосередньо щодо перебігу туберкульозного процесу і пояснює його системною анаболічною дією інсуліну.

Фармакодинаміка інсуліну пов'язана з його універсальними анаболічними властивостями, метаболічні ефекти його дії різноманітні (він впливає на всі види обміну речовин практично у всіх органах і тканинах) і на теперішній час є достатньо добре вивченими. В клітинах під дією інсуліну зростає поглинання глюкози (полегшена дифузія) внаслідок транслокації на плазматичну мембрану великої кількості глюкозних транспортерів [79, 99, 176, 177]. Важливе місце у фармакодинаміці інсуліну займає активація ним механізмів транспорту різних речовин через клітинну мембрану: крім підвищення проникненості клітинних мембран для глюкози, інсулін поліпшує їх проникненість для амінокислот, жирних кислот, електролітів.

Шляхом модуляції ферментативної активності інсулін спричиняє також активацію гексокіназної реакції, ключових ферментів аеробного механізму утилізації глюкози, пентозофосфатного циклу, глікогенсинтетази [178, 179, 180, 181]. У зв'язку з тим, що інсулін сприяє окислювальному фосфорилуванню з використанням кисню, на рівні організму сформувалися механізми, за допомогою яких інсулін посилює кровоток, насамперед, в скелетних м'язах, збільшуючи кількість відкритих капілярів у м'язі. Інсулін пригнічує перетворення Г-6-Ф на глюкозу, процеси глюконеогенезу, глікогенолізу, глюкуронатного і сорбітолового шляху обміну глюкози.

Інсулін є потужним гормоном анаболічної дії, стимулює синтез білка, ліпідів, рибонуклеотидів (АТФ, креатинфосфат), нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), жирних кислот, тригліцеридів, інгібує кетогенез, має мітогенну активність.

Нормалізація окислення глюкози у циклі трикарбонових кислот за участі інсуліну сприяє утворенню макроергічних сполук, зокрема, аденозинтрифосфата, що підтримує енергетичний баланс клітин. При відносній або абсолютній інсуліновій недостатності, крім вуглеводно-енергетичного, порушуються всі види обміну речовин [179, 182]. Мітогенний вплив інсуліну сприяє регенеративним процесам і покращенню імунної відповіді, покращує функціональний стан печінки і процеси мікроциркуляції [183]. Протипоказанням до патогенетичної інсулінотерапії при туберкульозі вважають гостропрогресуючий туберкульоз, супутню виразкову хворобу шлунку і дванадцятипалої кишки, порушення мозкового кровообігу, недостатність серцевої діяльності [171, 172, 184].

Даних про застосування в комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ інсулінотерапії ми не знайшли.

Препарати з анаболічною гормональною дією такі, як анаболічні стероїдні препарати вже тривалий час використовуються в сучасній медицині при різних станах і захворюваннях (з 30-х років минулого століття). У 1935 р. вперше було виділено кристалічний тестостерон [185]. Перші клінічні випробування (оральний прийом тестостерону та ін'єкції тестостерону пропіонату) розпочалися у 1937 р., перша згадка про анаболічні стероїди в історії силових видів спорту датується 1938 р., а в 1976 р. анаболічні стероїди були заборонені Міжнародним олімпійським комітетом і на цій даті завершується історія їх легального використання в спорті, а ще через 10 років були розроблені спеціальні тести для визначення анаболічних стероїдів в сечі [186].

Анаболічні стероїди становлять групу фармакологічних препаратів, що імітують дію тестостерона і дегідротестостерона. Тестостерон і його аналоги мають анаболічні властивості, однак використанню цих як лікувальних анаболічних речовин перешкоджає їх виражена андрогенна дія, в зв'язку з чим були синтезовані нові стероїдні сполуки, близькі за структурою до андрогенів, але які володіють вибірковою анаболічною активністю при маловираженій андрогенній дії [187]. Саме ці сполуки отримали назву анаболічних стероїдів.

Механізм дії анаболічних стероїдів не схожий на дію пептидних гормонів. Молекули стероїдів чинять вплив на клітини скелетних м'язів, сальні залози, волосяні мішечки, певні ділянки мозку і деякі ендокринні залози. Всередині клітин-мішеней анаболічні стероїди взаємодіють з андрогенними рецепторами ядра і цитоплазми, завдяки чому сигнал передається у клітинне ядро, змінюючи експресію генів, або активуються процеси, за допомогою яких надходять сигнали до інших частин клітини [188].

Внаслідок цього за рахунок інтенсифікації синтезу ДНК і РНК посилюється синтез структурних (м'язова, кісткова та інші тканини) і ферментних білків, у свою чергу активуючих численні синтетичні процеси в організмі. Відбувається активація діяльності дихальних ферментів тканин, переважно цитохромів, збільшується кількість мітохондрій. Завдяки накопиченню глікогену, АТФ, креатинфосфату, внутрішньоклітинного калію посилюється тканинне дихання і окисне фосфорилування. Зростає транспорт амінокислот в клітини органів-мішеней. Під впливом анаболічних стероїдів зменшується катаболічна активність ГК, збільшується секреція соматотропного гормону, що теж інтенсифікує синтез білків.

Анаболічні стероїди також посилюють дію інсуліну, сприяючи зниженню рівня глікемії, поліпшують показники ліпідного обміну, знижуючи рівень холестерину. В експерименті в результаті застосування анаболічних стероїдів виявлено зворотній розвиток атеросклеротичних бляшок в судинах.

Анаболічні стероїди сприяють фіксації кальцію в кістках, дія препаратів на кісткову тканину полягає в дозозалежній активації клітинної проліферації і підвищенні активності лужної фосфатази, яка продукується остеобластами.

За рахунок зазначених вище клітинних механізмів дії препарати виявляють такі анаболічні ефекти:

- значний приріст м'язової маси;
- підвищення силових показників;
- підвищення кількості еритроцитів;
- укріплення кісткової тканини;

- зменшення жирових запасів.

Ефект анаболічних стероїдів щодо нарощування м'язової маси зумовлений такими механізмами:

- прискоренням синтезу білка;
- зниженням часу відновлення;
- зменшенням впливу катаболічних гормонів (антикатаболічна дія);
- зміщенням диференціювання клітин в бік м'язових, зменшенням утворення жирових клітин [189];
- прискоренням метаболічних реакцій ліполізу.

Анаболічні стероїди чинять також певний стимулюючий вплив на клітинний імунітет, зменшують прояви інтоксикаційного синдрому [190].

Андрогенні ефекти такі, як маскулінізація, вірилізація, гіпертрофія простати, атрофія яєчок, втрата волосся на голові і активація росту на обличчі спостерігаються рідко, як правило при недотриманні методики лікування. Практично всі побічні ефекти мають зворотній характер, за винятком випадків зловживання. В клінічній практиці і в бодібілдингу бажаними є тільки анаболічні ефекти і небажаними - андрогенні.

Показник, який відображає співвідношення цих ефектів називається анаболічним індексом. Анаболічна активність того чи іншого препарату оцінюється у порівнянні з анаболічною активністю тестостерону, що прийнята за одиницю. Наразі практично всім анаболічним стероїдам тією чи іншою мірою притаманні андрогенні ефекти, але сучасні препарати практично не викликають побічних явищ, якщо вживаються за інструкцією; зловживання передбачає прийом стероїдів у великих дозах або надмірну тривалість курсів. Перевищення терапевтичної дози препаратів дає лише незначне посилення анаболічного ефекту, тоді як ризик розвитку побічних ефектів при цьому різко зростає. В засобах масової інформації, як правило, анаболіки згадуються в контексті «зловживання», створюючи неправдиву картину надзвичайної небезпеки використання анаболічних стероїдів.

Зазначені вище фармакологічні ефекти обумовили сферу показань для застосування анаболічних стероїдів у клінічній практиці. Це хронічні захворювання, що супроводжуються підвищеним розпадом білка (кахексія при злоякісних новоутвореннях, остеомієліт, остеопороз, ТБ, кахексія і астенизація у людей старечого віку). Анаболічні препарати також застосовуються при інфекційних хворобах, тривалих лихоманках, під час підготовки до операцій і у післяопераційний період, при уповільненому одужанні після травм і опіків, при станах, що супроводжуються від'ємним азотистим балансом і остеопорозі внаслідок тривалого вживання ГК. Препарати також знайшли застосування в кардіологічній практиці – при інфаркті міокарда, дистрофіях міокарда, хронічній недостатності кровообігу для усунення проявів «серцевої кахексії», а також в комплексній терапії цирозу печінки.

До створення більш сучасних лікарських препаратів анаболічні стероїди достатньо широко застосовувались при лікуванні гіпо- і апластичних анемій, гіпофізарного нанізму.

Ми також виявили повідомлення про ефективність застосування цих препаратів в галузі пульмонології, наприклад, у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень при проведенні декількох рандомізованих контрольованих досліджень [191, 192, 193, 194]. Про жодні значущі побічні ефекти у згаданих вище дослідженнях не згадувалося, хоча слід зазначити, що у більшість із цих досліджень були включені тільки хворі чоловічої статі. Заслуговує на увагу також припущення авторів, що анаболічні стероїди особливо ефективні у пацієнтів, що застосовують оральні ГК [191].

В деяких джерелах йдеться про доцільність застосування анаболічних стероїдів при кахексії, пов'язаній з ВІЛ/СНІДом, але автори не повідомляють, чи ефективна ця методика при поєднанні ТБ/ВІЛ [17, 195, 196, 197].

Протипоказаннями до застосування анаболічних стероїдів є захворювання передміхурової залози (рак, простатит), аменорея нез'ясованої етіології, вагітність і період лактації, декомпенсований цукровий діабет з явищами ацидозу, гострі захворювання печінки, виражені набряки, зумовлені ураженнями нирок або серця

у зв'язку з можливістю посилення затримки в організмі іонів натрію і води [171]. Як бачимо, частина із зазначених протипоказань зумовлена наявністю андрогенної складової дії цих препаратів. Але, зважаючи на повідомлення про низький рівень тестостерону у більше ніж половини хворих на ВІЛ-інфекцію, можна припустити, що андрогенний аспект дії анаболічних стероїдів, небажаний при інших захворюваннях, не буде актуальним при ВІЛ-інфекції. Тим більше, в наш час твердження, що анаболічні стероїди негативно впливають на статеві функції чоловіків не мають достатніх підстав. Навпаки, існують повідомлення, що анаболічні стероїди в терапевтичних дозах сприяють поліпшенню морфологічного стану статевих залоз і ретаболіл, наприклад, входить до деяких схем лікування імпотенції у чоловіків [17].

При передозуванні у жінок можуть спостерігатися симптоми вірилізації, пригнічення функції яєчників, порушення менструального циклу та лібідо. В рідкісних випадках можливі порушення біохімічних показників функції печінки.

Негативний вплив на шлунково-кишковий тракт чинять переважно оральні анаболічні стероїди. Важливою складовою при лікуванні анаболічними препаратами є повноцінне висококалорійне харчування: хворий повинен отримувати з їжею адекватну кількість білків, вітамінів, мінеральних речовин. Якщо в нормі дорослій людині необхідно від 70 до 100 г білка на добу, то на тлі застосування анаболіків потреба у білку може підвищуватися до 300 г/добу. У зв'язку з цим частку білків в раціоні необхідно збільшувати, а жирів і вуглеводів зменшувати. На тлі недостатнього білкового харчування анаболічні стероїди є неактивними. При значному передозуванні може навіть провокуватись розвиток катаболічного ефекту з посиленням швидкості розпаду м'язових білків і розвитком азотистого дефіциту. Це пояснюється тим, що надлишок анаболічних стероїдів здатен підвищувати функцію щитоподібної залози з подальшим енергодефіцитом.

Крім цих небажаних реакцій, анаболічні стероїди сприяють затримці іонів натрію, що може викликати набряки при передозуванні препаратів. Виходячи з аналізу побічних дій, можна зробити висновок, що тривалий курс лікування

малими дозами анаболічних стероїдів є більш доцільним, ніж короткочасне призначення великих доз.

Висновки до розділу 1

Таким чином, детальний аналіз вітчизняних та іноземних публікацій з порушеної проблеми дозволяє зробити такі висновки:

1. Дані щодо функціонального стану гіпофізарно-наднирникової системи та САС та його взаємозв'язок з особливостями клінічного перебігу і наслідками лікування хворих на ТБ є дуже суперечливими, щодо цієї проблеми у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ інформації нами практично не знайдено.

2. Попри застосування у лікуванні ТБ таких препаратів з анаболічною гормональною дією, як інсулін та анаболічні стероїди, даних про використання їх для лікування пацієнтів з ВІЛ-асоційованим ТБ ми не знайшли.

3. Незважаючи на схожі у деяких аспектах механізми дії інсуліну і анаболічних стероїдів, не досліджена порівняльна ефективність їх застосування при лікуванні ТБ.

4. Проаналізовані нами механізми дії та метаболічні ефекти інсуліну і анаболічних стероїдів дають підставу очікувати підвищення клінічної ефективності лікування при включенні зазначених вище препаратів до комплексної терапії хворих на ВІЛ-асоційований ТБ.

Зазначене вище обумовило актуальність теми і послужило підставою для проведення подальших досліджень в цьому напрямку.

Матеріали розділу опубліковано в роботах:

1. Бегоулев, О. Є. Обґрунтування доцільності застосування препаратів з анаболічною дією у хворих на ко-інфекцію, туберкульоз/ВІЛ [Текст] / О. Є. Бегоулев, Ю. Б. Загута, О. Г. Андреева // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства», 21-22 грудня 2012 року, м. Одеса, Україна. Збірник наукових робіт. – Одеса. – 2012. – С. 17–19.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір об'єкта, загальноприйняті і додаткові методи дослідження

Дослідження проводилося в 2 етапи за єдиним протоколом як відкрите, контрольоване, порівняльне, проспективне, рандомізоване дослідження.

Для вирішення поставлених задач нами було обстежено 111 дорослих хворих на різні клінічні форми ВДТБ легень I категорії та ВДТБ легень I категорії в поєднанні з ВІЛ-інфекцією різної статі, віком від 19 до 60 років, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в КЗ «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської області. Обстеження і лікування хворих здійснювалися в період з 2011 р. по 2013 р.

Критерієм включення хворих в дослідження була наявність ВДТБ легень I категорії в поєднанні і без поєднання з ВІЛ-інфекцією.

Критерієм виключення з дослідження були: тяжкий загальний стан хворого з поліорганною недостатністю, прогресуючі генералізовані форми ТБ (міліарний), захворювання передміхурової залози (рак, простатит), цукровий діабет, гострі захворювання печінки, виразкова хвороба шлунку, виражені набряки, зумовлені ураженнями нирок або серця. Наявність серед критеріїв виключення зазначених вище супутніх захворювань була обумовлена тим, що вони є протипоказаннями до призначення препаратів інсуліну і нандролону, які ми планували включити до комплексного лікування хворих.

На першому етапі дослідження з 30 хворих на ТБ без супутньої патології ВІЛ-інфекції була сформована 1 група, з 81 хворого з наявністю ко-інфекції ТБ/ВІЛ – 2 група. З метою встановлення особливостей клінічного перебігу ТБ та функціонального стану гіпофізарно-наднирникової та САС та активності глюкагону у хворих на ВДТБ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією було досліджено клінічні і лабораторні показники обох груп хворих та проведена їх порівняльна оцінка.

На другому етапі дослідження хворі 2 групи були розподілені на групу порівняння (2-а) кількістю 20 осіб, і дві основні групи, з яких групу 2-в склали 30 хворих і групу 2-с склав 31 хворий. Хворі групи порівняння отримували тільки стандартизовану антимікобактеріальну терапію, хворі групи 2-в – антимікобактеріальну терапію з включенням в неї інсуліну, хворі групи 2-с – стандартизовану антимікобактеріальну терапію з включенням в неї нандролону. Рандомізація проводилася за методом випадкових чисел, внаслідок чого склад груп був максимально зіставлений за статтю, віком і характеристиками туберкульозного процесу [199, 199, 200].

Хворим всіх груп призначалася антимікобактеріальна терапія згідно з наказами з чинним на період виконання роботи наказом МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико – технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі», основні положення якого в частині ведення хворих на туберкульоз I категорії ідентичні діючому наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико – технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».

З метою встановлення діагнозу ТБ всі хворі при надходженні до стаціонару були обстежені в обсязі обов'язкового для хворих на легеневу патологію діагностичного мінімуму [171, 201, 202, 203], який включав вивчення анамнезу життя та хвороби, з'ясування скарг, фізикальні методи обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация), лабораторні методи (клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, мікроскопічне дослідження мокротиння на КСБ та культуральне дослідження на МБТ з визначенням їх чутливості до АМБП), рентгенологічні методи (оглядова рентгенографія у 2-х проекціях, томографія, комп'ютерна томографія).

Для одержання додаткової інформації, уточнення характеру туберкульозного процесу і його ускладнень застосовувалися бронхоскопія, спірографія, електрокардіографія. Ступінь легеневої недостатності та недостатності кровообігу визначалися за критеріями, вказаними у [204].

Кратність і обсяг загальноклінічних обстежень (лабораторні, мікробіологічні, рентгенологічні та ін.) відповідали вимогам чинних наказів Міністерства охорони здоров'я України. Всі хворі одержували однакове лікарняне харчування (стіл № 11).

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювався хворим на підставі виявлення антитіл до ВІЛ з використанням імуноферментної тест-системи «Genscreen HIV 1/2Version 2» BIO-RAD (Франція) і консультації лікаря-інфекціоніста центру СНІДу.

Оцінка клінічної ефективності проводилася за визначенням клінічного перебігу захворювання: зникненню симптомів інтоксикації і бронхо-легеневих симптомів, припиненню бактеріовиділення, закриттю порожнин розпаду та регресією вогнищево-інфільтративних змін в легенях за даними рентгенологічного обстеження. Також розраховувалася тривалість інтенсивної фази і основного курсу лікування. Кінцеві суттєві результати лікування по закінченню лікування по 1 категорії визначалися згідно з критеріями, які використовуються при проведенні когортного аналізу: виліковування, невдача лікування, переведення, летальний наслідок.

2.2. Обґрунтування методик власних лабораторних досліджень та методів лікування хворих

Власні лабораторні дослідження проводилися до початку лікування в перші 3 дні від надходження хворих до стаціонару і через 2 місяці після початку лікування.

З метою оцінки функціонального стану гормональних систем адаптації у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ нами була визначена глюкокортикоїдна функція надниркових залоз за показниками вмісту в крові кортизолу а також концентрація в крові АКТГ. Стан САС оцінений при вивченні екскреції КА (адреналіну і норадреналіну) у добовій сечі, стан системи глюкагону – за концентрацією глюкагону у крові.

Кортизол є основним стероїдним гормоном, який синтезується в пучковій та сітчастій зонах коркового шару надниркових залоз, і показник вмісту цього гормону відображає функціональний стан стресадаптивних систем організму. Концентрація кортизолу в плазмі крові визначалася імуноферментним методом (набір реактивів фірми «Алкор-БИО», Росія). Забір крові для проведення визначення концентрації кортизолу за рекомендацією [95, 180] проводився у всіх хворих з 7 по 9 годину ранку, коли його концентрація в крові згідно з циркадним ритмом секреції цього гормону є найвищою і у 2 – 5 разів перевищує його секрецію у вечірні години. Концентрація кортизолу в сироватці здорової людини становить від 250 до 750 нмоль/л [95].

Для більш повної характеристики стану регуляторних механізмів глюкокортикоїдної секреторної функції коркового шару наднирників вивчена концентрація в плазмі крові АКТГ імуноферментним методом (набір реактивів фірми «DRG», Німеччина). Концентрація АКТГ в крові також суттєво змінюється залежно від часу доби. Максимальний рівень АКТГ в крові спостерігається у вранішні години (останні 2 години сну і перша година після прокидання). Протягом дня секреція АКТГ поступово знижується і стає мінімальною у пізні вечірні і нічні години. Забір крові для дослідження АКТГ, як і для вивчення концентрації кортизолу, здійснювався з 7 по 9 годину ранку.

Зниження секреції АКТГ спостерігається при вторинній наднирниковій недостатності, а при первинній недостатності кори наднирників, навпаки, рівень АКТГ значно (удвічі-втричі) підвищений. У здорових осіб секреція АКТГ, визначена радіоімунологічним методом, становить 10 – 80 пг/мл., при тяжкому стресі може підвищуватися до 200 – 1000 пг/мл [95].

Для оцінки функціонального стану мозкового шару наднирників застосовано дослідження екскреції адреналіну і норадреналіну в добовій сечі, яке було проведено загальноприйнятим флюорометричним методом [205]. Показники екскреції із сечею цих гормонів та їх метаболітів корелюють з їх концентрацією у крові. Перевагою цього метода є можливість опосередкованої оцінки середньої

концентрації гормону у плазмі за певний часовий проміжок. В нормі екскреція адреналіну складає 0 – 70 нмоль/добу, норадреналіну 0 – 190 нмоль/добу [95].

Розраховувався також коефіцієнт симпато-адреналової дисоціації (співвідношення величин концентрацій адреналіну/норадреналіну), який, за даними [206], свідчить про домінування в реакціях стресової адаптації гормональної ланки реагування. Такий тип реагування вважається менш економним і проявляється неадекватними змінами в САС.

Базальна концентрація глюкагону в плазмі венозної крові була досліджена за допомогою реактивів фірм «DRG», Німеччина. Концентрація глюкагону в плазмі крові натщесерце становить 20 – 100 нг/л [207].

Для розрахунку співвідношення інсулін/глюкагон був також визначений вміст інсуліну. Ми знайшли повідомлення про те, що співвідношення вмісту інсулін/глюкагон є інтегральним віддзеркаленням співвідношення і рівноваги двох функціонально пов'язаних між собою, але антагоністичних за спрямуванням процесів на рівні цілісного організму – реакцій катаболізму і анаболізму [76, 94, 208]. Це співвідношення при різних фізіологічних станах і залежно від аліментарного фактору у здорової людини становить близько 3,0 (при збалансованому раціоні), 1,8 (при низьковуглеводному раціоні), підвищується до 16,0 при інфузії глюкози, і знижується нижче 0,5 при голодуванні.

Визначення вмісту інсуліну в сироватці крові проводилося імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «DRG», Німеччина. У всіх хворих також розраховувався ІМТ, рекомендований як достовірний показник стану угодваності [209, 210, 211, 212]. ІМТ розраховувався за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2) \quad (2.1)$$

Інтерпретація результатів проводилася за спеціальною таблицею, згідно з якою, залежно від значення ІМТ, виділяються декілька ступенів недостатності харчування та ожиріння. Також оцінювалася швидкість втрати маси тіла. Вона вважалась вираженою, якщо величина відхилення фактичної маси тіла від попередньої складала за тиждень більше 2 %, за місяць більше 5 %, за 6 місяців понад 6,5 %.

За зазначеними вище рекомендаціями кахексія у хворого визначалася при ІМТ меншому за 17 кг/м^2 або документованому зменшенні маси тіла більше, ніж на 7,5 – 10 % від вихідної.

Стан клітинної ланки імунітету оцінювався за кількістю Т-лімфоцитів за допомогою методу моноклональних антитіл з використанням системи візуалізації реактивів фірми «Beckman Coulter Inc/ USA», що дозволяє визначати наявність тих чи інших антигенів на поверхні клітин в світловому мікроскопі. В периферичній крові визначався вміст клітин, що експресують на поверхні мембран CD4^+ антиген (Т-хелпери/індуктори) та CD8^+ антиген (Т-супресори/кілери), відносний показник (%), абсолютний показник (кл/мкл^1) [213]. Інформативним з позицій сучасної клінічної імунології є співвідношення в периферичній крові рівня лімфоцитів з хелперною і супресорною активністю, яке характеризується так званим імунорегуляторним індексом ($\text{CD4}^+ / \text{CD8}^+$). У здорових осіб цей показник в середньому дорівнює $(2,0 \pm 0,05)$ [214, 215] і кількість CD4^+ лімфоцитів знаходиться у межах від 309 до 1570 кл/мкл^{-1} (30 – 43) %, CD8^+ лімфоцитів відповідно від 282 до 999 кл/мкл^{-1} (20 – 28) %.

Стан гормональних систем адаптації та клітинної ланки імунітету було також вивчено у 24 практично здорових осіб віком від 22 до 60 років.

При виборі препаратів для здійснення терапевтичного втручання ми спиралися на такі теоретичні дані.

Оскільки найбільш цінними у терапевтичному відношенні є анаболічні стероїди, які мають найбільший анаболічний індекс, що слугує показником переваги анаболічної активності над андрогенною, ми зупинили свій вибір на нандролоні, в якого анаболічний індекс є одним із найвищих серед препаратів цієї групи. Ретаболіл є синтетичним похідним тестостерону, анаболічним стероїдом пролонгованої дії для системного застосування. Дорослим особам нандролон зазвичай призначається в дозі 25-100 мг 1 раз на 3-4 тижні, загальний курс лікування переважно в середньому складає 8-10 ін'єкцій [216]. Нандролон має суттєву перевагу над іншими препаратами цієї групи, у зв'язку зі зручністю застосування, оскільки вводиться тільки 1-2 рази на місяць.

Ми застосовували нандролон за такою методикою: хворим на ТБ легень, поєднаний з ВІЛ-інфекцією, при надходженні до стаціонару на початку інтенсивної фази лікування одночасно з АМБП призначався нандролон по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижні. Курс лікування складав 2 місяці.

Протипоказаннями до призначення нандролону були прийняті вказані у інструкції до застосування препарату: рак передміхурової залози, гострий і хронічний простатит, рак молочної залози, вагітність, декомпенсований цукровий діабет, гострі захворювання печінки.

Інсулін призначався за методикою, запропонованою [175]. На відміну від відомої традиційної методики патогенетичного лікування ТБ з використанням інсуліну, яку застосовують у фтизіатрії багато десятиліть [1, 172], з традиційними дозами інсуліну 4 – 6 – 8 ОД/добу, у фазі продовження основного курсу лікування ТБ строком 1-1,5 місяця, за методикою, запропонованою [175], рекомендується застосовувати інсулінотерапію більш тривало, більшими дозами і в інтенсивній фазі лікування ТБ. Однак [175] використали таку методику лише у хворих на ТБ з доклінічними порушеннями глікемії без ВІЛ-інфекції. Взагалі ж, при різних захворюваннях, які супроводжуються виснаженням і кахексією, патогенетичне застосування інсуліну з анаболічною метою передбачає його призначення в дозі 0,2 МО/кг маси тіла на добу [174]. В середньому така рекомендована так звана анаболічна доза є приблизно вдвічі вищою, ніж та, що традиційно використовувалася у фтизіатрії.

Методика полягала в такому: хворим на ТБ легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у комплексну протитуберкульозну терапію включався інсулін короткої дії (нами використовувався людський інсулін короткої дії) щоденно строком 2 місяці. Інсулін призначався підшкірно, починаючи з добової дози 0,1 МО/кг маси тіла і протягом тижня добова доза поступово збільшувалась до 0,2 МО/кг маси тіла, залишаючись такою до закінчення лікування. Добова доза інсуліну розподілялася на три прийоми: за 20 хвилин перед сніданком, обідом і вечерею у співвідношенні 2:3:1 відповідно. Введення інсуліну короткої дії перед основними прийомами їжі є фізіологічним, його дія збігається з піками постпрандіальної

глікемії і максимального навантаження на інсулярний апарат хворого з мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемії в періодах між прийомами їжі.

Зазначена методика застосування інсуліну забезпечує, за даними [175], відсутність будь-яких проявів клінічних ознак гіпоглікемії. Клінічні симптоми гіпоглікемії виникають при зниженні глікемії нижче 3,2 ммоль/л або при швидкому зниженні глікемії, навіть і при вищих її показниках [217] і стимулюють підвищення тону САС й продукції інших контрінсулінових гормонів, нарощування ефектів яких ми вважали вкрай небажаними.

За протипоказання до інсулінотерапії нами були прийняті вказані для традиційної інсулінотерапії при ТБ [172]: супутня бронхіальна астма, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, стенокардія, гостропрогресуючий ТБ з поліорганною недостатністю, виражені стадії цирозу печінки.

Оцінка змін імунного статусу і стану гормональних систем адаптації під впливом лікування здійснювалася через 2 місяці від початку лікування за визначенням імунологічних показників – рівня CD4+ та CD8+ клітин та визначенням концентрації в крові кортизолу, глюкагону, інсуліну та екскреції адреналіну і норадреналіну у добовій сечі.

Оцінка клінічної ефективності лікування хворих проводилася за визначенням клінічного перебігу захворювання: зникнення симптомів інтоксикації, припинення бактеріовиділення, закриття порожнин розпаду та регресії вогнищевих та інфільтративних змін в легенях, за даними рентгенологічного обстеження, динамікою гемограми і біохімічного аналізу крові, тривалості лікування і його кінцевих результатів.

Визначення динаміки клінічних симптомів проводилося через кожні 2 тижні до закінчення інтенсивної фази лікування. Рентгенологічні результати, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження мокротиння на КСБ/МБТ оцінювалися через 2 місяці від початку лікування й наприкінці основного курсу лікування, коли тоді ж були оцінені суттєві результати лікування. Також оцінювалися середні строки інтенсивної фази і основного курсу лікування, строки припинення бактеріовиділення та загоснення порожнин розпаду [218].

Вираженість у хворих відповідних об'єктивних і суб'єктивних клінічних симптомів була оцінена у балах за методикою, наведеною у [219, 220]. Проаналізовано такі показники: вираженість інтоксикаційного і бронхолегеневого синдрому, поширеність і характер рентгенологічних змін в легенях, а також масивність бактеріовиділення. Інтоксикаційний синдром оцінювався на підставі двох кількісних параметрів: температури тіла (градуси за Цельсієм) і дефіциту маси тіла. Але останній показник, на відміну від [220], ми визначали не на підставі дефіциту маси тіла в кг, а на підставі розрахунку ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$).

При оцінці бронхолегеневого синдрому враховувалися вираженість кашлю, наявність виділення мокротиння, кровохаркання і задишки. Бальна оцінка рентгенологічної характеристики легеневого ураження і клінічних проявів інтоксикаційного синдрому, за якою проводився розрахунок, наведена в табл. 2.1. Бальна оцінка вираженості бронхолегеневого синдрому – в табл. 2.2.

Масивність бактеріовиділення за методом мікроскопії мазка мокротиння оцінювалась таким чином: негативний результат – 0 балів, (4 – 9 КСБ) – 1 бал, (КСБ 1+) – 2 бали, (КСБ2+) – 3 бали, (КСБ 3+) – 4 бали.

Таблиця 2.1

**Бальна оцінка поширеності легеневого ураження і вираженості
інтоксикаційного синдрому**

Бали	Рентгенологічна картина		Інтоксикаційний синдром		Загальна максимальна кількість балів
	Об'єм ураження легень	Кількість деструкцій у легенях	Температура тіла, $^{\circ}\text{C}$	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	
0	До 2 сегментів	Немає	Норма	18 - 25	0
1	1 частка	1	До 38,0	18 - 17	4
2	2 частки	2 – 3	До 39,0	16 – 15	8
3	Більше 2 часток	4 і більше	Вище 39,0	Нижче 15	12
Максимальна кількість балів	3	3	3	3	12

Таблиця 2.2

Бальна оцінка вираженості бронхолегеневого синдрому

Бали	Кашель	Мокротиння	Кровохаркання	Задишка	Загальна максимальна кількість балів
1	2	3	4	5	6
0	Немає	Немає	Немає	Тільки при значному фізичному навантаженні	0
1	Слабий (незначне покашлювання зранку)	До 10 мл/добу	До 10 мл/добу	При швидкій ході	4
2	Помірний (покашлювання зранку і протягом доби)	До 30 мл/добу	До 50 мл/добу	При ході в звичайному темпі	8
3	Сильний	Більше 30 мл/добу	Більше 50 мл/добу	В стані спокою	12
Максимальна кількість балів	3	3	3	3	12

В разі відсутності КСБ методом бактеріоскопії мазка мокротиння оцінювалися результати бактеріологічного аналізу: немає росту – 0 балів, (1+) – 1 бал, (2+) – 2 бали, (3+) – 3 бали, (4+) – 4 бали.

За сумарною оцінкою вираженості клініко-рентгенологічних і лабораторних показників максимально можлива кількість балів могла скласти 28.

2.3. Методи статистичної обробки даних

Результати досліджень реєструвалися в лабораторному журналі,

індивідуальній реєстраційній формі, яка велася для кожного хворого; зазначена інформація також зберігалася на електронних носіях. Відомості про участь кожного визначеного пацієнта в цьому науковому дослідженні були суворо конфіденційними і не підлягали розголосу.

Порівняння значень величин різних показників між групами хворих та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними і непараметричними методами варіаційної й рангової статистики з застосуванням t-критерію Ст'юдента, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні [199, 200, 221, 222].

Критичний рівень значимості (P) при оцінці статистичних гіпотез приймали такий, що дорівнює 0,05. Дані результатів обстеження та лікування документувалися в індивідуальних картах і оброблялися за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel), ліцензія № MB1769769.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Всього було обстежено 111 дорослих хворих на різні клінічні форми ВДТБ легень I категорії та ВДТБ легень I категорії в поєднанні з ВІЛ-інфекцією різної статі, віком від 18 до 60 років. До 1-ої групи увійшли 30 хворих на ВДТБ без супутньої патології ВІЛ-інфекції. 81 хворий на ВДТБ I категорії з наявністю ВІЛ-інфекції склав 2-гу групу.

Вік хворих знаходився у межах від 19 до 60 років. Середній вік хворих 1-ої групи становив $(35,7 \pm 3,4)$ років, середній вік хворих 2-ої групи – $(32,3 \pm 2,8)$ років, достовірність різниці у віці між групами ($p > 0,05$). За статтю хворі в групах розподілилися таким чином: в 1 групі було 25 (83,33 %) чоловіків і 5 (16,67 %) жінок, в 2-ій групі чоловіків було 67 (82,71 %), жінок 14 (17,29 %), вірогідної різниці за статтю між групами теж не спостерігалось.

Характеристика обстежених хворих з урахуванням характеру туберкульозного процесу згідно з чинною клінічною класифікацією ТБ наведена у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика туберкульозного процесу у хворих 1-ої і 2-ої груп

Характеристика туберкульозного процесу	Кількість хворих, (%)	
	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n =81)
Клінічна форма:		
- інфільтративний	14 (46,7 %)	37 (45,7 %)
- дисемінований	16 (53,3 %)	44 (54,3 %)
Деструкція:		
- є	18 (60,0 %)	45 (55,5 %)
- немає	12 (40,0 %)	36 (44,5 %)
Бактеріовиділення:		
- МБТ+	21 (70,0 %)	51 (62,9 %)
- МБТ-	9 (30,0 %)	30 (37,1 %)

Серед хворих 1-ої групи з інфільтративним процесом деструктивні зміни у легенях мали 10 (71,5 %), у хворих з дисемінованим ТБ – 8 (60,0 %). У хворих на інфільтративний ТБ 2 групи деструкція у легеневій тканині спостерігалася у 28 (75,6 %) осіб, серед хворих на дисемінований – у 17 чоловік (38,6 %). Достовірної різниці між групами по суттєвих характеристиках туберкульозного процесу не спостерігалось. Таким чином, за основними ознаками (стать, вік, основні характеристики туберкульозного процесу) склад 1-ої і 2-ої груп був однаковим. Переважну більшість хворих становили чоловіки працездатного віку.

При аналізі даних анамнезу історії хвороби ми з'ясували шляхи виявлення ТБ у хворих обох груп, їх узагальнення наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Шляхи виявлення ТБ у хворих 1-ої і 2-ої груп

Шляхи виявлення ТБ	Кількість хворих, (%)	
	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n =81)
При профогляді в загальній лікувальній мережі	10 (33,3 %)	8 (9,9%)
При профогляді в центрі СНІДу		5 (6,2 %)
Всього	10 (33,3 %)	13 (16,1 %)
При зверненні:		
– до терапевта	14 (46,7 %)	33 (40,7 %)
– до лікарів інших спеціальностей	6 (20,00 %)	35 (43,2 %)
Всього	20 (66,7 %)	68 (83,9 %)

В цілому, активним шляхом (профогляди) майже вдвічі частіше, ніж у ВІЛ-позитивних, ТБ виявляли у ВІЛ-негативних осіб. Такий стан можна пояснити недостатнім охопленням цього контингенту населення профілактичною

флюорографією органів грудної клітки. Це, в свою чергу, може бути пов'язане із соціальними особливостями цього контингенту, які ускладнюють його залучення до профілактичних обстежень.

Ми окремо проаналізували шляхи виявлення ТБ у тих хворих, які вже перебували на обліку в центрі СНІДу. Таких осіб з 81 хворих 2 групи було 62 (76,5 %). У решти хворих ВІЛ-інфекція була діагностована одночасно з ТБ. Навіть при перерахуванні показника виявлення ТБ при профогляді тільки відносно осіб, що вже перебували на обліку в центрі СНІДу їх частка становить 8,0 % (5 осіб), що є дуже низьким показником. Із анамнезу було також з'ясовано, що ВІЛ-позитивним особам, які перебували на обліку, в жодному випадку не виконувалася туберкулінодіagnostика і не призначалася хіміопрофілактика ТБ, що передбачено Наказом МОЗ України № 276 від 28.05.2008 р. [203]. Таким чином, недовиявлення ТБ серед контингенту ВІЛ-позитивних осіб зумовлено недостатньою профілактичною роботою центру СНІДу. Методом мікроскопії мазка мокротиння у загальній мережі лікарень серед хворих, які звернулися по медичну допомогу, ТБ було виявлено лише у 1 (1,4 %) ВІЛ-інфікованого і у 2 (10,0 %) – ВІЛ-негативних хворих.

Розподіл обстежених хворих з урахуванням характеристик соціального статусу представлено у табл. 3.3. Особливості розподілу хворих за соціальним статусом дають відповідь на питання відносно нижчого відсотка виявлення ВІЛ-інфікованих хворих при профілактичних оглядах в порівнянні з ВІЛ-негативними хворими. Серед ВІЛ-інфікованих було майже вдвічі (в 1,9 рази) менше працюючих осіб, і втричі більше споживачів ін'єкційних наркотиків.

Із анамнезу хвороби пацієнтів, в яких ТБ був виявлений за зверненням, встановлено, що майже у половини ВІЛ-інфікованих хворих симптоми інтоксикації відмічалися до 3 місяців і більше до моменту звернення їх по медичну допомогу. У 25 осіб (30,9 %) симптоми інтоксикації спостерігалися протягом періоду, тривалішого, ніж 6 місяців. Це свідчить про недбале ставлення цього контингенту хворих до свого здоров'я.

Таблиця 3.3

Соціальна характеристика хворих 1-ої і 2-ої груп

Соціальний статус хворих	Кількість хворих, (%)	
	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n =81)
Непрацюючі особи працездатного віку	11 (36,7 %)	56 (69,1 %)
Пенсіонери	2 (6,6 %)	
Робітники і службовці	16 (53,4 %)	25 (30,9 %)
Студенти	1 (3,3 %)	
Споживачі ін'єкційних наркотиків	2 (6,6 %)	16 (19,7 %)
Хворі, які зловживали алкоголем	4 (13,3 %)	5 (6,2 %)
Всього	30 (100 %)	81 (100 %)

У ВІЛ-негативних осіб, ТБ в яких був виявлений за зверненням, тривалість інтоксикаційного синдрому до моменту звернення у лікарняні заклади тривала втричі коротший час, в середньому менше 1 місяця. Переважна більшість хворих у обох групах щодо динаміки розвитку клінічних симптомів відмічала більш пізнє приєднання до симптомів інтоксикації бронхолегеневих симптомів; у більшості випадків це був кашель з мокротинням або сухий кашень. І саме поява бронхолегеневих скарг спонукала хворих звернутися по медичну допомогу. За бальною оцінкою ступеня тяжкості клінічного перебігу ТБ обстежені хворі розподілилися в групах таким чином (табл. 3.4). При проведенні порівняльної оцінки вираженості клінічних проявів виявилось, що у хворих на ВДТБ в поєднанні з ВІЛ спостерігався більш тяжкий перебіг ТБ, за сумарною оцінкою в балах достовірно відрізняючись ($p < 0,05$) від такого у хворих на ТБ без супутньої інфекції.

Таблиця 3.4

**Оцінка ступеня тяжкості клінічного перебігу ТБ у хворих 1-ої і 2-ої груп
($M \pm m$)**

Показник	Група 1(n=30)	Група 2 (n=81)	p
Рентгенологічна характеристика, бали	$2,0 \pm 0,64$	$5,4 \pm 0,65$	$< 0,05$
Бронхолегеневий синдром, бали	$6,6 \pm 0,43$	$6,3 \pm 0,1$	$> 0,05$
Вираженість інтоксикації, бали	$2,1 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,4$	$< 0,05$
Масивність бактеріовиділення, бали	$2,7 \pm 0,31$	$3,0 \pm 0,5$	$> 0,05$
Всього, бали	$13,3 \pm 3,1$	$20,2 \pm 1,8$	$< 0,05$

Примітка. p – вірогідність різниці значень показників між хворими 1-ої і 2-ої груп.

Це відбувалось переважно за рахунок достовірно більш вираженої інтенсивності проявів інтоксикаційного синдрому (температурної реакції, схуднення, виснаження) і більшої поширеності легеневого процесу. Прояви інтоксикаційного синдрому у хворих 2 групи за сумою балів були виражені у 2,6 рази більше, ніж у хворих 1 групи ($p < 0,05$). Збільшення останнього показника у хворих 2 групи відбулося рівномірно як за рахунок зменшення маси тіла, так і вищих значень температури тіла.

Аналіз проявів бронхолегеневого синдрому засвідчив, що кровохаркання спостерігалось лише у 1 хворого 2-ої групи (1,2 %). Найбільшу кількість балів при визначенні вираженості бронхолегеневого синдрому привнесли такі його прояви, як кашель і задишка, причому, спостерігався здебільшого малопродуктивний кашель: кількість мокротиння у більшості хворих не була дуже значною і у переважної більшості хворих обох груп знаходилася в межах до 10 мл/добу. На біль у грудній клітці не скаржився жоден з хворих обох груп.

При наявності більшої поширеності легеневого процесу, яка була встановлена за рентгенологічними ознаками у хворих 2-ої групи, масивність бактеріовиділення у хворих обох груп була практично на однаковому рівні ($p > 0,05$), що відповідає повідомленням про дещо більшу кількість випадків з

негативними результатами бактеріоскопії мазка мокротиння і посіву у хворих на ВІЛ-асоційований ТБ, ніж серед хворих тільки на ТБ [50, 52].

При проведенні аналізу рентгенологічних особливостей інфільтративного туберкульозного процесу було визначено, що у 78,5 % (11 осіб) хворих 1-ої групи спостерігалось переважно верхньочасткове розташування інфільтратів, проти 37,8 % (14 осіб) у хворих 2 групи ($p < 0,05$), в яких переважала середньо- та нижньочасткова локалізація ураження з переважанням округлих і хмароподібних інфільтратів, частка яких становила 67,6 % (25 хворих). У 5 хворих (13,5 %) на інфільтративний ТБ 2 групи було виявлено залучення до туберкульозного процесу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, а в 3 випадках (8,1 %) ТБ легень був ускладнений ексудативним плевритом. Різних розмірів порожнини розпаду спостерігалися у хворих на інфільтративний ТБ 1-ої групи однаково часто ($p > 0,05$) у порівнянні з хворими на інфільтративний ТБ 2-ої групи, відповідно у 71,7 % та у 75,6 % (28 хворих) випадків.

При дисемінованому ТБ у хворих обох груп спостерігалися переважно середньої величини вогнища, однобічний процес у хворих 1 групи був у 3 (18,7 %) пацієнтів, в 2-ій групі – у 5 (11,4 %). На відміну від інфільтративних форм, де порожнини розпаду ми спостерігали у хворих 1-ої і 2-ої груп майже з однаковою частотою, порожнини розпаду у хворих на дисемінований ТБ 1-ої групи спостерігалися у 50,0 % випадків, що було частіше, ніж у хворих на аналогічну форму ТБ 2-ої групи (38,6 % – 17 хворих). Проте у хворих на дисемінований туберкульоз 2 групи ймовірно частіше, ніж в 1 групі, спостерігалось задіяння у патологічному процесі внутрішньогрудних лімфовузлів: 40,9 % (18 хворих) проти 6,2 % (1 хворий) 1 групи. Частота ураження лімфовузлів у хворих на дисеміновану форму ТБ 2-ої групи була також достовірно вищою, ніж у хворих на інфільтративний ТБ 2-ої групи (13,5 %), що свідчило про більш виражену схильність до генералізації туберкульозної інфекції при розвитку дисемінованих форм захворювання. Також, на відміну від інфільтративних форм, у хворих на дисемінований ТБ 2-ої групи частіше спостерігався ексудативний плеврит 15,9 % (7 хворих).

Щодо хворих обох груп, а також здорових осіб, був також кількісно оцінений показник ІМТ (табл. 3.5), який, за даними [154, 157, 158, 159], досить точно корелює зі ступенем ендогенної інтоксикації.

ІМТ як хворих на ТБ, так і хворих на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, достовірно відрізнявся від показника здорових осіб в бік зниження, між групами хворих також спостерігалася вірогідна різниця. Найнижчий ІМТ спостерігався у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Таблиця 3.5

ІМТ у хворих 1-ої і 2-ої груп ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n=24)	Група 1(n=30)	Група 2 (n=81)
ІМТ, кг/м ²	24,9 ± 0,9	20,1 ± 1,1	16,2 ± 0,8
p		p ₁ < 0,05	p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p₁ – хворих 1 групи і здорових осіб; p₂ – хворих 2 групи і здорових осіб; p₃ – хворих 1 і 2 групи.

Слід зазначити, що у більше ніж половини хворих на ВІЛ-інфекцію ІМТ був нижче нормальних показників, переважна більшість саме цих хворих скаржилася на поганий апетит, виражену загальну слабкість, погіршення сну, підвищену до фебрильних цифр температуру тіла. З анамнезу хвороби з'ясовано, що 37,0 % хворих 2 групи відмічали зниження маси тіла більше, ніж на 10 % за період, який становив близько 3 місяців до моменту звернення по медичну допомогу.

Дані результатів загальноклінічного аналізу периферичної крові наведені у табл. 3.6. Середні величини більшості показників загальноклінічного аналізу периферичної крові мали відхилення від норми у хворих обох груп і свідчили про наявність активного запального процесу. Але у хворих на ко-інфекцію спостерігалася суттєва різниця щодо таких показників, як ШОЕ (більш високе), а також зміни лейкоцитарної формули крові, які полягали у зниженні кількості лімфоцитів і моноцитів у порівнянні з хворими 1 групи, а також більш виражений паличкоядерний зсув формули вліво. Також у хворих 2 групи спостерігалися

прояви гіпохромної анемії, у хворих же 1 групи кількість еритроцитів і гемоглобіну знаходилась в межах норми. Кількість лейкоцитів і еозинофілів практично не відрізнялась у хворих обох груп.

Таблиця 3.6

Показники загальноклінічного аналізу крові у хворих 1-ої і 2-ої груп ($M \pm m$)

Показник	Група 1(n=30)	Група 2 (n=81)	p
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$4,8 \pm 0,08$	$3,5 \pm 0,2$	$< 0,05$
Гемоглобін, г/л	$127,7 \pm 0,9$	$94,9 \pm 0,6$	$< 0,05$
Кольоровий показник	$0,96 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,07$	$> 0,05$
ШОЕ, мм/год	$24,3 \pm 1,3$	$46,8 \pm 2,1$	$< 0,05$
Лейкоцити, $\times 10^9 /л$	$11,3 \pm 0,2$	$9,7 \pm 0,3$	$> 0,05$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$5,4 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,1$	$< 0,05$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$46,8 \pm 2,7$	$48,3 \pm 2,9$	$> 0,05$
Лімфоцити, %	$32,9 \pm 0,9$	$24,2 \pm 0,8$	$< 0,05$
Моноцити, %	$9,6 \pm 0,4$	$13,9 \pm 0,5$	$< 0,05$
Еозинофіли, %	$5,3 \pm 0,09$	$5,5 \pm 0,2$	$> 0,05$

Примітка. p – вірогідність різниці значень показників у хворих 1 і 2 груп.

Оскільки зміни біохімічних показників крові, які віддзеркалюють стан внутрішніх органів, зокрема, гепатобіліарної системи, потрібно враховувати при тривалій антимікобактеріальній терапії, у хворих обох груп були вивчені біохімічні показники крові, їхні результати наведені у табл. 3.7.

Як видно з таблиці 3.7, у хворих 2-ої групи в порівнянні з хворими 1-ої групи спостерігалось достовірне зниження рівня загального білка, що свідчило про втрати білка організмом через різні механізми, що підтверджувалося і значним зниженням ІМТ хворих 2-ої групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.7

Показники біохімічного аналізу крові у хворих 1 і 2 груп (M±m)

Показник	Група 1(n=30)	Група 2 (n=81)	p
Загальний білок, г/л	76,2 ± 0,2	73,2 ± 0,4	< 0,05
Білірубін, мкмоль/л	14,8 ± 0,5	14,5 ± 0,6	> 0,05
АсАТ, ммоль/год×л	0,4 ± 0,01	0,5 ± 0,02	< 0,05
АлАТ, ммоль/год×л	0,46 ± 0,01	0,54 ± 0,01	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,1 ± 0,12	4,9 ± 0,15	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,3 ± 0,1	7,8 ± 0,1	< 0,05
Креатинін, ммоль/л	88,3 ± 0,9	94,8 ± 1,22	< 0,05
Тимолова проба, Од	3,9 ± 0,3	6,2 ± 0,1	> 0,05

Примітка. p – вірогідність різниці між значеннями показників у хворих 1-ої і 2-ої групи.

Гіпопротеїнемія у хворих на поєднану патологію ТБ/ВІЛ може розвиватися внаслідок різних причин: за рахунок порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, при пошкодженні гепатоцитів (наприклад, при гепатитах), пригнічення процесів біосинтезу і активації протеолізу, до яких безпосередньо призводить запальний процес.

Підвищений рівень АсАТ і АлАТ, а також тимолової проби у хворих 2-ої групи свідчив про більш незадовільний функціональний стан печінки в порівнянні з хворими 1-ої групи. Зростання показників тимолової проби, притаманне ВІЛ-інфікованим хворим на туберкульоз навіть без симптомів ураження печінки відмічено також у повідомленні [60].

Достовірно вищий вміст сечовини і креатиніну в крові хворих 2-ої групи може свідчити про посилення розпаду білків в організмі, в тому числі й за рахунок руйнування легеневої паренхіми при наявності більшої поширеності легеневого процесу у хворих цієї групи, що супроводжується втратою азоту з сечею. Подібні дані щодо вмісту сечовини у крові хворих на деструктивні форми ТБ отримали [223].

Різниці значень глікемії і концентрації білірубіну між групами хворих не спостерігалось.

На другому етапі дослідження хворі 2-ої групи були розподілені на підгрупу 2-а (підгрупа порівняння) кількістю 20 осіб, і дві основні підгрупи, з яких підгрупу 2-в склали 30 хворих і підгрупу 2-с склав 31 хворий.

У таблиці 3.8 представлено розподіл хворих у підгрупах 2 групи за характеристиками туберкульозного процесу. Внаслідок проведеної рандомізації за основними характеристиками туберкульозного процесу різниці між 2-а, 2-в, 2-с підгрупами, не було ($p > 0,05$), їх склад мав максимально зіставним за статтю, віком і характером туберкульозного процесу.

Таблиця 3.8

Характеристика туберкульозного процесу у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп

Характеристика туберкульозного процесу	Кількість хворих, (%)		
	Підгрупа 2-а (n = 20)	Підгрупа 2-в (n = 30)	Підгрупа 2-с (n = 31)
Клінічна форма:			
- інфільтративний	8 (40,0 %)	13 (43,3 %)	16 (51,6 %)
- дисемінований	12 (60,0 %)	17 (56,7 %)	15 (48,4 %)
Деструкція:			
- є	10 (50,0 %)	17 (56,6 %)	18 (68,1 %)
- немає	10 (50,0 %)	13 (43,4 %)	13 (41,9 %)
Бактеріовиділення:			
- МБТ+	12 (60,0 %)	18 (60,0 %)	21 (67,7 %)
- МБТ-	8 (40,0 %)	12 (40,0 %)	10 (32,3 %)

Після розподілення хворих 2-ої групи на підгрупи до проведення терапевтичного втручання також були розраховані величини показників, за якими ми планували оцінювати клінічну ефективність лікування в динаміці, зокрема, оцінка ступеня тяжкості клінічного перебігу в балах (табл. 3.9), визначення ІМТ (табл. 3.10), показники загальноклінічного аналізу крові (табл. 3.11), показники біохімічного аналізу крові (табл. 3.12).

При розрахунку середніх величин, які віддзеркалюють особливості клінічного перебігу захворювання (клініко-рентгенологічні і лабораторні показники) у хворих на ВДТБ всіх трьох підгруп 2-ої групи достовірної різниці

між показниками знайдено не було ($p > 0,05$), що додатково засвідчило однорідність складу підгруп 2-а, 2-в, 2-с, що відповідає вимогам і принципам доказової медицини.

Виходячи з цього, можна стверджувати, що за умов проведення однотипного лікування хворі 2-а, 2-в, 2-с підгруп мали би однакові можливості щодо виліковування.

Таблиця 3.9

Оцінка ступеня тяжкості клінічного перебігу ТБ у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 2-а (n = 20)	Підгрупа 2-в (n = 30)	Підгрупа 2-с (n = 31)
Рентгенологічна характеристика, бали	$5,2 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,7$
Брохолегеневий синдром, бали	$6,5 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,2$
Вираженість інтоксикації, бали	$5,5 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,6$	$5,4 \pm 0,5$
Масивність бактеріовиділення, бали	$2,9 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$
Всього, бали	$20,3 \pm 1,7$	$20,3 \pm 1,8$	$20,2 \pm 1,8$

Примітка. Достовірних відмінностей між показниками підгруп не виявлено.

Таблиця 3.10

ІМТ у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 2-а (n = 20)	Підгрупа 2-в (n = 30)	Підгрупа 2-с (n = 31)
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$15,7 \pm 0,8$	$16,3 \pm 0,7$	$16,7 \pm 0,9$

Примітка. Достовірних відмінностей між показниками підгруп не виявлено.

Таблиця 3.11

**Показники загальноклінічного аналізу крові у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп
($M \pm m$)**

Показник	Підгрупа 2-а (n = 20)	Підгрупа 2-в (n = 30)	Підгрупа 2-с (n = 31)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$3,7 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	$3,47 \pm 0,3$
Гемоглобін, г/л	$95,2 \pm 0,5$	$94,8 \pm 0,5$	$94,7 \pm 0,7$
Кольоровий показник	$0,76 \pm 0,09$	$0,78 \pm 0,08$	$0,79 \pm 0,07$
ШОЄ, мм/год	$45,5 \pm 1,8$	$47,1 \pm 2,2$	$47,6 \pm 2,3$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$10,3 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,3$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$8,1 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,2$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$48,5 \pm 2,6$	$48,8 \pm 2,8$	$47,7 \pm 3,2$
Лімфоцити, $\times 10^9/л$	$23,4 \pm 0,8$	$24,4 \pm 0,9$	$24,7 \pm 0,7$
Моноцити, %	$14,1 \pm 0,6$	$13,2 \pm 0,5$	$14,5 \pm 0,5$
Еозинофіли, %	$5,9 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,2$

Примітка. Достовірних відмінностей між показниками підгруп не виявлено.

Таблиця 3.12

Показники біохімічного аналізу крові у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 2-а (n = 20)	Підгрупа 2-в (n = 30)	Підгрупа 2-с (n = 31)
Загальний білок, г/л	$73,1 \pm 0,4$	$72,9 \pm 0,4$	$73,4 \pm 0,4$
Білірубін, мкмоль/л	$13,9 \pm 0,9$	$14,8 \pm 0,8$	$15,1 \pm 0,5$
АсАТ, ммоль/год $\times$ л	$0,58 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,02$
АлАТ, ммоль/год $\times$ л	$0,59 \pm 0,02$	$0,55 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,02$
Глюкоза, ммоль/л	$4,6 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,2$
Сечовина, ммоль/л	$7,4 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$
Креатинін, ммоль/л	$92,9 \pm 1,3$	$95,6 \pm 1,1$	$96,1 \pm 1,3$
Тимолова проба, Од	$5,8 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,2$

Примітка. Достовірних відмінностей між показниками підгруп не виявлено.

Таким чином, проведений в розділі 3 аналіз анамнезу і клінічних проявів захворювання у хворих на ТБ 1 категорії в поєднанні з ВІЛ-інфекцією свідчить про негативний вплив супутньої інфекції на тяжкість перебігу ТБ в порівнянні з ВІЛ-негативними хворими на ТБ аналогічної категорії. Це проявляється у більшій поширеності специфічного процесу в легенях і більш вираженому у всіх своїх проявах інтоксикаційному синдромі, наявності значних гематологічних і біохімічних розладів. При цьому у більшості хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ спостерігається різною мірою виражена кахексія, що диктує необхідність застосування у таких хворих патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію гормонально-метаболічних механізмів зазначеного ускладнення з метою підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ АДАПТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ У ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

З метою з'ясування особливостей функціонального стану симпатико-адреналової, гіпофізарно-наднирникової систем та α -клітинного апарату підшлункової залози у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ було проведено порівняння гормональних показників, які характеризують їх активність у хворих 2-ої групи (81 хворий на ВІЛ-асоційований ВДТБ) до початку лікування з аналогічними показниками хворих 1 групи (30 хворих на ВДТБ, не асоційований з ВІЛ-інфекцією).

4.1. Гормональні функції гіпофізарно-наднирникової, симпатико-адреналової систем та концентрація глюкагону у хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією

Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи оцінений за визначенням концентрації в плазмі крові кортизолу та регулюючого його секрецію АКТГ гіпофіза. Із результатів, наведених в табл. 4.1, видно, що глюкокортикоїдна функція до початку лікування була достовірно напруженою у хворих обох груп спостереження, віддзеркаленням чого був підвищений рівень як кортизолу, так і АКТГ в порівнянні зі здоровими особами. Але при цьому між показниками хворих 1-ої і 2-ої груп теж спостерігалася достовірна відмінність. Концентрація кортизолу у хворих 1-ої групи була в середньому у 2,4 рази вищою, ніж у здорових осіб, а у хворих 2-ої групи вищою лише у 1,7 рази. Аналогічна закономірність спостерігалася і щодо концентрації АКТГ: концентрація цього гормону у хворих 1 групи була вищою, ніж у здорових у 4,2 рази, а у хворих 2-ої групи – у 2,5 рази.

Звертає на себе увагу також проявлена дисоціація між показниками АКТГ і

кортизолу між групами хворих: у хворих 2 групи відношення кортизолу до АКТГ становило 5,7, у хворих 1 групи – 4,7. Такий дисбаланс АКТГ і ГК можна пояснити здебільшого проявленим пригніченням саме функції кори наднирників, а також, можливо, прискореним метаболізмом цього гормону у хворих як на ТБ, так і у хворих на поєднану патологію.

Таблиця 4.1

Концентрація кортизолу і АКТГ в крові у хворих 1 і 2 груп (М±m)

Показник	Здорові особи (n=24)	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=81)	p
Кортизол, нмоль/л	245,2 ± 11,6	586,5 ± 19,3	423,9 ± 17,7	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
АКТГ, пг/мл	29,9 ± 2,4	123,5 ± 9,3	74,2 ± 5,4	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
Кортизол/АКТГ	8,2 ± 0,3	4,7 ± 0,3	5,7 ± 0,3	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p₁ – здорових та хворих 1-ої групи, p₂ – здорових та хворих 2-ої групи; p₃ – хворих 1-ої і 2-ої груп.

Враховуючи те, що у хворих 2-ої групи спостерігалися більш поширені легеневі процеси, а також більша тривалість інтоксикаційного синдрому за період часу, який передував зверненню по медичну допомогу, отримані дані можна пояснити пригніченням функціональних резервних можливостей цієї важливої системи стресової адаптації у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, яке відбувалося ще за період, який передував розвитку ТБ.

Показники, які віддзеркалюють активність САС (екскреція адреналіну і норадреналіну в добовій сечі обстежених хворих) представлені в табл. 4.2. У хворих 1-ої і 2-ої груп спостерігалася висока загальна секреторна активність САС, що проявилася майже у 3–4 рази підвищеними рівнями екскреції біологічно активної фракції КА (адреналіну) в порівнянні зі здоровими особами. Найбільш

значне підвищення вмісту адреналіну відбулося у хворих на поєднану патологію, при цьому у величинах концентрації адреналіну між 1-ою і 2-ою групами відмічалася достовірна різниця: у 2-ій групі його вміст був у 1,4 рази вищий, ніж у 1 групі ($p_3 < 0,05$).

Таблиця 4.2

**Концентрація адреналіну і норадреналіну в сечі у хворих 1-ої і 2-ої груп
($M \pm m$)**

Показник	Здорові особи (n=24)	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=81)	p
Адреналін, нмоль/добу	$24,6 \pm 1,8$	$75,7 \pm 3,2$	$105,8 \pm 5,1$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Норадреналін, нмоль/добу	$120,5 \pm 6,3$	$137,9 \pm 6,7$	$144,5 \pm 5,4$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Коефіцієнт адреналін/норадреналін	$0,2 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,03$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – здорових та хворих 1-ої групи, p_2 – здорових та хворих 2-ої групи; p_3 – хворих 1-ої і 2-ої груп.

Щодо вмісту норадреналіну, то його кількість достовірно відрізнялася від такої у здорових осіб у бік збільшення екскреції тільки у хворих 2-ої групи ($p_2 < 0,05$). Суттєвої різниці вмісту норадреналіну між групами хворих не було ($p_3 > 0,05$).

Зазначені зміни обумовили також наявність достовірної різниці щодо величини розрахованого нами коефіцієнту симпатико-адреналової дисоціації (адреналін/норадреналін) як між групами хворих, так і в порівнянні його величин зі здоровими особами. Найбільше його значення спостерігалось у хворих 2-ої групи. За повідомленням [206], подібні зміни цього співвідношення свідчать про

домінування гормональної адреналової ланки реагування на стресорні чинники, такий тип реагування вважається менш економним і проявляється неадекватними змінами в САС.

Можна припустити, що висока активність САС у хворих на ТБ досягається не тільки збільшенням синтезу КА, а й мобілізацією резервів – перетворенню зв'язаних форм КА на вільні. На додачу до цього процесу надлишок КА зазвичай призводить до насичення основного метаболічного шляху їх інактивації і активації хінонового шляху окислення КА [224]. Внаслідок цього утворюються проміжні і кінцеві продукти хінонового шляху окислення КА, які мають цитотоксичні властивості [225] і можуть суттєво погіршувати перебіг будь-якого патологічного процесу, в тому числі й туберкульозного.

Таким чином, виявлені зміни функціонального стану САС у хворих на поєднану патологію можуть виступати чинниками негативного впливу на патогенез туберкульозного процесу і свідчать про необхідність корекції функціонального стану цієї стрес-адаптивної системи.

Глюкагон у взаємодії з активацією САС (секреція глюкагону посилюється під впливом активації САС) має велике значення у реалізації реакцій стресової адаптації, насамперед, через негайні потужні гіперглікемічні ефекти – мобілізацію енергетичних субстратів за рахунок активації реакцій глюконеогенезу і глікогенолізу у печінці, а також процесів ліполізу в жировій тканині. При тривалій активації цієї гормональної системи проявляється її інтегральний катаболічний ефект на рівні організму.

Оскільки серед джерел літератури ми знайшли цікаве повідомлення про показник, який характеризує співвідношення інтенсивності і спрямованості катаболічних і анаболічних процесів на рівні організму у хворих на туберкульоз [14], одночасно з характеристикою функціонального стану системи глюкагону за визначенням концентрації цього гормону в крові, розрахували також співвідношення інсулін/глюкагон (табл. 4.3).

Звертає на себе увагу достовірно підвищений у хворих як 1-ої, так і 2-ої груп у порівнянні зі здоровими особами рівень глюкагону ($p < 0,05$). У хворих 1-ої

групи концентрація глюкагону перевищує таку у здорових осіб більше, ніж у 3,6 рази, а у хворих на ТБ/ВІЛ більш ніж у 5,1 разів, достовірна різниця між групами хворих теж була наявна. Такий високий рівень глюкагону при наявності у всіх обстежених хворих нормоглікемії натще, яка фіксувалася при проведенні біохімічного дослідження крові, свідчив про задіяння цієї гормональної системи, одночасно з адренкортикальною системою і САС, у реагуванні на такий стресорний чинник, яким був туберкульозний процес і туберкульозний процес у поєднанні з ВІЛ. При цьому більш значна функціональна активність глюкагону спостерігалася у хворих на ко-інфекцію.

Таблиця 4.3

**Концентрація глюкагону та інсуліну в крові та співвідношення
інсулін/глюкагон у хворих 1-ої і 2-ої груп ($M \pm m$)**

Показник	Здорові особи (n=24)	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=81)	p
Глюкагон, нг/л	41,9 ± 5,5	154,6 ± 11,8	216,3 ± 14,8	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Інсулін, пмоль/л	87,5 ± 4,3	48,3 ± 4,4	52,8 ± 3,4	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Коефіцієнт інсулін/глюкагон	2,1 ± 0,2	0,3 ± 0,04	0,2 ± 0,03	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – здорових та хворих 1 групи, p_2 – здорових та хворих 2 групи, p_3 – хворих 1 і 2 груп.

За таких умов (значної активації контрінсулінових гормональних систем у хворих обох груп) логічно було б очікувати виявлення у хворих гіперінсулінемії, однак цього не спостерігалось, рівень інсуліну у хворих обох груп був навіть нижчий, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$). Цей факт можна пояснити вичерпанням

функціональних резервних можливостей інсулярного апарату під впливом довготривалого інтоксикаційного і гіпоксичного синдрому, які супроводжували туберкульозний процес та перебіг ВІЛ-інфекції, і однозначно свідчив про відносну недостатність інсулярного апарату та підтверджував патогенетичну доцільність призначення з метою компенсації зазначених порушень екзогенного інсуліну. Щодо величини інсулінемії, то достовірної різниці між 1-ої і 2-ої групами ми не спостерігали.

Внаслідок зазначеного вище стану анаболічної і катаболічної гормональних ланок коефіцієнт співвідношення інсулін/глюкагон виявився у хворих на ТБ обох груп значно нижчим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), а найбільш низьким він був у хворих 2-ої групи. Щоб оцінити фізіологічну роль величини співвідношення інсулін/глюкагон у обстежених хворих, доцільно послатися на значення цього показника при різних фізіологічних станах, які наведені у джерелах літератури. Так, [94] вказує, що у здорової людини при різних станах, в тому числі в залежності від типу харчування, коефіцієнт співвідношення інсулін/глюкагон становить близько 3,0 при збалансованому харчуванні, 1,8 – при низьковуглеводному харчуванні, підвищується до 16,0 при інфузії глюкози і знижується нижче 0,5 при голодуванні.

Отримані нами результати розрахунку коефіцієнта співвідношення інсулін/глюкагон свідчать, що стан метаболічних реакцій у хворих на ТБ, а особливо у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, багато в чому є схожими на стан метаболізму людини, яка голодує, тобто, загальна направленість метаболізму зміщена у бік домінування катаболічних реакцій, а враховуючи те, що у обстежених хворих виявлено підвищений вміст всіх досліджених нами гормонів стресадаптивної ланки, можна обґрунтовано припустити, що у хворих на ТБ відбувається системне посилення реакцій катаболізму (глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз, білковий катаболізм). При цьому найбільш значний зсув у бік катаболічних процесів спостерігався у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Зазначену вище тезу щодо існування конкретних метаболічних наслідків тривалої підвищеної активності гормональних систем стресової адаптації

підтверджує наявність позитивного кореляційного зв'язку величини співвідношення інсулін/глюкагон з таким показником, як ІМТ хворих. В 1 групі хворих коефіцієнт кореляції між індексом співвідношення інсулін/глюкагон та величиною ІМТ дорівнювався ($r = + 0,25$; $p < 0,05$), у хворих 2 групи зв'язок між цими показниками був ще більш виражений ($r = + 0,65$; $p < 0,05$). Отже, на підставі одержаних результатів можна говорити про активне задіяння гормональної складової у патогенезі такого ускладнення ТБ/ВІЛ, як кахексія.

4.2. Особливості ендокринних функцій залежно від клінічної форми і перебігу туберкульозного процесу

У літературних джерелах немає єдиної точки зору щодо направленості змін функцій ендокринних систем при ТБ [10, 12, 139, 140], повідомлення про вплив цих змін на перебіг і наслідки ТБ теж є досить протирічиві [104, 141, 144]. Для з'ясування особливостей стану вивчених нами гормональних функцій в залежності від клінічної форми ТБ, були співставлені і проаналізовані показники концентрації гормонів в обох групах в залежності від клінічної форми захворювання.

Показники, які характеризують стан гіпофізарно-наднирникової системи в залежності від клінічної форми ТБ наведені у табл. 4.4 і їх аналіз свідчить, що міжгрупові достовірні відмінності при порівнянні показників по клінічних формах збереглися як стосовно концентрації кортизолу, так і щодо концентрації АКТГ. Вміст цих гормонів у хворих на ТБ/ВІЛ і при інфільтративному, і при дисемінованому туберкульозі виявився нижчим, ніж у хворих на аналогічні форми ТБ 1 групи. Цей факт засвідчує, що при розвитку всіх клінічних форм ТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію спостерігається більш виражене пригнічення і вичерпання функціональних резервних можливостей гіпофізарно-наднирникової системи, зокрема, пригнічення функції кори наднирників, ніж у випадку розвитку аналогічних клінічних форм у ВІЛ-негативних хворих.

Таблиця 4.4

**Концентрація кортизолу і АКТГ в крові в залежності
від клінічної форми ТБ ($M \pm m$)**

Показник	1 група (n=30)		2 група (n=81)		P
	Інфільтративний ТБ (n=14)	Дисемінований ТБ (n=16)	Інфільтративний ТБ (n=37)	Дисемінований ТБ (n=44)	
Кортизол, нмоль/л	574,5 ± 17,5	598,6 ± 25,7	458,6 ± 15,6	399,6 ± 21,6	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
АКТГ, пг/мл	118,6 ± 8,7	129,8 ± 10,3	79,7 ± 10,5	63,6 ± 9,8	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – хворих на інфільтративний ТБ 1 і 2 групи, p_2 – хворих на дисемінований ТБ 1 і 2 групи, p_3 – хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 1 групи, p_4 – хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 2 групи.

Між концентрацією обох гормонів у хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 1-ої групи достовірної різниці знайдено не було, але у хворих 2-ої групи вона спостерігалась і полягала у достовірно нижчому вмісті і кортизолу, і АКТГ у хворих на дисемінований ТБ в порівнянні з хворими на інфільтративний ТБ. Можна припустити, що у хворих на ВІЛ-інфекцію розвиток саме дисемінованого туберкульозу віддзеркалює більш виражену тенденцію до генералізації туберкульозного процесу і супроводжується більш вираженими порушеннями функціонального стану аденокортикальної системи.

Дані літератури про стан гіпофізарно-наднирникової системи при розвитку туберкульозного процесу є неоднозначними. Про схожу на отриману нами закономірність щодо функціонального стану гіпофізарно-наднирникової системи при експериментальному ТБ, яка полягає у різкому зниженні глюкокортикоїдної функції при розвитку і прогресуванні туберкульозного процесу повідомляють [10,

139]. І, навпаки, протилежні дані про підвищення концентрації кортизолу по мірі потягання і хронізації туберкульозного процесу наведені [101].

Для більш ґрунтовного з'ясування причин виявлених нами закономірностей були розраховані коефіцієнти кореляції між поширеністю легеневого процесу і концентрацією кортизолу. При цьому у хворих 1 групи виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією кортизолу і ступенем поширеності туберкульозного процесу, розрахованому по бальній системі ($r = -0,36$; $p < 0,05$), у хворих 2-ої групи ця взаємозалежність була більш високою ($r = -0,51$; $p < 0,05$). Такі результати свідчать про більш виражене виснаження цієї системи при прогресуванні легеневого процесу, яке у хворих на ВІЛ, ймовірно, відбувалося ще до виникнення ТБ.

При порівнянні показників екскреції адреналіну в добовій сечі між аналогічними клінічними формами ТБ 1 і 2 груп виявилось, що вона була суттєво вищою у хворих як на інфільтративний, так і на дисемінований ТБ 2 групи ($p < 0,05$) (табл. 4.5).

Достовірної різниці показників екскреції адреналіну між клінічними формами всередині клінічних груп знайдено не було, спостерігалася лише тенденція до більш вищої його концентрації у хворих на дисемінований ТБ в обох групах. Екскреція норадреналіну достовірно не відрізнялася ні між аналогічними клінічними формами ТБ обох груп, ні між різними клінічними формами.

Утім, при обчисленні коефіцієнта кореляції між екскрецією адреналіну і поширеністю легеневого процесу спостерігалася закономірність, протилежна тій, яка була виявлена щодо концентрації кортизолу. При наростанні поширеності ТБ концентрація адреналіну збільшувалася. У хворих 1-ої групи ($r = +0,31$; $p < 0,05$), у хворих 2-ої групи ($r = +0,53$; $p < 0,05$), що свідчило про більш виражену в порівнянні з адренокортикальною реакцією адреналової ланки реагування на стресовий чинник захворювання по мірі посилення його потужності.

Таблиця 4.5

**Концентрація адреналіну і норадреналіну в сечі залежно від клінічної форми
ТБ (M±m)**

Показник	1 група (n=30)		2 група (n=81)		p
	Інфільтративний ТБ (n=14)	Дисемінований ТБ (n=16)	Інфільтративний ТБ (n=37)	Дисемінований ТБ (n=44)	
Адреналін, нмоль/добу	71,4 ± 6,5	79,5 ± 9,1	95,3 ± 8,6	115,4 ± 11,5	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Норадреналін, нмоль/добу	133,8 ± 12,7	139,9 ± 11,2	140,7 ± 13,6	147,8 ± 18,9	p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ > 0,05
Коефіцієнт адреналін/норадреналін	0,53 ± 0,04	0,56 ± 0,05	0,67 ± 0,04	0,78 ± 0,03	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05 p ₄ < 0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p₁ – хворих на інфільтративний ТБ 1 і 2 групи, p₂ – хворих на дисемінований ТБ 1 і 2 групи, p₃ – хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 1 групи, p₄ – хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 2 групи.

Величина коефіцієнта співвідношення адреналін/норадреналін показала достовірну відмінність між хворими на інфільтративний і дисемінований ТБ 2-ої групи, що засвідчило те, що на тлі довготривалої реалізації загального адаптаційного синдрому (реакції САС на стресогенний чинник) у цих хворих спостерігається більш проявлені ознаки дисфункції цієї гормональної системи з вичерпанням її резервних можливостей, на тлі підвищеного тону саае адреналової ланки.

При дослідженні активності глюкагону достовірна залежність показника концентрації цього гормону від клінічної форми ТБ виявлена тільки у хворих на

ко-інфекцію, результати представлені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

**Концентрація глюкагону в крові та співвідношення інсулін/глюкагон
залежно від клінічної форми ТБ ($M \pm m$)**

Показник	1 група (n=30)		2 група (n=81)		p
	Інфільтративний ТБ (n=14)	Дисемінований ТБ (n=16)	Інфільтративний ТБ (n=37)	Дисемінований ТБ (n=44)	
Глюкагон, нг/л	147,5 ± 9,9	161,6 ± 11,7	186,7 ± 12,5	248,5 ± 16,9	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
Інсулін, пмоль/л	46,3 ± 4,9	51,7 ± 6,8	46,9 ± 6,7	56,4 ± 5,4	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Коефіцієнт інсулін/глюкагон	0,3 ± 0,02	0,3 ± 0,03	0,3 ± 0,02	0,2 ± 0,02	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – хворих на інфільтративний ТБ 1 і 2 групи, p_2 – хворих на дисемінований ТБ 1 і 2 групи, p_3 – хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 1 групи, p_4 – хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 2 групи.

Вона проявлялася у значному підвищенні концентрації глюкагону ($p < 0,05$) у хворих на дисемінований ТБ, поєднаний з ВІЛ-інфекцією. Концентрація інсуліну достовірних відмінностей між клінічними формами всередині груп не відобразила. Подібно до виявленої закономірності наростання функціональної активності САС по мірі поширення туберкульозного процесу у легенях, аналогічну тенденцію було виявлено і щодо системи глюкагону, концентрація якого збільшувалася при більш поширених процесах і була найбільш високою при

двосторонніх дисемінованих формах ТБ, поєднаного з ВІЛ-інфекцією.

Подібно до виявленої закономірності наростання функціональної активності САС по мірі поширення туберкульозного процесу у легенях, аналогічну тенденцію було виявлено і щодо системи глюкагону, концентрація якого збільшувалася при більш поширених процесах і була найбільш високою при двосторонніх дисемінованих формах ТБ, поєднаного з ВІЛ-інфекцією.

4.3. Стан клітинної ланки імунітету у взаємозв'язку зі станом ендокринного гомеостазу

Дослідження стану клітинної ланки імунітету проводилося з використанням методики моноклональних антитіл, досліджувалися як відносні (%), так і абсолютні (кл/мкл^{-1}) значення таких показників: Т-лімфоцитів-хелперів (CD4^+), Т-лімфоцитів-кілерів/супресорів (CD8^+), а також імунорегуляторний індекс – відношення ($\text{CD4}^+ / \text{CD8}^+$), отримані результати наведені у табл. 4.7. У хворих 1-ої групи спостерігалось вірогідне зниження абсолютної кількості CD4^+ клітин відносно здорових осіб ($p < 0,05$), але різниці відносного рівня Т-лімфоцитів-хелперів (CD4^+) при порівнянні між собою групи здорових і ВІЛ-негативних хворих на ВДТБ не виявлено ($p > 0,05$).

На відміну від цього, у хворих 2-ої групи зафіксовано достовірне зниження як відносного, так і абсолютного рівнів CD4^+ лімфоцитів порівняно зі здоровими особами і з хворими 1-ої групи, що безпосередньо сприяло дисемінації туберкульозної інфекції і розвитку більш поширених форм ТБ у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Зниження абсолютної величини CD4^+ лімфоцитів у хворих 1-ої групи, а особливо проявлене у хворих 2-ої групи, свідчить про значні порушення імунорегуляції, оскільки саме Т-лімфоцити-хелпери відповідають за тип специфічної імунної відповіді – клітинний чи гуморальний, а це визначає особливості клінічного перебігу туберкульозного процесу в легенях.

Таблиця 4.7

Рівень лімфоцитів CD4+ та CD8+ хворих 1-ої і 2-ої груп (M±m)

Показник	Здорові особи (n=24)	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=81)	p
CD4+ , %	41,5 ± 1,3	39,7 ± 0,9	23,8 ± 0,8	p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
CD4+, кл/мкл ⁻¹	582,0 ± 5,1	349 ± 3,7	243 ± 3,9	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
CD8+, %	26,4 ± 1,5	23,7 ± 1,8	20,6 ± 1,2	p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05
CD8+, кл/мкл ⁻¹	358,0 ± 3,8	402,0 ± 5,3	304 ± 3,7	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
CD4+/CD8+	1,62 ± 0,1	0,86 ± 0,1	0,79 ± 0,1	p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p₁ – здорових та хворих 1 групи, p₂ – здорових та хворих 2 групи, p₃ – хворих 1-ої і 2-ої груп.

Щодо відносного рівня CD8+ лімфоцитів, то достовірне його зниження у порівнянні зі здоровими особами було визначено лише у хворих 2-ої групи при відсутності різниці між 1-ою і 2-ою групами. Вірогідною була різниця у бік зниження абсолютного показника CD8+ у порівнянні зі здоровими особами в обох групах хворих. Таким чином, найбільший ступінь зниження абсолютного рівня Т-лімфоцитів кілерів спостерігався у хворих 2-ої групи. Це беззаперечно свідчить про виражене пригнічення специфічного клітинного імунітету, а саме Т-лімфоцитів кілерів/супресорів (CD8+) у хворих на поєднану патологію. Тобто, у

хворих 2-ої групи спостерігається кількісна недостатність Т-лімфоцитарної ланки імунітету, яка не здатна в умовах інфекції забезпечити адекватну імунну відповідь у хворих цієї групи.

Виходячи із зазначених вище змін імунологічних показників, очікуваним виявилось вірогідне зниження в порівнянні зі здоровими особами величини імунорегуляторного індекса ($CD4+/CD8+$) у хворих обох груп, але без вираженої різниці між групами ($p > 0,05$).

У літературних джерелах вказується на наявність існуючої кореляції багатьох гематологічних і метаболічних показників у хворих на поєднану патологію ТБ/ВІЛ зі ступенем імуносупресії [57, 59, 60, 226], але даних про концентрацію досліджуваних нами гормонів в доступних джерелах у взаємозв'язку зі ступенем імуносупресії ми не знайшли. Для встановлення взаємозв'язку стану клітинної ланки імунітету й особливостей ендокринного гомеостазу хворі 2-ої групи були розподілені на 2 підгрупи залежно від ступеня імуносупресії: у 43 хворих кількість $CD4+$ клітин знаходилася в межах до 200 кл/мкл^{-1} , у 38 хворих кількість $CD4+$ лімфоцитів була понад 200 кл/мкл^{-1} . Гормональні показники залежно від стану імунної системи представлені у табл. 4.8 та 4.9.

Концентрація кортизолу виявила чітку залежність від ступеня імуносупресії: у хворих з $CD4+$ більше 200 кл/мкл^{-1} концентрація цього гормону була високою і практично не відрізнялася від такої у ВІЛ-негативних хворих на ТБ ($p > 0,05$). Це свідчило про адекватну функціональну відповідь гіпофізарно-наднирникової системи на чинник захворювання.

У хворих же з вираженим пригніченням імунітету ($CD4+$ менше 200 кл/мкл^{-1}) концентрація кортизолу була достовірно нижчою і наближалась до показників здорових осіб, що на тлі поширених легеневих процесів свідчило про відсутність повноцінної реакції цієї гормональної системи. Практично однакова концентрація АКТГ ($p > 0,05$) в обох підгрупах давала можливість підтвердити висунуте раніше припущення, що механізмом, за яким реалізуються порушення функції гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на ТБ/ВІЛ з вираженим

ступенем імуносупресії, є вичерпання резервних можливостей в ланці саме кори наднирників.

Таблиця 4.8

**Концентрація гормонів в крові у хворих 2-ої групи
залежно від стану імунітету ($M \pm m$)**

Показник	Хворі з CD4+більше 200 кл/мкл ⁻¹ (n=38)	Хворі з CD4+менше 200 кл/мкл ⁻¹ (n=43)	P
Кортизол, нмоль/л	561,6 ± 16,8	276,4 ± 18,5	p < 0,05
АКТГ, пг/мл	69,4 ± 4,3	77,9 ± 5,7	p > 0,05
Глюкагон, нг/л	176,9 ± 13,4	247,4 ± 15,3	p < 0,05
Інсулін, пмоль/л	55,2 ± 3,1	49,3 ± 3,7	p > 0,05
Коефіцієнт інсулін/глюкагон	0,31 ± 0,04	0,19 ± 0,03	p < 0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p – хворих з CD4+ менше 200 кл/мкл⁻¹ та хворих з CD4+ більше 200 кл/мкл⁻¹.

Таблиця 4.9

**Концентрація адреналіну і норадреналіну в сечі у хворих 2 групи
в залежності від стану імунітету ($M \pm m$)**

Показник	Хворі з CD4+ більше 200 кл/мкл ⁻¹ (n=38)	Хворі з CD4+менше 200 кл/мкл ⁻¹ (n=43)	p
Адреналін, нмоль/добу	85,4 ± 4,5	129,5 ± 5,5	p < 0,05
Норадреналін, нмоль/добу	140,1 ± 4,9	147,9 ± 5,8	p > 0,05
Коефіцієнт адреналін/норадреналін	0,61 ± 0,04	0,87 ± 0,05	p < 0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p – хворих з CD4+ менше 200 кл/мкл⁻¹ та хворих з CD4+ більше 200 кл/мкл⁻¹

Проте величина концентрації глюкагону виявила іншу тенденцію: у хворих із високим рівнем імуносупресії вона була достовірно вищою, ніж у хворих з CD4+ більше 200 кл/мкл⁻¹, що при практично однакових рівнях інсуліну в обох підгрупах призвело до найнижчого падіння коефіцієнту інсулін/глюкагон. Метаболічним фізіологічним наслідком такого наявного гормонального співвідношення завжди буває потужне посилення процесів системного катаболізму, що можна вважати вагомим чинником розвитку кахексії у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, які мають виражений ступінь імуносупресії.

Аналогічна тенденція виявилася щодо концентрації адреналіну: по мірі наростання імуносупресії його вміст підвищувався, при цьому концентрація норадреналіну у хворих з різним рівнем CD4+ практично не відрізнялася ($p > 0,05$). Такий стан показників САС позначився на величині коефіцієнту симпато-адреналової дисоціації, який у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ виявився достовірно вищим, ніж у хворих 1-ої групи. Враховуючи стресадаптивні фізіологічні ефекти КА (активація глікогенолізу і глюконеогенезу в печінці, глікогенолізу і гліколізу в м'язах, ліполізу, підвищення рівня основного обміну), можна стверджувати про системне посилення процесів катаболізму, яке розвивається внаслідок активації САС. До того ж, КА також є стимуляторами секреції глюкагону, одночасно знижуючи стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, поглиблюючи дисбаланс гормонів анаболічної і катаболічної ланок.

Таким чином, у поєднанні з вичерпанням компенсаторної функції адренкортикальної системи, підвищений рівень глюкагону і адреналіну свідчить про виснаження у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з вираженим ступенем імуносупресії механізмів стресової адаптації з вмиканням неконтрольованих процесів ушкодження, що можна трактувати як розвиток кататоксичного стану (третя стадія загального адаптаційного синдрому, дистрес) [80, 85].

Висновки до розділу 4

1. Глюкокортикоїдна гормональна функція до початку лікування була

достовірно напружена у хворих обох груп спостереження, віддзеркаленням чого був підвищений рівень як кортизолу, так і АКТГ в порівнянні зі здоровими особами.

2. Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи виявив залежність від клінічної форми ТБ (інфільтративна або дисемінована форма) тільки у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, суттєвий вплив на величину гормональних показників також мала поширеність легеневого процесу.

3. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ у порівнянні з ВІЛ-негативними хворими на ТБ спостерігається більш низька активність гіпофізарно-наднирникової системи, що відображає зниження її функціональних резервних можливостей, здебільшого проявленим пригніченням саме функції кори наднирників.

4. У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ спостерігається більш висока активність САС, що відображає її напружену діяльність в цілому, при цьому наявні ознаки її дисфункції, а в поєднанні з менш значним підвищенням активності гіпофізарно-наднирникової системи свідчить про зниження резервних адаптаційних можливостей організму в цілому.

5. У хворих на ТБ без ВІЛ коефіцієнт кореляції між індексом інсулін/глюкагон та ІМТ дорівнюється ($r = + 0,25$; $p < 0,05$), у хворих на ко-інфекцію цей зв'язок ще більш виражений ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), що підтверджує задіяння гормональної складової у патогенезі кахексії при ТБ/ВІЛ.

6. По мірі наростання імуносупресії відбуваються різнонаправлені зміни гормональних функцій: концентрація кортизолу знижується, а концентрації глюкагону та адреналіну збільшуються, що свідчить про виснаження у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з вираженим ступенем імуносупресії механізмів стресової адаптації, що зазвичай спостерігається при розвитку кататоксичного стану (третя стадія загального адаптаційного синдрому, дистрес).

Матеріали розділу опубліковано в роботах:

1. Процюк, Р. Г. Ефективність застосування гормональних препаратів з анаболічною дією у лікуванні хворих на ко-інфекцію, туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Є. Бегоулев // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, №4. – С. 39–42.
2. Процюк, Р. Г. Функціональний стан адренокортикальної системи у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Є. Бегоулев // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – №1 (20). – С. 20 – 23.
3. Загута, Ю.Б. Функціональний стан симпатико-адrenalової системи хворих на туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією [Текст] / Ю. Б. Загута // Лікарська справа. – №8. – 2013. – С. 63–66.
4. Процюк, Р.Г. Особливості функціонального стану симпатико-адrenalової системи залежно від клінічної форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Г. Андреева, О. Є. Бегоулев // Український пульмонологічний журнал. (Додаток). Матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – 2013. – №3 (81). – С. 204.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ ІНСУЛІНУ І НАНДРОЛОНУ

На другому етапі дослідження хворі 2-ої групи були розподілені на підгрупу 2-а (підгрупа порівняння) кількістю 20 осіб, і дві основні підгрупи, з яких підгрупу 2-в склали 30 хворих, а підгрупу 2-с склав 31 хворий. Хворі підгрупи 2-а отримували тільки стандартизовану антимікобактеріальну терапію, хворі підгрупи 2-в – антимікобактеріальну терапію з включенням в неї інсуліну, хворі підгрупи 2-с – антимікобактеріальну терапію з включенням в неї нандролону. За характером туберкульозного процесу склад підгруп 2-а, 2-в і 2-с був ідентичним, достовірність різниці за різними характеристиками туберкульозного процесу була ($p < 0,05$).

5.1. Вплив різних видів лікування на показники функціонального стану гормональних систем

Після застосування інсуліну і нандролону у порівнюваних групах хворих протягом однакового терміну (2 місяці) по закінченні лікування із застосуванням цих анаболічних препаратів були повторно визначені показники, які характеризують стан гормональних систем, оцінено клінічну результативність лікування і за отриманими даними проведено порівняльну оцінку ефективності обох препаратів.

Беручи до уваги повідомлення про те, що усунення метаболічних наслідків гіперадреналінемії шляхом застосування β -адреноблокаторів сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування ТБ на 15-20 % [145], можна зробити висновок, що надмірна активація САС у хворих на ТБ є самостійним фактором негативного впливу на перебіг туберкульозного процесу і такий стан цієї адаптаційної системи потребує корекції. Зміни функціонального стану інших гормональних систем адаптації у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з вираженим ступенем імуносупресії,

виявлені нами і описані в розділі 4, мають ознаки виснаження механізмів стресової адаптації і свідчать про розвиток кататоксичного стану (третя стадія загального адаптаційного синдрому, дистрес), що також не може не чинити негативного впливу на перебіг туберкульозного процесу. Тому очікувано, що застосування препаратів, які усувають зазначені порушення, сприятиме підвищенню ефективності лікування ТБ у хворих на поєднану патологію.

Динаміка змін концентрації кортизолу і АКТГ у хворих трьох підгруп 2-ої групи, в яких були застосовані різні види лікування через 2 місяці від початку лікування представлена у табл. 5.1. У процесі лікування у хворих усіх підгруп відбувалося зменшення показника базальної кортизолемії в порівнянні з показником на початку лікування, але лише у хворих 2-в підгрупи це зниження виявилось достовірним ($p_2 < 0,05$). Проте нормалізації концентрації кортизолу у крові не настало навіть у хворих цієї підгрупи, різниця з рівнем кортизолу здорових осіб зберігалася у хворих всіх підгруп.

Таблиця 5.1

Вміст кортизолу і АКТГ у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп після лікування ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	Кортизол, нмоль/л	АКТГ, пг/мл	Кортизол/АКТГ
1	2	3	4
Здорові особи (n=24)	$245,2 \pm 11,6$	$29,9 \pm 2,4$	$8,2 \pm 0,3$
2-а підгрупа (n=20)			
-до лікування	$434,6 \pm 19,9$	$71,6 \pm 4,4$	$5,7 \pm 0,2$
-після лікування	$387,6 \pm 23,7$	$64,8 \pm 3,1$	$5,1 \pm 0,3$
	$p_1 > 0,05, p_4 < 0,05$	$p_1 > 0,05, p_4 < 0,05$	$p_1 > 0,05, p_4 < 0,05$

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
2-в підгрупа (n=30)	419,8 ± 18,5	75,3 ± 5,1	5,57 ± 0,3
-до лікування	335,7 ± 20,6	36,5 ± 2,4	9,19 ± 0,4
-після лікування	p ₂ <0,05, p ₅ <0,05	p ₂ <0,05, p ₅ >0,05	p ₂ <0,05, p ₅ >0,05
2-с підгрупа (n=31)			
-до лікування	416,4 ± 17,8	74,5 ± 4,9	5,58 ± 0,2
-після лікування	369,5 ± 21,7	44,8 ± 1,9	8,24 ± 0,3
	p ₃ >0,05, p ₆ <0,05	p ₃ <0,05, p ₆ <0,05	p ₃ <0,05, p ₆ >0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p₁ – хворих 2-а підгрупи, p₂ – хворих 2-в підгрупи, p₃ – хворих 2-с підгрупи. Вірогідність різниці значень показників після лікування: p₄ – здорових та хворих 2-а підгрупи, p₅ – здорових та хворих 2-в підгрупи, p₆ – здорових та хворих 2-с підгрупи.

Це свідчить про функціональне напруження гіпофізарно-наднирникової системи, яке зберігається і після двомісячного антимікобактеріального лікування, віддзеркалюючи наявність інтоксикаційного та гіпоксичного синдрому, який за цей період лікування не усувається, а лише зменшується. Аналогічної направленості змін зазнала концентрація у крові АКТГ: у всіх трьох підгрупах хворих відбулося зменшення його вмісту, але достовірним у порівнянні з показником до лікування воно було лише у хворих 2-в і 2-с підгруп і лише у хворих 2-в підгрупи (пацієнти, які отримували інсулінотерапію) концентрація АКТГ перестала достовірно відрізнятися від такої у здорових осіб (p₅ > 0,05). Щодо відношення кортизол/АКТГ, то після лікування із застосуванням анаболічних препаратів відбулося значне зменшення дисоціації між цими гормонами наближення їх показників до значень здорових осіб лише у хворих основних підгруп. Отримані результати засвідчили відновлення функції в першу чергу функції кори наднирників.

Беручи до уваги всю складність взаємозв'язків у регуляторній системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, у відновленні адаптаційного потенціалу цієї важливої системи стресової адаптації, крім поліпшення функціонального стану кори наднирників, відіграли роль і інші чинники, обумовлені фармакодинамічними ефектами інсуліну і нандролону, серед яких – збільшення накопичення і поліпшення утворення макроергічних сполук та резервування енергетичних запасів у вигляді глікогену в печінці і м'язах та ліпідів у жировій тканині, що відбулося у хворих під впливом застосованих нами методів корекції, особливо виражене при призначенні інсулінотерапії. Про це також опосередковано свідчило вірогідне підвищення ІМТ у цих хворих.

Застосування різних видів лікування вплинуло на стан САС, активність якої, за результатами визначення екскреції адреналіну і норадреналіну в сечі, була до початку терапії значно підвищеною. Із таблиці 5.2 видно, що через 2 місяці після лікування у хворих всіх трьох підгруп як і показники активності адренокортикальної системи, аналогічної направленості до зниження зазнали, і деякі показники активності САС.

Таблиця 5.2

Концентрація адреналіну і норадреналіну в сечі у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп після лікування ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	Адреналін, нмоль/добу	Норадреналін, нмоль/добу	Коефіцієнт адреналін/ норадреналін
Здорові особи (n=24)	$24,6 \pm 1,8$	$120,5 \pm 6,3$	$0,2 \pm 0,03$
2-а підгрупа (n=20)			
- до лікування	$112,2 \pm 4,3$	$134,5 \pm 4,7$	$0,8 \pm 0,05$
- після лікування	$48,6 \pm 4,8$	$140,8 \pm 7,8$	$0,3 \pm 0,03$
	$p_1 < 0,05, p_4 < 0,05$	$p_1 > 0,05, p_4 > 0,05$	$p_1 < 0,05, p_4 < 0,05$

Продовження таблиці 5.2

2-в підгрупа (n=30)			
- до лікування	$104,6 \pm 5,5$	$149,2 \pm 5,3$	$0,70 \pm 0,04$
- після лікування	$32,4 \pm 4,3$	$142,5 \pm 9,1$	$0,23 \pm 0,04$
	$p_2 < 0,05, p_5 > 0,05$	$p_2 > 0,05, p_5 > 0,05$	$p_2 < 0,05, p_5 > 0,05$
2-с підгрупа (n=31)			
- до лікування	$101,8 \pm 5,7$	$146,7 \pm 5,9$	$0,69 \pm 0,05$
- після лікування	$44,3 \pm 3,5$	$148,5 \pm 12,5$	$0,29 \pm 0,04$
	$p_3 < 0,05, p_6 < 0,05$	$p_3 > 0,05, p_6 > 0,05$	$p_3 < 0,05, p_6 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p_1 – хворих 2-а підгрупи, p_2 – хворих 2-в підгрупи, p_3 – хворих 2-с підгрупи. Вірогідність різниці значень показників після лікування: p_4 – здорових та 2-а хворих підгрупи, p_5 – здорових та хворих 2-в підгрупи, p_6 – здорових та хворих 2-с підгрупи.

У хворих усіх підгруп після лікування відбулося вірогідне зниження тону адреналової ланки САС, концентрація адреналіну у хворих 2-в підгрупи навіть наблизилася до рівня здорових осіб ($p_5 > 0,05$). За рахунок зниження саме екскреції адреналіну зазнав тенденції до нормалізації коефіцієнт симпатико-адреналової дисоціації: у хворих всіх підгруп, які отримували препарати анаболічної дії цей показник зазнав найбільш виражених змін у бік нормалізації у порівнянні з показником до лікування, а в підгрупі 2-в досяг рівня здорових осіб ($p_5 > 0,05$).

Концентрація норадреналіну, яка й до початку лікування у хворих всіх підгруп, знаходилася в межах нормальних значень, після лікування суттєвих змін не зазнала.

Таке зниження активності САС в її адреналовій ланці на тлі комплексної антибактеріальної терапії, коли відбувається зменшення дії стресового чинника захворювання з притаманними йому факторами гіпоксії та інтоксикації, є

закономірним і очікуваний зв'язок її зниження з показниками ефективності лікування мав місце.

Таким чином, застосовані методики лікування з використанням препаратів з анаболічною дією сприяли більш значному, ніж це спостерігалось за їх відсутності, зниженню активності САС з одночасним відновленням її функціональних резервних можливостей щодо реалізації реакцій стресової адаптації. Зазначені зміни найбільше проявилися у хворих, які одержали інсулінотерапію.

Можна припустити, що само по собі зниження активності САС здебільшого сприяло ослабленню проявів інсулінорезистентності, посиленого глюконеогенезу та глікогенолізу і відновленню метаболічної рівноваги на рівні організму, оскільки існує також непрямий шлях інгібування секреції інсуліну катехоламінами через стимуляцію системи глюкагону [227]. Особливо, як це відбувалося у хворих 2-в підгрупи, цей ефект проявився одночасно з поліпшенням функції інсулярного апарату та перериванню інших важливих ланок патогенезу гормонально-метаболічних порушень.

Зниження активності САС також підтверджує правильність обраної нами методики застосування інсуліну, при якій були відсутні клінічні прояви гіпоглікемії, яка є потужним активатором САС. Важливою умовою ефективності лікування вважалася відсутність гіпоглікемічних проявів, оскільки клінічні симптоми гіпоглікемії (виникають при зниженні глікемії нижче 3,2 ммоль/л або при швидкому зниженні глікемії, навіть і при її вищих показниках [217]), супроводжуються підвищенням тону САС і продукції контрінсулінових гормонів, нарощування ефектів яких ми вважали вкрай небажаними. Якщо до початку лікування базальна концентрація глюкагону у хворих всіх підгруп майже в десять разів перевищувала таку у здорових осіб, то після двомісячного курсу лікування у всіх них спостерігалось зниження вмісту цього гормону (табл. 5.3), але достовірним в порівнянні з показниками до лікування воно виявилось лише у хворих 2-в і 2-с підгруп.

Таблиця 5.3

**Концентрація глюкагону та інсуліну в крові та співвідношення
інсулін/глюкагон у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп після лікування ($M \pm m$)**

Підгрупи хворих	Глюкагон, нг/л	Інсулін, пмоль/л	Коефіцієнт інсулін/глюка- гон
Здорові особи (n=24)	$41,9 \pm 5,5$	$87,5 \pm 4,3$	$2,08 \pm 0,16$
2-а підгрупа (n=20)			
-до лікування	$231,4 \pm 15,7$	$48,6 \pm 4,5$	$0,2 \pm 0,04$
-після лікування	$183,6 \pm 17,4$	$53,2 \pm 5,1$	$0,3 \pm 0,05$
	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,05$
2-в підгрупа (n=30)			
-до лікування	$211,1 \pm 14,2$	$54,1 \pm 3,1$	$0,2 \pm 0,03$
- після лікування	$125,3 \pm 15,3$	$58,7 \pm 4,9$	$0,5 \pm 0,04$
	$p_2 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$
	$p_5 < 0,05$	$p_5 < 0,05$	$p_5 < 0,05$
2-с підгрупа (n=31)			
-до лікування	$209,2 \pm 11,9$	$55,3 \pm 2,9$	$0,3 \pm 0,03$
-після лікування	$153,8 \pm 14,5$	$55,5 \pm 5,6$	$0,4 \pm 0,03$
	$p_3 < 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_3 < 0,05$
	$p_6 < 0,05$	$p_6 < 0,05$	$p_6 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p_1 – хворих 2-а підгрупи, p_2 – хворих 2-в підгрупи, p_3 – хворих 2-с підгрупи. Вірогідність різниці значень показників після лікування: p_4 – здорових та хворих 2-а підгрупи, p_5 – здорових та хворих 2-в підгрупи, p_6 – здорових та хворих 2-с підгрупи.

Найнижча концентрація глюкагону відмічена у хворих, яким призначався інсулін, при цьому була наявна вірогідна різниця щодо концентрації глюкагону з хворими, які не отримували корекцію ($p < 0,05$). Пояснення останньому може полягати в особливостях фізіологічних механізмів взаємодії цих гормонів – інсулін миттєво пригнічує секреторну відповідь α -клітин.

Така дія інсуліну має важливе значення, наприклад, при цукровому діабеті, коли його рівень і, відповідно, його інгібуюча дія на секрецію глюкагону знижуються, внаслідок чого концентрація глюкагону стає неадекватно високою у відношенні до глікемії і сприяє подальшому підвищенню її рівня. Подібний механізм патогенезу гормонального дисбалансу запускається, вочевидь, і у хворих на ТБ, тому введення в терапію інсуліну сприяло найбільш значному зниженню концентрації глюкагону у хворих 2-в підгрупи. Важливою умовою реалізації такого ефекту є відсутність в процесі лікування інсуліном гіпоглікемічних проявів, що було забезпечено фізіологічним режимом застосованої методики інсулінотерапії. Проте, незважаючи на зниження концентрації глюкагону у хворих всіх підгруп, і після лікування зберігалась різниця вмісту глюкагону зі здоровими особами.

Щодо концентрації інсуліну, то суттєвих змін в динаміці не спостерігалось у хворих жодної підгрупи, при цьому концентрація інсуліну у всіх хворих продовжувала залишатися достовірно нижчою, ніж у здорових осіб. Але, незважаючи на це, за рахунок зниження концентрації глюкагону, коефіцієнт інсулін/глюкагон, що віддзеркалює метаболічну рівновагу, підвищився у всіх хворих, найбільш значним і достовірним це підвищення у порівнянні з показником до лікування зафіксовано у хворих 2-в і 2-с підгруп.

Тим не менш, в порівнянні зі здоровими особами направленість метаболічної рівноваги у хворих всіх підгруп продовжувала залишатися зрушеною в бік переважання процесів катаболізму.

5.2. Вплив різних видів лікування на рівень CD4⁺ та CD8⁺ клітин у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Оскільки рівень CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитів відіграє важливу роль в імунній відповіді при ТБ [228], був проведений аналіз впливу лікування із застосуванням гормональних препаратів анаболічної дії на стан клітинної ланки імунітету. До початку лікування у хворих всіх трьох підгруп спостерігалось значне зниження

кількості CD4+ та CD8+ клітин. Результати динаміки кількісних змін CD4+ та CD8+ клітин наведені у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Рівень лімфоцитів CD4+ та CD8+ у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп після лікування ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	CD4+ , %	CD4+, кл/мкл ⁻¹	CD8+, %	CD8+, кл/мкл ⁻¹	CD4+/CD8+
Здорові особи (n=24)	41,5 ± 1,3	582 ± 5,1	26,4 ± 1,5	358 ± 3,8	1,62 ± 0,12
2-а підгрупа (n=20)					
- до лікування	25,4 ± 1,7	242 ± 3,6	20,9 ± 1,1	295 ± 3,3	0,82 ± 0,07
- після лікування	30,6 ± 2,3	339 ± 3,9	22,1 ± 1,3	315 ± 5,6	1,07 ± 0,1
	p ₁ >0,05	p ₁ <0,05	p ₁ >0,05	p ₁ <0,05	p ₁ >0,05
	p ₄ <0,05	p ₄ <0,05	p ₄ <0,05	p ₄ <0,05	p ₄ <0,05
2-в підгрупа (n=30)					
- до лікування	21,8 ± 0,7	235 ± 4,5	19,7 ± 1,3	301 ± 3,8	0,78 ± 0,08
- після лікування	42,5 ± 1,6	452 ± 5,6	23,8 ± 2,3	326 ± 4,1	1,38 ± 0,1
	p ₂ <0,05	p ₁ <0,05	p ₂ >0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
	p ₅ >0,05	p ₅ <0,05	p ₅ >0,05	p ₅ <0,05	p ₅ >0,05
2-с підгрупа (n=31)					
- до лікування	22,9 ± 0,8	249 ± 4,1	21,1 ± 1,2	302 ± 3,9	0,82 ± 0,1
- після лікування	38,2 ± 0,9	396 ± 7,2	23,5 ± 1,8	322 ± 9,4	1,22 ± 0,2
	p ₃ <0,05	p ₁ <0,05	p ₃ >0,05	p ₁ >0,05	p ₃ >0,05
	p ₆ <0,05	p ₆ <0,05	p ₆ >0,05	p ₆ <0,05	p ₆ >0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p₁ – хворих 2-а підгрупи, p₂ – хворих 2-в підгрупи, p₃ – хворих 2-с підгрупи. Вірогідність різниці значень показників після лікування: p₄ – здорових та 2-а підгрупи, p₅ – здорових та 2-в підгрупи, p₆ – здорових та 2-с підгрупи.

У результаті проведеного лікування спостерігалось покращення імунологічних показників у хворих всіх підгруп, але воно було виражене різною

мірою залежно від виду отриманого лікування. Навіть тільки під впливом однієї протитуберкульозної терапії через 2 місяці у хворих 2-а підгрупи відбулося достовірне підвищення абсолютного рівня CD4+ і CD8+ клітин, але відносний відсотковий їх рівень при цьому суттєвих змін не зазнав ($p_1 > 0,05$), IPI підвищився, проте теж не достовірно.

У хворих 2-в підгрупи відбулося більш значне, ніж у хворих 2-а підгрупи, підвищення абсолютної кількості імунокомпетентних клітин, а також, на відміну від хворих 2-а підгрупи, достовірне підвищення відносної кількості CD4+ (%). Саме за рахунок більш значного підвищення абсолютної кількості CD4+ у хворих, які отримували інсулін, спостерігалось також достовірне в порівнянні з показником до лікування покращення величини IPI, який підвищився у порівнянні з початковим рівнем майже вдвічі ($p_2 < 0,05$), чого не спостерігалось в групі хворих, які не отримували корекції гормонально-метаболічних процесів.

Але абсолютної кількості CD4+, притаманної здоровим особам, показники хворих 2-в підгрупи, як і інших підгруп, не досягли ($p_4 < 0,05$). Слід також підкреслити, що тільки у хворих 2-в підгрупи відносний рівень CD4+ (%) перестав достовірно відрізнятися від показника здорових осіб ($p_5 > 0,05$).

У хворих, що отримували нандролон, покращення імунологічних показників було менш вираженим, ніж у хворих 2-в підгрупи, але більшим, ніж у хворих, які отримували тільки антимікобактеріальну терапію: так, наприклад, відносний рівень CD4+ (%) збільшився достовірно в порівнянні з показником до лікування, але не наблизився до величин, притаманних здоровим особам тією мірою, як це відбулося у хворих 2-в підгрупи.

Отримані нами результати можна пояснити інтегральним проявом клітинних біохімічних ефектів інсуліну, які мають наслідком нормалізацію всіх видів обміну, поліпшення енергетичного потенціалу клітин, системну активацію біосинтетичних процесів, а особливо притаманним інсуліну мітогенним та імуностимулюючим ефектом. Позитивний достовірний вплив ретаболілу на деякі імунологічні показники теж мав місце, але він був не настільки кількісно і якісно

виражений, як вплив інсуліну, що можна пояснити, можливо, більш вузьким спектром його метаболічних ефектів.

5.3. Клінічна ефективність різних видів лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ

Клінічна ефективність проведеного лікування оцінювалась у хворих за такими критеріями: динамікою суб'єктивних та об'єктивних симптомів та ознак, припиненням бактеріовиділення, зникненням інфільтративних і деструктивних змін у легеневій тканині та підсумковим клінічним результатом по закінченню лікування. Вираженість інтоксикаційного і бронхолегеневого синдромів, поширеність і характер рентгенологічних змін в легенях, а також масивність бактеріовиділення у хворих були відображені у балах за методикою, наведеною у [219, 220]. Оцінка динаміки клінічних проявів ТБ під впливом різних видів лікування здійснювалась через 2 місяці від початку лікування.

Також оцінювалися середні строки інтенсивної фази і основного курсу лікування, припинення бактеріовиділення та загоєння каверн, а наприкінці основного курсу лікування були оцінені суттєві наслідки лікування (виліковування, невдача лікування, летальний наслідок).

При аналізі динаміки клінічного перебігу ТБ, оціненому через 2 місяці після лікування (табл. 5.5), звертає на себе увагу, що за сумою балів у хворих всіх підгруп відбулися достовірні позитивні зрушення щодо клінічної симптоматики в порівнянні з показником до лікування. Але сумарна ефективність лікування в основних підгрупах була вищою, ніж у контрольній ($p_{4,5} < 0,05$).

Це відбулося, насамперед, за рахунок достовірно швидшої регресії рентгенологічних змін (розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях) і зменшення масивності бактеріовиділення, хоча й інші клінічні параметри (вираженість кашлю, температура тіла) в основних групах теж показали тенденцію до більш значного покращення, але різниця з підгрупою 2-а була не достовірною.

Таблиця 5.5

**Динаміка показників клінічного перебігу ТБ у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп
через 2 місяці після лікування ($M \pm m$)**

Підгрупи хворих	Рентгено- логічна характерис- -тика, бали	Бронхоле- геновий синдром, бали	Вираже- ність інтоксика- ції, бали	Масив- ність бактеріов иділення, бали	Всього, бали
2-а підгрупа (n=20) - до лікування - після лікування	5,2 $\pm$ 0,6 4,2 $\pm$ 0,2 $p_1 > 0,05$	6,5 $\pm$ 0,1 3,11 $\pm$ 0,3 $p_1 < 0,05$	5,55 $\pm$ 0,6 3,56 $\pm$ 0,2 $p_1 < 0,05$	2,94 $\pm$ 0,4 1,67 $\pm$ 0,2 $p_1 < 0,05$	20,26 $\pm$ 1,7 13,01 $\pm$ 1,1 $p_1 < 0,05$
2-в підгрупа (n=30) - до лікування - після лікування	5,5 $\pm$ 0,7 3,1 $\pm$ 0,3 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	6,3 $\pm$ 0,1 2,3 $\pm$ 0,3 $p_2 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	5,4 $\pm$ 0,6 2,78 $\pm$ 0,2 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	3,1 $\pm$ 0,5 1,01 $\pm$ 0,3 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$	20,3 $\pm$ 1,8 10,04 $\pm$ 0,9 $p_2 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
2-с підгрупа (n=31) - до лікування - після лікування	5,5 $\pm$ 0,7 3,4 $\pm$ 0,2 $p_3 < 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 > 0,05$	6,27 $\pm$ 0,2 2,58 $\pm$ 0,2 $p_3 < 0,05$ $p_5 > 0,05$ $p_6 > 0,05$	5,37 $\pm$ 0,5 3,23 $\pm$ 0,1 $p_3 < 0,05$ $p_5 > 0,05$ $p_6 > 0,05$	3,08 $\pm$ 0,5 1,06 $\pm$ 0,1 $p_3 < 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 > 0,05$	20,21 $\pm$ 1,8 10,3 $\pm$ 0,7 $p_3 < 0,05$ $p_5 < 0,05$ $p_6 > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p_1 – хворих 2-а підгрупи, p_2 – хворих 2-в підгрупи, p_3 – хворих 2-с підгрупи; після лікування: p_4 – хворих 2-в і 2-а підгруп, p_5 – хворих 2-с і 2-а підгруп, p_6 – хворих 2-с і 2-в підгруп.

Окремо підкреслимо, що найбільш виражене зменшення проявів інтоксикаційного синдрому виявилось у хворих, які отримували інсулін ($p < 0,05$), настільки значного покращення цього показника у хворих, які отримували нандролон не відбулося. Таким чином, зафіксована динаміка клінічних ознак відобразила більш повільну інволюцію клінічних проявів у хворих, яким не

проводилося патогенетичне лікування з використанням препаратів анаболічної дії, а інсулін щодо впливу на клінічний перебіг виявив більшу ефективність в порівнянні з нандролоном.

Оскільки кахексія є незалежним фактором ризику смерті ВІЛ-інфікованих хворих, ми проаналізували вплив різних видів лікування на величину ІМТ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

ІМТ у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп через 2 місяці після лікування ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	P
Здорові особи (n=24)	$24,9 \pm 0,9$	
2-а підгрупа (n=20)		$p_1 > 0,05$, $p_4 < 0,05$
- до лікування	$15,7 \pm 0,8$	
- після лікування	$16,7 \pm 0,7$	
2-в підгрупа (n=30)		$p_2 < 0,05$, $p_5 < 0,05$
- до лікування	$16,3 \pm 0,7$	
- після лікування	$18,9 \pm 0,6$	
2-с підгрупа (n=31)		$p_3 > 0,05$, $p_6 < 0,05$
- до лікування	$16,7 \pm 0,9$	
- після лікування	$17,8 \pm 0,7$	

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p_1 – хворих 2-а підгрупи, p_2 – хворих 2-в підгрупи, p_3 – хворих 2-с підгрупи. Вірогідність різниці значень показників після лікування: p_4 – здорових та хворих 2-а підгрупи, p_5 – здорових та хворих 2-в підгрупи, p_6 – здорових та хворих 2-с підгрупи.

Найбільш виражене поліпшення апетиту і збільшення ІМТ спостерігалось у хворих, які отримували інсулінотерапію, що пояснюється системним потужним впливом інсуліну, в тому числі анаболічним, на різні ланки обмінних процесів, і

хоч через 2 місяці від початку лікування підвищення ІМТ відбулося у хворих всіх підгруп 2-ої групи, але у хворих 2-а і 2-с підгрупах воно не було вірогідним в порівнянні з показниками до лікування. І навіть після лікування ІМТ в жодній підгрупі не досяг рівня здорових осіб ($p < 0,05$).

Клінічні та рентгенологічні прояви ТБ за строками своєї інволюції виявили помірно виражений негативний кореляційний зв'язок з приростом ІМТ, найбільш проявлений у хворих 2-в підгрупи, що додатково підтверджувало патогенетичну ефективність застосованих методів лікування щодо перебігу туберкульозного процесу.

У хворих як основних, так і контрольної підгруп на тлі зменшення туберкульозної інтоксикації за 2 місяці лікування покращувалися гематологічні показники (табл. 5.7 та 5.8).

Відносно анемії, розвиток якої у хворих на ВІЛ/СНІД деякі автори асоціюють зі смертністю [229], можна підкреслити підвищення рівня гемоглобіну у хворих всіх підгруп ($p < 0,05$). Проте кількість еритроцитів достовірно підвищилася тільки у хворих підгруп 2-в і 2-с, у хворих же підгрупи 2-а спостерігалася тільки тенденція до зростання ($p > 0,05$).

Таблиця 5.7

**Показники загальноклінічного аналізу крові у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп
через 2 місяці після лікування ($M \pm m$)**

Підгрупи хворих	Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобін, г/л	Кольоровий показник	ШОЄ, мм/год	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$
1	2	3	4	5	6
2-а підгрупа (n=20)					
- до лікування	$3,7 \pm 0,2$	$95,2 \pm 0,5$	$0,76 \pm 0,1$	$45,5 \pm 1,8$	$10,3 \pm 0,3$
- після лікування	$3,9 \pm 0,2$	$102,4 \pm 0,2$	$0,82 \pm 0,1$	$36,7 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,2$
	$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5	6
2-в підгрупа (n=30)					
- до лікування	3,35±0,2	94,8±0,6	0,78±0,08	47,1±2,2	9,5±0,3
- після лікування	4,47±0,1	109,4±0,3	0,88±0,1	29,3±0,8	8,1±0,2
	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ >0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05
	p ₄ <0,05	p ₄ <0,05	p ₄ >0,05	p ₄ <0,05	p ₄ <0,05
2-с підгрупа (n=31)					
- до лікування	3,47±0,2	94,7±0,6	0,79±0,07	47,6±2,3	9,4±0,3
- після лікування	4,28±0,2	108,5±0,2	0,84±0,06	32,8±0,9	8,5±0,2
	p ₃ <0,05	p ₃ <0,05	p ₃ >0,05	p ₃ <0,05	p ₃ <0,05
	p ₅ >0,05	p ₅ <0,05	p ₅ >0,05	p ₅ <0,05	p ₅ <0,05
	p ₆ >0,05	p ₆ <0,05	p ₆ >0,05	p ₆ <0,05	p ₆ >0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p₁ – хворих 2-а підгрупи, p₂ – хворих 2-в підгрупи, p₃ – хворих 2-с підгрупи; після лікування: p₄– хворих 2-в і 2-а підгруп, p₅ – хворих 2-с і 2-а підгруп, p₆–хворих 2-с і 2-в підгруп.

Найбільш значне підвищення гемоглобіну і кількості еритроцитів відбулося у хворих, які отримували інсулін. На зменшення проявів анемії у хворих всіх підгруп, безумовно, вплинуло зменшення проявів інтоксикаційного синдрому під впливом протитуберкульозної терапії, але до цього впливу у хворих, що отримували інсулін і ретаболіл додався системний анаболічний вплив цих препаратів і мітогенна дія, за рахунок чого спостерігалася і більш виражена позитивна динаміка.

При цьому у хворих 2-в підгрупи спостерігалася найбільш значне поліпшення апетиту і більш суттєве збільшення ІМТ у порівнянні з хворими інших підгруп, що також сприяло більш швидкому зменшенню проявів анемії.

Таблиця 5.8

Показники формули крові у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп через 2 місяці після лікування ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	Паличко- ядерні нейтро- філи, %	Сегмен- тоядерні нейтро- філи, %	Лімфо- цити, %	Моно- цити, %	Еозинофіли, %
2-а підгрупа (n=20)	8,01±0,2	48,5±2,6	23,4±0,8	14,1±0,6	5,9±0,2
-до лікування	6,7±0,1	52,2±2,5	24,5±0,7	10,5±0,2	4,1±0,2
-після лікування	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$
2-в підгрупа (n=30)	7,7±0,2	48,8±2,8	24,4±0,9	13,2±0,5	5,8±0,2
-до лікування	5,1±0,1	51,8±3,1	29,9±1,2	9,4±0,3	3,6±0,1
- після лікування	$p_2 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$
	$p_4 < 0,05$	$p_4 > 0,05$	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,05$
2-с підгрупа (n=31)	7,8±0,2	47,7±3,2	24,7±0,7	14,5±0,49	5,2±0,2
-до лікування	5,4±0,1	56,3±2,4	26,9±0,8	8,3±0,23	3,1±0,2
-після лікування	$p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$
	$p_5 < 0,05$	$p_5 > 0,05$	$p_5 > 0,05$	$p_5 < 0,05$	$p_5 < 0,05$
	$p_6 > 0,05$	$p_6 > 0,05$	$p_6 > 0,05$	$p_6 < 0,05$	$p_6 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p_1 – хворих 2-а підгрупи, p_2 – хворих 2-в підгрупи, p_3 – хворих 2-с підгрупи; після лікування: p_4 – хворих 2-в і 2-а підгруп, p_5 – хворих 2-с і 2-а підгруп, p_6 – хворих 2-с і 2-в підгруп.

В основних підгрупах, особливо у хворих, що отримували інсулін, відбулося більш значне зниження ШОЕ, що було взаємопов'язане з регресією проявів анемії та більш значним зменшенням інтоксикаційного синдрому у цих хворих (див. також табл. 5.5). З останнім також було пов'язане більш значне

зниження кількості лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. Про позитивні зрушення у формулі крові у хворих всіх підгруп свідчило також підвищення відсоткової частки лімфоцитів, останнє відповідало тенденції до підвищення кількості імунокомпетентних клітин, що відображено у табл. 5.4.

Зрушення у біохімічному аналізі крові (табл. 5.9), які відбулися відносно кількості загального білку наочно продемонстрували потужний позитивний вплив на процеси білкового анаболізму обох досліджуваних препаратів: у підгрупі 2-в і 2-с відбулося істотне його підвищення у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$). У підгрупі 2-а такого підвищення не відбулося ($p > 0,05$).

Таблиця 5.9

Показники біохімічного аналізу крові у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп через 2 місяці після лікування ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	Загальний білок, г/л	Білірубін, мкмоль/л	АсАТ, ммоль/год $\times$ л	АлАТ, ммоль/год $\times$ л
2-а підгрупа (n=20)				
- до лікування	73,1 $\pm$ 0,4	13,9 $\pm$ 0,1	0,58 $\pm$ 0,02	0,59 $\pm$ 0,01
- після лікування	73,6 $\pm$ 0,2	16,9 $\pm$ 0,7	0,60 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,05
	$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
2-в підгрупа (n=30)				
- до лікування	72,9 $\pm$ 0,4	14,8 $\pm$ 0,8	0,52 $\pm$ 0,01	0,55 $\pm$ 0,03
- після лікування	76,9 $\pm$ 0,3	13,5 $\pm$ 0,4	0,32 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,02
	$p_2 < 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$
	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,05$	$p_4 < 0,05$	$p_4 > 0,05$
2-с підгрупа (n=31)				
- до лікування	73,4 $\pm$ 0,4	15,1 $\pm$ 0,5	0,51 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,03
- після лікування	78,2 $\pm$ 0,2	16,7 $\pm$ 0,4	0,38 $\pm$ 0,04	0,47 $\pm$ 0,04
	$p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 > 0,05$
	$p_5 < 0,05$	$p_5 > 0,05$	$p_5 < 0,05$	$p_5 > 0,05$
	$p_6 < 0,05$	$p_6 < 0,05$	$p_6 > 0,05$	$p_6 > 0,05$

Продовження таблиці 5.9

Підгрупи хворих	Глюкоза, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л	Тимолова проба, Од
2-а підгрупа (n=20)				
- до лікування	4,6 ± 0,2	7,4 ± 0,2	92,9 ± 1,3	5,8 ± 0,2
- після лікування	4,8 ± 0,2	5,5 ± 0,3	76,4 ± 2,6	6,7 ± 0,3
	p ₁ >0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05
2-в підгрупа (n=30)				
- до лікування	5,1 ± 0,1	8,1 ± 0,1	95,6 ± 1,2	6,3 ± 0,2
- після лікування	4,6 ± 0,2	3,4 ± 0,2	69,9 ± 1,9	4,2 ± 0,2
	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05	p ₂ <0,05
	p ₄ >0,05	p ₄ <0,05	p ₄ >0,05	p ₄ <0,05
2-с підгрупа (n=31)				
-до лікування	5,2 ± 0,2	7,9 ± 0,1	96,1 ± 1,3	6,4 ± 0,2
-після лікування	4,7 ± 0,1	5,3 ± 0,2	72,6 ± 2,6	6,3 ± 0,3
	p ₃ <0,05	p ₃ <0,05	p ₃ <0,05	p ₃ >0,05
	p ₅ >0,05	p ₅ >0,05	p ₅ >0,05	p ₅ >0,05
	p ₆ >0,05	p ₆ <0,05	p ₆ >0,05	p ₆ <0,05

Примітка. Вірогідність різниці значень показників до і після лікування: p₁ – хворих 2-а підгрупи, p₂ – хворих 2-в підгрупи, p₃ – хворих 2-с підгрупи; після лікування: p₄ – хворих 2-в і 2-а підгруп, p₅ – хворих 2-с і 2-а підгруп, p₆ – хворих 2-с і 2-в підгруп.

При аналізі динаміки трансаміназ і білірубину можна зазначити підвищення в процесі лікування концентрації білірубину у хворих 2-а підгрупи (p < 0,05) і практично незмінні рівні трансаміназ, що можна пояснити негативним впливом антимікобактеріальної терапії на функцію печінки (посилення проявів цитолізу і холестазу). У хворих 2-в підгрупи концентрація білірубину, навпаки, знизилася і стала достовірно меншою, ніж у хворих 2-а підгрупи. У хворих 2-с підгрупи концентрація білірубину незначно підвищилася. Рівні АсАТ в обох основних

підгрупах знизились ($p < 0,05$), а рівень АлАТ знизився тільки у хворих підгрупи 2-в. Такі результати можна пояснити гепатопротекторною дією обох препаратів, більш потужно проявленою в інсуліну ($p < 0,05$). Ще одним механізмом зниження активності трансаміназ могло бути зменшення утворення надлишкового азоту внаслідок більш суттєвого загальмування білкового катаболізму, оскільки печінкові ферменти беруть безпосередню участь у його нейтралізації.

Можна підкреслити також зниження концентрації в крові сечовини і креатиніну, найбільше проявлене у хворих 2-в підгрупи, що також свідчило про загальмування процесів катаболізму білків, який був спричинений тяжким хронічним стресом. Про негативний вплив антимікобактеріальної терапії на стан паренхіми печінки свідчило підвищення показників тимолової проби у хворих 2-а підгрупи.

У хворих 2-с підгрупи цей показник змін не зазнав, а у хворих 2-в підгрупи навіть достовірно знизився, що свідчило про гепатопротекторний вплив застосованих патогенетичних методів лікування, найбільше виражений у інсуліну.

В зв'язку з результатами, отриманими при вивченні біохімічного аналізу крові, ми також звернули увагу на вплив застосованих методів лікування на прояви побічної дії антимікобактеріальної терапії в обстежених хворих. Виявилося, що включення хворим 2-в підгрупи в комплексну протитуберкульозну терапію інсуліну позитивно вплинуло на частоту виникнення у них побічних реакцій на хіміопрепарати, ймовірно знижуючи частоту їх маніфестацій у порівнянні з хворими інших підгруп. Так, виникнення побічних реакцій спостерігалось у хворих 2-а підгрупи в 3,12 рази частіше ($p < 0,01$), у хворих 2-с підгрупи в 2,18 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих 2-в підгрупи, причому, максимальний позитивний вплив інсулінотерапії проявлявся здебільшого щодо токсичних проявів побічних реакцій.

Алергічні прояви побічних реакцій спостерігалися у хворих усіх підгруп майже з однаковою частотою ($p > 0,05$). Значні протекторні можливості інсулінотерапії відносно побічних реакцій хіміотерапії можна пояснити підвищенням антиоксидантної активності, нормалізацією мембранного

транспорту і структури мембран, підвищенням якості утилізації глюкози на внутрішньоклітинні біосинтетичні та енергетичні потреби, що не могло не позначитися і на гепатопротекторному ефекті, особливо підвищуючи детоксикаційні можливості печінки, і саме останнім, очевидно, зумовлений максимальний позитивний вплив терапії з використанням інсуліну на токсичну ланку побічних реакцій антибактеріальних препаратів.

Для більш детальної характеристики впливу застосованих методів лікування на клінічний перебіг ТБ, крім оцінки клінічної симптоматики у балах і аналізу лабораторних даних, ми проаналізували середні величини показників, які відображають клінічну ефективність лікування: середні строки припинення бактеріовиділення, строки загоєння каверн та середню тривалість інтенсивної фази лікування (табл. 5.10). Тривалість інтенсивної фази становила у хворих не менше 2 місяців. Частині хворих за клінічними показаннями інтенсивна фаза лікування продовжувалася до 3 або до 4 місяців, але не довше 4 місяців.

Таблиця 5.10

Показники ефективності лікування у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	Строки припинення бактеріовиділення, місяці	Строки загоєння порожнин, місяці	Тривалість інтенсивної фази лікування, місяці
2-а підгрупа (n=20)	$3,1 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$
2-в підгрупа (n=30)	$2,4 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$	$4,6 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$	$2,5 \pm 0,1$ $p_1 < 0,05$
2-с підгрупа (n=31)	$2,7 \pm 0,12$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$5,1 \pm 0,2$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	$2,81 \pm 0,1$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – хворих 2-в і 2-а підгруп, p_2 – хворих 2-с і 2-а підгруп, p_3 – хворих 2-с і 2-в підгруп

Середні строки припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду, тривалості інтенсивної фази у хворих 2-а підгрупи вірогідно відрізнялися в бік подовження в порівнянні з хворими 2-в підгрупи ($p < 0,05$). Наприклад, припинення бактеріовиділення у хворих 2-а підгрупи відбулося на 0,72 місяця пізніше, ніж у хворих 2-в підгрупи, відповідно до цього подовжувалась також інтенсивна фаза. Розбіжність показників хворих 2-а підгрупи з хворими 2-с підгрупи виявилася достовірною лише стосовно строків припинення бактеріовиділення і, відповідно, строків інтенсивної фази лікування.

Також була розрахована середня тривалість основного курсу лікування хворих, які завершили лікування по 1 категорії (табл. 5.11). У хворих підгрупи 2-а вона виявилася достовірно довшою, ніж в основних підгрупах. Найбільш короткою тривалість основного курсу лікування була у хворих, які отримували інсулін ($p < 0,05$).

Таблиця 5.11

**Тривалість основного курсу лікування у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп,
які завершили лікування по 1 категорії ($M \pm m$)**

Підгрупи хворих	Тривалість основного курсу лікування, місяці	p
2-а підгрупа (n=20)	$7,3 \pm 0,04$	
2-в підгрупа (n=30)	$6,5 \pm 0,1$	$p_1 < 0,05$
2-с підгрупа (n=31)	$6,9 \pm 0,05$	$p_2 < 0,05, p_3 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – хворих 2-в і 2-а підгруп, p_2 – хворих 2-с і 2-а підгруп, p_3 – хворих 2-с і 2-в підгруп.

А враховуючи те, що лікування з використанням анаболічних препаратів здійснювалось в період інтенсивної фази спочатку лікування ТБ, можна також зробити висновок, що саме якість початкової фази лікування ТБ переважно визначає прогноз і кінцеві наслідки лікування, оскільки можливість повного розсмоктування (*restitutio ad integrum*) має місце лише в першій інфільтративній

стадії туберкульозного запалення, або, якщо при початку лікування вже наявні некротичні (казеозні) зміни, повне відновлення в зоні деструктивних змін неможливе і процес виліковування проходить шляхом рубцювання.

Нарощування клінічного ефекту після початкової інтенсивної фази терапії відбувається набагато повільніше. Так, за даними [116], різниця в ступені швидкості загоєння патологічних змін в легенях між 1,5 і 3 місяцями лікування виражена значніше, ніж між 3 і 6 місяцями. Цими закономірностями еволюції специфічних змін в легенях пояснюється висока ефективність застосування патогенетично обгрунтованого методу корекції гормонально-метаболічних порушень в період проведення саме інтенсивної фази терапії, що й підтверджується результатами аналізу тривалості основного курсу лікування.

Оскільки одним із важливих принципів доказової медицини є оцінка суттєвих клінічних результатів лікування [230, 231], коли використовуються не так звані «сурогатні» або непрямі критерії ефективності (дані досліджень різних біосередовищ тощо), які не завжди корелюють із важливими кінцевими клінічними результатами лікування, а такі прямі показники, як захворюваність, смертність, інвалідизація, виліковування та інші. Тому нами були зіставлені частоти таких клінічно важливих наслідків, зокрема: виліковування, невдача лікування, летальний наслідок від туберкульозу, (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Результати лікування у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп

Підгрупи хворих	Виліковування		Невдача лікування		Померли	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2-а підгрупа (n=20)	11	55	8	40	1	5
2-в підгрупа (n=30)	21	70	8	26,7	1	3,3
2-с підгрупа (n=31)	20	64,5	11	35,5		

За показниками суттєвих кінцевих результатів лікування (виліковування, невдача лікування, летальний наслідок) показники трьох підгруп достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Таким чином, узагальнюючи зазначене вище, можна зробити висновок, що включення в протитуберкульозну терапію препаратів з гормональною анаболічною дією сприяє більш швидкій регресії клінічних симптомів захворювання, покращенню біохімічних, гематологічних та імунологічних показників, скороченню інтенсивної фази і основного курсу лікування, не впливаючи суттєво на кінцеві результати лікування. Це можна пояснити наявністю у цих препаратів потужних, добре вивчених метаболічних ефектів (нормалізація всіх видів обміну, поліпшення енергетичного потенціалу клітин, системна активація біосинтетичних процесів, поліпшення детоксикаційної здатності печінки, мітогенний та імуностимулюючий ефекти), на відміну від багатьох інших препаратів із доказово не доведеними ефектами і недостатньо з'ясованим механізмом дії, які іноді використовуються у патогенетичному лікуванні ТБ.

Прикладами, які демонструють особливості перебігу ТБ під впливом різних видів лікування із застосуванням препаратів анаболічної дії можуть служити такі клінічні спостереження.

Як приклад ефективності перебігу туберкульозного процесу при включенні в комплексну протитуберкульозну терапію інсуліну, наводимо виписки із історії хвороби № 199/132 хворої Н., 28 років, непрацюючої, яка перебувала на стаціонарному лікуванні з 07.09.2011 р. по 20.09.2011 р. Діагноз при вступі на лікування: В 20.0 IV клінічна стадія. ВДТБ (01.06.2011) верхньої частки правої легені (інфільтративний), Дестр + МБТ + М – К + Резист 0 Гіст 0 кат 1 ког 2 (2011).

Із анамнезу відомо, що хвора знаходиться на диспансерному обліку у лікаря-інфекціоніста центру СНІДу з 2005 року, АРТ не отримувала. ТБ виявлений за зверненням зі скаргами на підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$, загальну слабкість, поганий апетит, схуднення.

Загальний стан пацієнтки відносно задовільний. Маса тіла – 53 кг, зріст – 173 см, ІМТ – 17. Статура нормостенічна, шкіряні покриви бліді. Кількість дихальних рухів – 21 за 1 хв. Грудна клітка звичайної форми, обидві її половини симетрично беруть участь в акті дихання. При перкусії відмічалось вкорочення перкуторного звуку в проекції верхньої частки правої легені. При аускультатії дихання везикулярне, хрипи не вислуховувалися. Пульс і кількість серцевих скорочень – 86 за 1 хв, ділянки серця без патологічних відхилень, серцева діяльність ритмічна, тони серця помірно ослаблені.

Результати лабораторних і рентгенологічних методів обстеження при вступі на лікування:

1. Клінічний аналіз крові 08.06.2011 р.: Ер – $3,79 \times 10^{12}/л$; Нб – 100 г/л; КП – 0,9; лейкоцити – $3,3 \times 10^9/л$; еозинофіли – 8 %; паличкоядерні – 3 %; сегментоядерні – 61 %; лімфоцити – 23 %; моноцити – 5 %; ШОЕ – 35 мм/год.

2. Дослідження мокротиння: а) мікроскопічним методом кислотостійкі бактерії не виявлені, бактеріологічним методом від 14.06.2011 р. ріст МБТ 9 колоній зі збереженою чутливістю до H, R, E, S.

3. Рентгенологічне дослідження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки і томограми верхньої частки правої легені 01.06.2011 р.): на рівні 1 ребра виявляється інфільтративна тінь неоднорідної структури з порожниною деструкції до 1 см в діаметрі з запальною «доріжкою» до кореня легені. Тінь серця та куполи діафрагми без особливостей, плевральні синуси вільні.

4. Біохімічний аналіз крові 17.06.2011 р.: загальний білок – 69 г/л; АлАТ – 0,5 ммоль/год×л; АсАТ – 0,33 ммоль/год×л; білірубін – 11,63 мкмоль/л; глюкоза – 4,9 ммоль/л; сечовина – 8,4 ммоль/л; креатинін – 150 ммоль/л; тимолова проба – 4,9 Од.

5. 09.06.2011 р. CD4+ 21 %, 170 кл/мкл⁻¹; CD8+ 24 %, 311 кл/мкл⁻¹; вірусне навантаження ВІЛ-1 методом ЗТ-ПЛР – 74085 РНК копій/мл.

6. Концентрація гормонів в крові: кортизолу – 415 нмоль/л; АКТГ – 70 пг/мл; глюкагон – 170 нг/л; інсулін – 52 пмоль/л; коефіцієнт інсулін/глюкагон – 0,3.

7. Екскреція адреналіну – 87 нмоль/добу; норадреналіну – 130 нмоль/добу; коефіцієнт адреналін/норадреналін – 0,67.

Хворій була призначена 4-х компонентна схема лікування згідно з 1 категорії (H R E Z). В комплексну протитуберкульозну терапію у періоді інтенсивної фази лікування на 2 місяці був включений інсулін за схемою: 3 МОД інсуліну за 20 хвилин перед сніданком, 6 МОД – перед обідом і 2 МОД – перед вечерею. Лікування інсуліном хвора переносила задовільно, алергічних, гіпоглікемічних та інших ускладнень не спостерігалось.

Через 2 місяці від початку лікування хвора скарг не висувала, стан був задовільний. ІМТ збільшився до 21 кг/м² (на початку лікування – 17 кг/м²), оскільки маса тіла хворої збільшилася на 10 кг.

При рентгенологічному контролі (оглядова рентгенограма органів грудної клітки 05.09.2011 р.) у правій легені за ключицею ділянка фіброзу.

Результати лабораторних методів обстеження через 2 місяці від початку лікування були такими:

1. Клінічний аналіз крові 03.08.2011р.: Ер – $3,7 \times 10^{12}$ /л; Нв – 132 г/л ; КП – 1,0; лейкоцити – $3,7 \times 10^9$ /л; сегментоядерні – 77 %; лімфоцити – 15 %; моноцити – 8 %; ШОЕ – 10 мм/год.

2. Біохімічний аналіз крові 03.08.2011 р.: загальний білок – 70 г/л; АлАТ – 0,5 ммоль/год×л; АсАТ – 0,33 ммоль/год×л; білірубін – 19,02 мкмоль/л; глюкоза – 4,7 ммоль/л; сечовина – 8,0 ммоль/л; креатинін – 110 ммоль/л; тимолова проба – 4,5 Од.

3. 03.08.2011 р. CD4+ 32 %, 460 кл/мкл⁻¹; CD8+ 27 %, 330 кл/мкл⁻¹.

4. Концентрація гормонів в крові: кортизолу – 313 нмоль/л; АКТГ – 50 пг/мл; глюкагону – 95 нг/л; інсуліну – 48 пмоль/л; коефіцієнт інсулін/глюкагон – 0,5.

5. Екскреція адреналіну – 48 нмоль/добу; норадреналіну – 106 нмоль/добу; коефіцієнт адреналін/норадреналін – 0,45.

Після отримання 60 доз препаратів і зафіксованого абацилювання по мазку хвора була переведена на підтримуючу фазу в умовах амбулаторного лікування.

Всього за курс лікування хвора отримала 180 доз АМБП і за критеріями виліковування була переведена до категорії 5.1 з діагнозом: залишкові зміни ТБ у вигляді фіброзу верхньої частки правої легені.

Прикладом, який демонструє особливості перебігу туберкульозного процесу, а також динаміку стану гормональних систем адаптації при застосуванні в комплексній протитуберкульозній терапії нандролону може бути таке спостереження. Виписка з історії хвороби № 163/107 хворого К., 28 років, непрацюючого, який перебував на стаціонарному лікуванні з 06.05.2011 р. по 06.09.2011 р. Діагноз при вступі на лікування: В 20.0 IV клінічна стадія. ВДТБ (06.05.2011) легень (дисемінований), Дестр – МБТ – М – К 0 Резист 0 Гіст 0 Лівобічний ексудативний плеврит кат 1 ког 2 (2011). Ускладнення основного захворювання: Кахексія 2 ст.

Із анамнезу відомо, що хворий знаходиться на диспансерному обліку у лікаря-інфекціоніста центру СНІДу з 2010 року, АРТ не отримував. ТБ виявлений за зверненням з приводу скарг на підвищення температури тіла до 38,5°C, загальну слабкість, схуднення більше, ніж на 10 кг за останній місяць, задишку при незначному фізичному навантаженні.

Загальний стан пацієнта середньої тяжкості. Маса тіла – 50 кг, зріст – 175 см, ІМТ – 16. Статура нормостенічна, хворий виснажений, шкіряні покриви бліді. Кількість дихальних рухів – 24 за 1 хв. Грудна клітка звичайної форми, обидві її половини симетрично беруть участь в акті дихання. При перкусії відмічалася вкорочення перкуторного звуку в нижніх відділах до 2-го ребра зліва, над цією ж ділянкою значно ослаблене дихання при аускультатії, хрипи не вислуховувалися. Пульс і кількість серцевих скорочень – 90 за 1 хв., серцева діяльність ритмічна, тони серця помірно ослаблені.

Результати лабораторних і рентгенологічних методів обстеження при вступі на лікування:

1. Клінічний аналіз крові 10.05.2011 р.: Ер – $2,68 \times 10^{12}/л$; Нб – 68 г/л; КП – 0,9; лейкоцити – $4,7 \times 10^9/л$; еозинофіли – 6 %; паличкоядерні – 5 %; сегментоядерні – 63 %; лімфоцити – 16 %; моноцити – 10 %; ШОЕ – 35 мм/год.

2. Дослідження мокротиння: а) мікроскопічним методом кислотостійкі бактерії не виявлені, бактеріологічним методом від 06.05.2011 р. ріст МБТ 19 колоній зі збереженою чутливістю до H, R, E.

3. Рентгенологічне дослідження (оглядова рентгенограма органів грудної клітки 24.05.2011 р.): зліва від діафрагми до 2-го ребра затемнення за рахунок рідини у плевральній порожнині. В обох легенях дисемінація дрібними вогнищами низької інтенсивності. Тінь серця без особливостей.

4. Біохімічний аналіз крові 13.05.2011 р.: загальний білок – 79 г/л; АлАТ – 0,6 ммоль/год×л; АсАТ – 0,33 ммоль/год×л; білірубін – 16,57 мкмоль/л; глюкоза – 3,7 ммоль/л; сечовина – 4,3 ммоль/л; креатинін – 110 ммоль/л; тимолова проба – 2,5 Од.

5. 13.05.2011 р. CD 4+ 19 %, 140 кл/мкл⁻¹; CD8+ 23 %, 278 кл/мкл⁻¹; вірусне навантаження ВІЛ-1 методом ЗТ-ПЛР – 426661 РНК копій/мл.

6. Концентрація гормонів в крові: кортизолу – 405 нмоль/л; АКТГ – 66 пг/мл; глюкагон – 180 нг/л; інсулін – 45 пмоль/л; коефіцієнт інсулін/глюкагон – 0,25.

7. Екскреція адреналіну – 120 нмоль/добу; норадреналіну – 143 нмоль/добу; коефіцієнт адреналін/норадреналін – 0,84.

Хворому була призначена 4 компонентна схема лікування згідно з 1 категорією (H R E Z). В комплексну протитуберкульозну терапію у періоді інтенсивної фази лікування на 2 місяці був включений нандролон за схемою: 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижні. Лікування нандролоном хворий переносив задовільно, токсичних і алергічних ускладнень не спостерігалось.

Через 2 місяці від початку лікування хворий скаржився лише на слабкість, загальний стан був задовільний. ІМТ збільшився до 19 кг/м² (на початку лікування – 16 кг/м²), оскільки маса тіла хворого збільшилася на 9 кг.

При рентгенологічному контролі (оглядова рентгенограма органів грудної клітки 10.08.2011 р.) у верхній частці правої легені спостерігається часткове розсмоктування дрібновогнищевих тіней, у лівому косто-діафрагмальному синусі

невелика кількість рідини, у лівій легені в 6 сегменті ділянка фіброзу. Культуральним методом за 10.06.2011 р. встановлена відсутність росту МБТ.

Результати лабораторних методів обстеження через 2 місяці від початку лікування були такими:

1. Клінічний аналіз крові 09.08.2011 р.: Ер – $4,12 \times 10^{12}/\text{л}$; Нб – 118 г/л; КП – 1,0; лейкоцити – $3,5 \times 10^9/\text{л}$; сегментоядерні – 52 %; лімфоцити – 38 %; моноцити – 13 %; ШОЕ – 30 мм/год.

2. Біохімічний аналіз крові 02.09.2011 р.: загальний білок – 80 г/л; АлАТ – 0,65 ммоль/год $\times$ л; АсАТ – 0,5 ммоль/год $\times$ л; білірубін – 18,37 мкмоль/л; глюкоза – 4,3 ммоль/л; сечовина – 6,5 ммоль/л; креатинін – 103,8 ммоль/л; тимолова проба – 4,2 Од.

3. 09.08.2011 р.: CD4+ 31 %, 450 кл/мкл⁻¹; CD8+ 25 %, 305 кл/мкл⁻¹.

4. Концентрація гормонів в крові 09.08.2011р.: кортизолу – 280 нмоль/л; АКТГ – 48 пг/мл; глюкагону – 60 нг/л; інсуліну – 54 пмоль/л; коефіцієнт інсулін/глюкагон – 0,9.

5. 09.08.2011р.: екскреція адреналіну – 55 нмоль/добу; норадреналіну – 74 нмоль/добу; коефіцієнт адреналін/норадреналін – 0,74.

Після 2 місяців лікування у стаціонарі хворий був виписаний в задовільному стані для продовження амбулаторного лікування у підтримуючій фазі лікування, а через 6 місяців від початку основного курсу лікування переведений до категорії 5.1 з діагнозом: залишкові зміни ТБ у вигляді фіброзу і щільних вогнищ у легенях.

Аналіз представлених виписок з історій хвороб демонструє ефективність запропонованих методів корекції гормонально-метаболических показників та їх позитивний ефект щодо перебігу туберкульозного процесу у легенях, а також добру переносимість і відсутність небажаної побічної дії при застосуванні інсуліну і ретаболілу. Досягнута ефективність лікування, підтверджена результатами лабораторних досліджень у окремо взятих пацієнтів, відображає загальні тенденції, виявлені в групах спостереження.

Висновки до розділу 5

1. Функціональне напруження гіпофізарно-наднирникової системи після 2-х місячного антимікобактеріального лікування зберігається у хворих всіх підгруп, віддзеркалюючи наявність інтоксикаційного та гіпоксичного синдромів, які за цей період лікування повністю не усуваються, а лише зменшуються, проте застосування обох анаболічних препаратів значно зменшує дисоціацію між кортизолом і АКТГ, що свідчить про відновлення функції кори наднирників, а у хворих, які отримували інсулін, відбувається ще й достовірне зниження базальної кортизолемії.

2. Найбільш значне зниження активності САС за рахунок її адреналової ланки з одночасним відновленням її функціональних резервних можливостей відбулося у хворих, які одержали інсулінотерапію.

3. Достовірне зниження концентрації глюкагону і підвищення коефіцієнту інсулін/глюкагон, який віддзеркалює метаболічну рівновагу, в порівнянні з показниками до лікування відбулося лише у хворих 2-в і 2-с підгруп; найбільш значним і достовірним це підвищення зафіксовано у хворих 2-в підгрупи. Тим не менше, і через 2 місяці від початку лікування направленість метаболічної рівноваги у хворих всіх підгруп залишалася зрушеною в бік переважання процесів катаболізму.

4. У хворих 2-в підгрупи відбулося більш значне, ніж у хворих 2-а підгрупи, підвищення абсолютної кількості імунокомпетентних клітин, а також, на відміну від хворих 2-а підгрупи, достовірне підвищення відносної кількості CD4+ (%). У хворих, які отримували нандролон, покращення імунологічних показників було менш вираженим, ніж у хворих 2-в підгрупи, але більшим, ніж у хворих, котрі отримували тільки антимікобактеріальну терапію.

5. Динаміка клінічних ознак відобразила більш повільну їх інволюцію у хворих, яким не проводилося патогенетичне лікування, а інсулін щодо впливу на клінічну симптоматику виявив більшу ефективність в порівнянні з нандролоном, особливо щодо зменшення проявів інтоксикаційного синдрому і ознак кахексії.

6. В основних підгрупах, особливо у хворих, що отримували інсулін, відбулося більш значне поліпшення гематологічних та біохімічних показників: зменшення проявів анемії, зниження ШОЕ, позитивні зрушення у формулі крові, підвищення кількості загального білку, зменшення активності трансаміназ. Зниження рівня сечовини і креатиніну, найбільш проявлене у хворих 2-в підгрупи, свідчило про загальмування процесів білкового катаболізму.

7. Включення в комплексну протитуберкульозну терапію анаболічних препаратів скорочує частоту розвитку побічних реакцій на хіміопрепарати. Так, виникнення побічних реакцій спостерігалось у хворих контрольної підгрупи в 3,12 рази частіше ($p < 0,01$), у хворих, які отримували ретаболіл в 2,18 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих, які отримували інсулін, причому, максимальний позитивний вплив інсулінотерапії проявлявся здебільшого до токсичних проявів побічних реакцій. Алергічні прояви побічних реакцій спостерігалися у хворих всіх підгруп майже з однаковою частотою, ($p > 0,05$).

8. Призначення інсуліну сприяє скороченню строків припинення бактеріовиділення в середньому на $(0,7 \pm 0,2)$ місяця, загоєння порожнин розпаду на $(0,6 \pm 0,2)$ місяця. За рахунок цього відбулося зменшення на 18 % кількості хворих, яким інтенсивна фаза продовжувалася більше, ніж на 2 місяці. Ефективність нандролону була дещо нижчою і достовірно проявилася тільки стосовно скорочення строків припинення бактеріовиділення.

9. Лікування з застосуванням анаболічних препаратів істотно не впливає на частоту суттєвих кінцевих результатів лікування (виліковування або невдача лікування), ($p > 0,05$).

Матеріали розділу опубліковані в роботах:

1. Загута, Ю. Б. Вплив ретаболілу на гематологічні і біохімічні показники хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – №1(16). – С. 33 – 39.

2. Загута, Ю. Б. Вплив препаратів з анаболічною дією на динаміку показників функціонального стану адренокортикальної системи у хворих на ко-

інфекцію, туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Укр. пульмонол. журнал. – 2016. – № 3. – С. 49 – 52.

3. Загута, Ю. Б. Зміни функціонального стану симпатико-адреналової системи при застосуванні інсуліну і ретаболілу в комплексному лікуванні у хворих на ко-інфекцію, туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2016. – № 3. – С. 88 – 92.

4. Загута, Ю. Б. Вплив застосування ретаболілу на частоту побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати у хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом [Текст] / Ю. Б. Загута, Р. Г. Процюк, О. Г. Андреева, О. Є. Бегоулев, Ю. А. Варченко // Науково-практичний журнал «Проблеми екології та медицини». Матеріали Всеукраїнської науково-методичної конференції «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення». – 2012, Полтава. – Том 17, №1-2 (Додаток 1). – С. 19–20.

5. Загута, Ю. Б. Вплив застосування інсуліну на клінічні показники при комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ / Ю. Б. Загута // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики», 6-7 березня 2015 року, м. Київ, Україна. Збірник наукових робіт. – Київ. – 2015. – С. 44–46.

6. Пат. 73001 Україна МПК (2012) А61К35/00. Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом [Текст] Ю.Б. Загута, Р.Г. Процюк, О.Г. Андреева, О.Є. Бегоулев; заявники та патентовласники Загута Юлія Борисівна, Процюк Радуга Георгійович, Андреева Олена Германівна, Бегоулев Олег Євгенович. – №u201201154; заявл. 06.02.2012; опубл. 10.09.2012, Бюл. №17. – 1 с.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Одна з фундаментальних концепцій сучасної теоретичної медицини стверджує, що всі різноманітні зміни гормонально-метаболических реакцій, які виникають при захворюванні, на початку за своєю природою є реакціями захисту, адаптації та компенсації і тільки тоді, коли втрачається їх внутрішня скоординованість або відбувається виснаження функціональних систем, вони перетворюються на патологічні, вмикаючи хибне коло взаємного потенціювання і починають відігравати самостійну негативну роль у патогенезі захворювання. Саме під таким кутом зору нами розглядались та інтерпретувались результати, отримані при вивченні функціонального стану гормональних систем адаптації та розробці методів корекції їх порушень у хворих на туберкульоз легень, поєднаний з ВІЛ-інфекцією.

У більшості хворих на поєднану патологію ТБ/ВІЛ на тлі імунодефіциту наявні виражені гормонально-метаболическі порушення, що призводять до таких ускладнень, як кахексія, порушення функції печінки, гематологічні і біохімічні розлади, погана переносність протитуберкульозної терапії та інші, що загалом має наслідком більш низьку ефективність лікування і частіший розвиток резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів, ніж у ВІЛ-негативних хворих на ТБ. Вочевидь, без корекції зазначених вище порушень неможливо досягти високої результативності лікування, тому з'ясування патогенезу гормонально-метаболических механізмів цих порушень і пошук нових ефективних методів їх корекції залишається актуальною медичною задачею.

У хворих на ТБ/ВІЛ недостатньо вивчені особливості функціонування основних гормональних систем адаптації (гіпофізарно-наднирникової і САС) та активності глюкагону, залежність їх функціонального стану від ступеню імуносупресії, а також їх роль у патогенезі метаболических порушень. Також існує мало даних про ефективність і можливості застосування в лікуванні хворих на ко-інфекцію гормональних препаратів з системною анаболічною дією.

Для вирішення завдань, поставлених в дослідженні, яке планувалося як відкрите, контрольоване, порівняльне, проспективне, рандомізоване. Всього було обстежено 111 дорослих хворих на різні клінічні форми ВДТБ легень I категорії. Серед них у 81 хворого ТБ був асоційований з ВІЛ-інфекцією (1-ша група), 30 хворих на аналогічні форми ТБ були ВІЛ-негативними (2-га група). При порівняльному аналізі клініко-лабораторних показників та результатів методик власних досліджень хворих цих груп були визначені особливості клінічного перебігу ТБ та функціонального стану гормональних систем адаптації хворих на ВДТБ в поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Власні дослідження, які дозволяють оцінити функціональний стан гормональних систем стресової адаптації включали визначення концентрації кортизолу, АКТГ, глюкагону в крові, екскреції КА (адреналіну і норадреналіну) в добовій сечі. Стан клітинної ланки імунітету оцінювався за визначенням в периферичній крові клітин, що експресують на поверхні мембран CD4⁺ антиген (Т-хелпери/індуктори) та CD8⁺ антиген (Т-супресори/кілери), відносний показник (%), абсолютний показник (кл/мкл⁻¹).

З метою вивчення клінічної ефективності гормональних препаратів з системною анаболічною дією хворі 2-ої групи були розподілені на групу порівняння 2-а (20 осіб), і дві основні групи, серед яких групу 2-в склали 30 хворих і групу 2-с склав 31 хворий. Хворі групи порівняння отримували тільки стандартизовану антимікобактеріальну терапію, хворі групи 2-в – антимікобактеріальну терапію з включенням в неї інсуліну, хворі групи 2-с – стандартизовану антимікобактеріальну терапію з включенням в неї нандролону. За характеристиками туберкульозного процесу склад підгруп був ідентичним.

Оцінка клінічної ефективності проводилася за визначенням клінічного перебігу захворювання: зникнення симптомів інтоксикації і бронхо-легеневих симптомів, припинення бактеріовиділення, закриття порожнин розпаду та регресія вогнищево-інфільтративних змін в легенях за даними рентгенологічного обстеження, розраховувалась середня тривалість інтенсивної фази і основного курсу лікування. Оцінювалися також результати лікування по закінченню

лікування по 1 категорії.

При аналізі особливостей шляхів виявлення ТБ було з'ясовано, що в цілому активним шляхом (профогляди) майже вдвічі частіше, ніж у ВІЛ-позитивних, ТБ знаходили у ВІЛ-негативних осіб, що можна пояснити недостатнім охопленням ВІЛ-позитивних осіб профілактичною флюорографією органів грудної клітки. Це, в свою чергу, може бути пов'язане з соціальними особливостями цього контингенту, які ускладнюють його залучення до профілактичних обстежень та недостатньою профілактичною роботою центру СНІДу, при тому, що тривалість інтоксикаційного синдрому, яка передувала виявленню ТБ у цих хворих була набагато довшою, ніж у ВІЛ-негативних осіб.

Серед клінічних особливостей перебігу ТБ у ВІЛ-позитивних хворих слід відзначити більш тяжкий перебіг ТБ, який за сумарною оцінкою у балах достовірно відрізнявся від такого у хворих на ТБ без супутньої інфекції ($p < 0,05$). Це відбувалось переважно за рахунок більш вираженої інтенсивності проявів інтоксикаційного синдрому (температурної реакції, схуднення, виснаження), більшої поширеності легеневого процесу, вираженим біохімічним і гематологічним порушеннями. Рентгенологічні особливості ТБ полягали у переважанні середньо- і нижньочасткової локалізації інфільтратів при інфільтративному ТБ, частішому задіянні лімфатичних вузлів у хворих на ко-інфекцію. Частота наявності порожнин розпаду при інфільтративному ТБ спостерігалася у хворих обох груп однаково часто ($p > 0,05$), а при дисемінованому ТБ порожнини розпаду у хворих на дисемінований ТБ 1 групи спостерігалися частіше, ніж у хворих на аналогічну форму ТБ, поєднаного з ВІЛ-інфекцією.

Прояви виснаження (кахексії) були оцінені за розрахунком ІМТ, який у хворих на ТБ, як і у хворих на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, достовірно відрізнявся від показника здорових осіб у бік зниження. Найнижчий ІМТ спостерігався у хворих на ко-інфекцію. Слід зазначити, що у більше ніж половини хворих з ВІЛ-інфекцією ІМТ був нижче нормальних показників, переважна більшість саме цих хворих скаржилася на поганий апетит, виражену загальну

слабкість, погіршення сну, підвищену до фебрильних цифр температуру тіла. У 37,0 % хворих 2-ої групи відмічалось зниження маси тіла більше, ніж на 10 % за період, який становив близько 3 місяців до моменту звернення по медичну допомогу.

Глюкокортикоїдна функція до початку лікування була достовірно напруженою у хворих обох груп спостереження, віддзеркаленням чого був підвищений рівень як кортизолу, так і АКТГ у порівнянні зі здоровими особами. Особливістю функціонального стану гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на ко-інфекцію у порівнянні з ВІЛ-негативними хворими була її більш низька активність (достовірно знижені в порівнянні з хворими на ТБ без супутньої ВІЛ-інфекції концентрації кортизолу і АКТГ), що відображає вичерпання її функціональних резервних можливостей, у тому числі адекватного протизапального впливу, особливо проявлене зниженням функції кори наднирників. Це мало місце на тлі більш поширених легеневих процесів, а також більшої тривалості інтоксикаційного синдрому. Отримані дані можна пояснити вичерпанням функціональних резервних можливостей цієї важливої системи стресової адаптації у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, яке відбувалося, ймовірно, ще за період часу, який передував розвитку ТБ.

Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи також виявив залежність від клінічної форми ТБ (інфільтративна або дисемінована), суттєвий вплив на величину гормональних показників мала поширеність легеневого процесу тільки у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ. Зазначена особливість полягала у достовірно нижчому вмісті і кортизолу, і АКТГ у хворих на дисемінований ТБ в порівнянні з хворими на інфільтративний ТБ. Таким чином, у хворих на ВІЛ-інфекцію розвиток саме дисемінованого туберкульозу віддзеркалює більш виражену тенденцію до генералізації туберкульозного процесу і супроводжується значною дисфункцією аденокортикальної системи.

Висока загальна секреторна активність САС у хворих обох груп проявилася підвищеними рівнями екскреції біологічно активної фракції КА, у першу чергу адреналіну (у 3 – 4 рази в порівнянні зі здоровими). Найбільш значне підвищення

вмісту адреналіну відбулося у хворих на поєднану патологію: у хворих 2-ої групи його вміст був у 1,4 рази вищий, ніж у 1 групі ($p < 0,05$). Щодо вмісту норадреналіну, то він достовірно відрізнявся від такого у здорових осіб у бік збільшення екскреції тільки у хворих 2-ої групи ($p < 0,05$). Суттєвої різниці вмісту норадреналіну між групами хворих не було ($p > 0,05$). Найбільше значення коефіцієнту симпатико-адреналової дисоціації (відношення адреналін/норадреналін) спостерігалось у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ; такий тип реагування на стресорні чинники вважається менш економним і проявляється неадекватними змінами в САС. Зазначені зміни через низку метаболічних наслідків, які вони викликають, можуть виступати самостійними чинниками негативного впливу на патогенез туберкульозного процесу.

Значне підвищення концентрації глюкагону у хворих всіх груп свідчив про задіяння і цієї гормональної системи, одночасно з гіпофізарно-наднирникової і САС, у реагуванні на такий стресорний чинник, яким був туберкульозний процес і туберкульозний процес у поєднанні з ВІЛ. При цьому більш значна функціональна активність системи глюкагону спостерігалася у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ. За умов значної активації контрінсулінових гормональних систем у хворих обох груп логічно було б очікувати виявлення гіперінсулінемії, однак цього не спостерігалось. Цей факт можна пояснити відносною недостатністю функції інсулярного апарату, розвиток якої, ймовірно, відбувався під впливом довготривалого інтоксикаційного і гіпоксичного синдрому, що супроводжували туберкульозний процес і перебіг ВІЛ-інфекції.

Внаслідок вищезазначеного стану коефіцієнт співвідношення інсулін/глюкагон виявився у хворих на ТБ обох груп значно нижчим ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), а найбільш низьким він виявився у хворих 2-ої групи. Такі величина співвідношення інсулін/глюкагон свідчать, що стан метаболічних реакцій у хворих на ТБ, а особливо у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, у багатьох рисах є схожим на стан метаболізму людини, яка голодує, тобто, загальна направленість метаболізму зміщена у бік домінування катаболічних реакцій, а враховуючи те, що у обстежених хворих виявлено підвищений вміст всіх

досліджених нами гормонів стресадаптивної ланки, можна вважати, що у хворих на ТБ відбувається системне посилення реакцій катаболізму (глікогенолізу і глюконеогенезу у печінці, глікогенолізу і гліколізу у м'язах, ліполізу, білкового катаболізму, підвищенні рівня основного обміну). При цьому найбільш значний зсув у бік катаболічних процесів спостерігається у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Тезу щодо існування конкретних метаболічних наслідків тривалої підвищеної активності гормональних систем стресової адаптації підтверджує наявність позитивного кореляційного зв'язку величини співвідношення інсулін/глюкагон з таким показником, як ІМТ хворих. Отже, на підставі одержаних результатів можна говорити про активне задіяння гормональної складової у патогенезі такого ускладнення ТБ/ВІЛ, як кахексія, та стверджувати про патогенетичну доцільність призначення з метою компенсації зазначених порушень екзогенного інсуліну або іншого препарату з анаболічними властивостями.

Оскільки в літературних джерелах вказується на наявність вираженої кореляції гематологічних і метаболічних показників у хворих на поєднану патологію ТБ/ВІЛ зі ступенем імуносупресії, нами була проаналізована залежність функціональних параметрів гормональних систем від ступеню імунодефіциту. По мірі наростання імуносупресії відбуваються різнонаправлені зміни гормональних функцій: концентрація кортизолу знижується, а концентрації глюкагону та адреналіну нарастають, що свідчить про виснаження у хворих на ко-інфекцію, ТБ/ВІЛ з вираженим ступенем імуносупресії механізмів стресової адаптації, при такому стані за завжди вмикаються неконтрольовані процеси ушкодження і має ознаки розвитку кататоксичного стану (третя стадія загального адаптаційного синдрому, дистрес), при цьому виявлені нами особливості функціонального стану основних гормональних систем стресової адаптації можуть бути самостійним фактором негативного впливу на перебіг туберкульозного процесу.

Після з'ясування особливостей функціонального стану гормональних систем стресадаптивної ланки у хворих на ТБ/ВІЛ хворим основної підгрупи 2-в в

лікування було включено інсулін, а хворим підгрупи 2-с – нандролон. Інсулін призначався за методикою, запропонованою [175]: щоденно строком 2 місяці підшкірно, починаючи з добової дози 0,1 МО/кг маси тіла. Протягом тижня добова доза поступово підвищувалась до 0,2 МО/кг маси тіла, залишаючись такою до закінчення лікування. Добова доза інсуліну розподілялася на три прийоми: за 20 хвилин перед сніданком, обідом і вечерею у співвідношенні 2:3:1 відповідно. Нандролон призначався по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижні, курс лікування складав 2 місяці.

Застосована методика лікування інсуліном забезпечувала відсутність гіпоглікемічних проявів, що вважалось нами важливою умовою ефективності лікування, оскільки клінічні симптоми гіпоглікемії (виникають при зниженні глікемії нижче 3,2 ммоль/л або при швидкому зниженні глікемії) супроводжуються підвищенням тону САС і продукції контрінсулінових гормонів, нарощування ефектів яких ми вважали небажаними.

За характером туберкульозного процесу склад підгруп 2-а, 2-в і 2-с був ідентичним. Після застосування інсуліну і ретаболілу у групах хворих, що зіставляються протягом однакового терміну (2 місяці) по закінченню курсу лікування були повторно визначені показники, які характеризують стан гормональних систем адаптації, оцінена клінічна результативність лікування і за отриманими даними проведена порівняльна оцінка ефективності обох препаратів.

Динаміка змін концентрації кортизолу і АКТГ у хворих із застосуванням різних видів лікування засвідчила зниження показника базальної кортизолемії у хворих всіх підгруп у порівнянні з показником до початку лікування, але лише у хворих 2-в підгрупи це зниження виявилось достовірним ($p < 0,05$), але нормалізації концентрації кортизолу у крові не наставало навіть у хворих цієї підгрупи. Таким чином, функціональне напруження адренокортикальної системи зберігається після двомісячного антимікобактеріального лікування, віддзеркалюючи наявність інтоксикаційного та гіпоксичного синдромів, які за цей період лікування не усуваються, а лише зменшуються.

Аналогічної направленості змін зазнала концентрація АКТГ: у хворих всіх підгруп відбулося зниження його концентрації, але достовірним у порівнянні з показником до лікування воно було лише у хворих 2-в і 2-с підгруп і лише у пацієнтів, які отримували інсулінотерапію концентрація АКТГ перестала достовірно відрізнятися від такої у здорових осіб ($p > 0,05$). Також під впливом лікування із застосуванням анаболічних препаратів відбулося значне зменшення дисоціації між цими гормонами, наближення їх показників до показників здорових осіб ($p < 0,05$), чого не відбулося у хворих, які не отримували корекції. Отримані результати засвідчили відновлення в першу чергу функції кори наднирників.

На наш погляд, у відновленні адаптаційного потенціалу регуляторної системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, крім поліпшення функціонального стану кори наднирників, відіграли роль і інші чинники, обумовлені фармакодинамічними ефектами інсуліну і нандролону, серед яких збільшення накопичення і поліпшення утворення макроергічних сполук та резервування енергетичних запасів у клітинах, що відбулося у хворих під впливом застосованих нами методів корекції, особливо виражене при призначенні інсулінотерапії.

Таким чином, застосовані методики лікування з використанням препаратів з анаболічною дією сприяли більш значному, ніж це спостерігалось за їх відсутності, зниженню активності САС (в її адреналовій ланці) з одночасним відновленням її функціональних резервних можливостей щодо реалізації реакцій стресової адаптації (нормалізація коефіцієнту симпатико-адреналової дисоціації). Зазначені зміни найбільше проявилися у хворих, які одержали інсулінотерапію.

Після курсу лікування достовірно зниження концентрації глюкагону у порівнянні з показниками до лікування відбулося лише у хворих 2-в і 2-с підгруп, найнижча концентрація глюкагону відмічалася у хворих, яким призначався інсулін. Пояснення останньому полягає в особливостях фізіологічних механізмів взаємодії цих гормонів – інсулін пригнічує секреторну відповідь α -клітин. Проте, незважаючи на зниження концентрації глюкагону у хворих всіх підгруп, і після лікування зберігалась різниця вмісту глюкагону зі здоровими особами. За рахунок

зниження концентрації глюкагону коефіцієнт інсулін/глюкагон, що віддзеркалює метаболічну рівновагу, підвищився у всіх хворих, найбільш значним і достовірним це підвищення у порівнянні з показником до лікування зафіксовано у хворих 2-в і 2-с підгрупи. Тим не менш, у порівнянні зі здоровими особами направленість метаболічної рівноваги у хворих всіх підгруп залишалася зрушеною в бік переважання процесів катаболізму.

Можна допустити, що саме по собі зниження активності САС і системи глюкагону сприяло ослабленню проявів інсулінорезистентності, посиленого глюконеогенезу та глікогенолізу і відновленню метаболічної рівноваги на рівні організму. Зниження активності цих гормональних систем також підтверджувало правильність обраної нами методики застосування інсуліну, при якій були відсутні клінічні прояви гіпоглікемії, яка є потужним активатором САС і системи глюкагону.

Щодо впливу різних видів лікування на імунологічні показники, то навіть тільки під впливом однієї протитуберкульозної терапії через 2 місяці у хворих 2-а підгрупи відбулось достовірне підвищення абсолютного рівня CD4+ і CD8+ клітин, але відносний відсотковий їх рівень і величина IPI при цьому суттєвих змін не зазнав ($p > 0,05$). У хворих 2-в підгрупи відбулося більш значне, ніж у хворих 2-а підгрупи підвищення абсолютної кількості імунокомпетентних клітин, а також, на відміну від хворих 2-а підгрупи, достовірне підвищення відносної кількості CD4+ (%). Спостерігалось також покращення величини IPI, яка підвищилась у порівнянні з початковим рівнем майже вдвічі ($p < 0,05$), чого не спостерігалось в групі хворих, які не отримували корекції гормонально-метаболічних процесів. Але абсолютної кількості CD4+, притаманної здоровим особам, показники хворих 2-в підгрупи, як і інших підгруп, не досягли ($p < 0,05$).

У хворих, які отримували нандролон, покращення імунологічних показників було менш вираженим, ніж у хворих 2-в підгрупи, але більшим, ніж у хворих, які отримували тільки антимікобактеріальну терапію: так, наприклад, відносний рівень CD4+ (%) збільшився достовірно в порівнянні з показником до лікування, але не наблизився до величин, притаманних здоровим особам в тій мірі, як це

відбулося у хворих 2-в підгрупи.

Отримані нами результати можна пояснити інтегральним проявом клітинних біохімічних ефектів інсуліну, які мають наслідком нормалізацію всіх видів обміну, поліпшення енергетичного потенціалу клітин, системну активацію біосинтетичних процесів, а особливо притаманним інсуліну мітогенним та імуностимулюючим ефектом. Позитивний достовірний вплив ретаболілу на деякі імунологічні показники теж мав місце, але він був не настільки кількісно і якісно виражений, як вплив інсуліну, що можна пояснити, можливо, більш вузьким спектром його метаболічних ефектів.

Подібну тенденцію виявлено також у відношенні деяких інших гематологічних показників. Щодо проявів анемії, то підвищення рівня гемоглобіну відбулося у хворих усіх підгруп ($p < 0,05$), проте кількість еритроцитів достовірно підвищилась тільки у хворих підгруп 2-в і 2-с. На зменшення проявів анемії у хворих всіх підгруп, безумовно, вплинуло ослаблення проявів інтоксикаційного синдрому під впливом протитуберкульозної терапії, але до цього впливу у хворих, що отримували інсулін і нандролондодався системний анаболічний вплив цих препаратів, за рахунок чого спостерігалась інтенсивніша позитивна динаміка. У хворих 2-в підгрупи відмічалось також більш значне поліпшення апетиту і більш суттєве підвищення ІМТ у порівнянні з хворими інших підгруп, що також сприяло швидшому зменшенню проявів анемії.

В основних підгрупах, особливо у хворих, які отримували інсулін, відбулося помітніше зниження ШОЕ ($p < 0,05$), що взаємопов'язане із регресією проявів анемії та більш значним зменшенням інтоксикаційного синдрому у цих хворих, останнє відображалось також зниженням лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів. Про позитивні зрушення у формулі крові хворих всіх підгруп свідчило також підвищення відсоткової частки лімфоцитів, останнє відповідало тенденції до підвищення кількості імунокомпетентних клітин.

У хворих підгрупи 2-в і 2-с відбулось також підвищення кількості загального білку у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$). У підгрупі 2-а такого підвищення не відбулося ($p > 0,05$). Позитивний вплив лікування з

застосуванням анаболічних препаратів відмічено також і відносно динаміки показників білірубіну, трансаміназ, сечовини, креатиніну і тимолової проби. Такі результати можна пояснити гепатопротекторним впливом обох препаратів, більш потужно проявленим у інсуліну (печінка – основний орган-мішень дії препаратів, особливо інсуліну) і зменшенням утворення надлишкового азоту, внаслідок більш суттєвого загальмування білкового катаболізму, оскільки печінкові ферменти беруть безпосередню участь у його нейтралізації.

Клінічна ефективність лікування, оцінена за сумою балів, через 2 місяці від початку лікування в основних підгрупах була вищою, ніж у підгрупі порівняння ($p < 0,05$). У хворих основних підгруп спостерігалася більш виражена регресія рентгенологічних змін, зменшення масивності бактеріовиділення і проявів інтоксикаційного синдрому, і хоча інші параметри в основних підгрупах теж показали тенденцію до більш значного покращення, але різниця з підгрупою 2-а була не достовірною, у хворих цієї підгрупи відбувалася більш повільна інволюція клінічних проявів. Найбільш виражене зменшення проявів інтоксикаційного синдрому відбулося у хворих, які отримували інсулін ($p < 0,05$). Значне покращення цього показника було у хворих, які отримували нандролонне відбулося. У хворих, які отримували інсулін відзначалося також достовірне підвищення ІМТ в порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

Слід підкреслити позитивний вплив застосованих методів лікування на переносність АМБП. Прояви побічної дії АМБП спостерігалися у хворих 2-а підгрупи в 3,12 рази частіше ($p < 0,01$), у хворих 2-с підгрупи в 2,18 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих 2-в підгрупи, при чому, максимальний позитивний вплив інсулінотерапії проявлявся здебільшого щодо токсичних проявів побічних реакцій, алергічні прояви відмічалися з однаковою частотою. Такі протекторні можливості інсулінотерапії відносно побічних реакцій хіміотерапії можна пояснити підвищенням антиоксидантної активності, нормалізацією мембранного транспорту і структури мембран, підвищенням якості утилізації глюкози на внутрішньоклітинні біосинтетичні та енергетичні потреби, що не могло не проявитися у вигляді гепатопротекторного ефекту, особливо підвищуючи

детоксикаційні можливості печінки, і саме останнім, очевидно, зумовлений максимальний позитивний вплив терапії з використанням інсуліну на токсичну ланку побічних реакцій антибактеріальних препаратів.

Щодо тривалості середніх строків припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин розпаду, інтенсивної фази, то у хворих 2-а підгрупи вони вірогідно відрізнялися в бік подовження в порівнянні з хворими 2-в підгрупи ($p < 0,05$). Наприклад, припинення бактеріовиділення у хворих 2-а підгрупи відбулося на 0,72 місяця пізніше, ніж у хворих 2-в підгрупи, відповідно до цього більш тривалою була інтенсивна фаза лікування. У хворих 2-а підгрупи порівняно з хворими 2-с підгрупи різниця виявилася значущою лише стосовно строків припинення бактеріовиділення і, відповідно, строків інтенсивної фази лікування.

Таким чином, зафіксована через 2 місяці динаміка клінічних ознак відобразила більш повільну інволюцію клінічних проявів у хворих, яким не проводилось патогенетичне лікування з використанням препаратів анаболічної дії, а інсулін щодо впливу на клінічний перебіг виявив більшу ефективність в порівнянні з нандролоном.

Середня тривалість основного курсу лікування хворих підгрупи 2-а, які завершили лікування по 1 категорії також виявилася достовірно довшою ($7,27 \pm 0,08$) місяців, ніж в основних підгрупах ($p < 0,05$). Найбільш короткою тривалість основного курсу лікування була у хворих, які отримували інсулін ($6,47 \pm 0,11$) місяців ($p < 0,05$). Середня тривалість основного курсу у хворих, які отримували ретаболіл займала проміжне положення ($6,98 \pm 0,06$) місяців. Цей факт можна пояснити більш потужним впливом і, можливо, більш широким спектром метаболічних ефектів, а також мітогенною та імуностимулюючою дією інсуліну, які у хворих на ТБ справили більш виражений позитивний вплив на різні патогенетичні ланки розвитку ТБ, ніж нандролон. До того ж, результати аналізу тривалості основного курсу лікування дають підставу стверджувати, що саме якість початкової фази лікування ТБ значною мірою визначає подальший перебіг захворювання і цим пояснюється висока ефективність застосування

патогенетично обґрунтованих методів корекції метаболічних порушень в період проведення саме інтенсивної фази терапії.

Зіставлення частот клінічно важливих наслідків по закінченні лікування показало, що за критеріями виліковування та невдача лікування показники трьох підгруп достовірно не відрізнялися.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження, можна відзначити, що у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ спостерігається напруження функціонального стану основних систем стресової адаптації з ознаками їх дисфункції і вичерпання функціональних резервних можливостей гіпофізарно-наднирникової системи, переважно в ланці функції кори наднирників, напруженням і дисфункцією САС на тлі надзвичайно високої активності системи глюкагону і низької активності інсулярного апарату. Такий стан гормональних функцій завжди має фізіологічним наслідком системне посилення реакцій катаболізму, поглиблює метаболічні розлади, призводить до виникнення такого важкого ускладнення як кахексія. По мірі наростання імуносупресії відбуваються різнонаправлені зміни гормональних функцій, які набувають ознак розвитку кататоксичного стану (третя стадія загального адаптаційного синдрому, дистрес).

Очікувалося, що включення в лікування препаратів з системною анаболічною дією виявиться патогенетично доцільним і сприятиме підвищенню клінічної ефективності лікування. Порівняльна ефективність двох гормональних препаратів з анаболічною дією – інсуліну і ретаболілу – підтвердила їх позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, переносність протитуберкульозної терапії, біохімічні, гематологічні, імунологічні показники, скорочення тривалості лікування.

Лікування задовільно переносилося хворими, побічних реакцій на застосовані препарати зафіксовано не було.

Результати проведеного дослідження дають підставу рекомендувати включення в комплексну протитуберкульозну терапію в інтенсивній фазі лікування хворим на ВДТБ легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією ефективних і безпечних гормональних препаратів із системною анаболічною дією – інсуліну і

ретаболілу, що дозволить скоротити строки і підвищити ефективність лікування цієї патології.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі – вивчення особливостей порушень функцій гормональних систем адаптації та розробка методів їх корекції у хворих на вперше виявлений ТБ легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією препаратами анаболічної дії.

1. У хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ спостерігається підвищення активності гіпофізарно-наднирникової системи (концентрація кортизолу ($423,9 \pm 17,7$) нмоль/л, концентрація АКТГ ($74,2 \pm 5,4$) пг/мл) з ознаками її дисфункції і висока активність САС, що переважно реалізується реакцією її адреналової ланки (екскреція адреналіну ($105,8 \pm 5,1$) нмоль/добу).

2. Співвідношення активності глюкагону і функції інсулярного апарату свідчать, що у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ має місце низький рівень концентрації інсуліну, що на фоні підвищеного вмісту інших гормонів стресадаптивної ланки завжди має фізіологічним наслідком системне посилення реакцій катаболізму (глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз, білковий катаболізм).

3. У хворих на ТБ без ВІЛ коефіцієнт кореляції між індексом інсулін/глюкагон та ІМТ дорівнює ($r = + 0,25$; $p < 0,05$), у хворих на ко-інфекцію цей зв'язок ще більш виражений ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), що підтверджує задіяння гормональної складової у патогенезі кахексії при ТБ/ВІЛ.

4. Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ виявляє залежність від клінічної форми ТБ (достовірно нижчий вміст кортизолу ($399,6 \pm 21,6$) нмоль/л і АКТГ ($63,6 \pm 9,8$) пг/мл у хворих на дисемінований ТБ в порівнянні з хворими на інфільтративний ТБ), у хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції такої різниці не виявлено. Поширеність процесу також має вплив на величину гормональних показників (у хворих на ВДТБ/ВІЛ виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією кортизолу і ступенем поширеності туберкульозного процесу, розрахованому по бальній системі ($r = - 0,36$; $p < 0,05$), у хворих 2-ої групи ця взаємозалежність була більш високою ($r = -$

0,51; $p < 0,05$).

5. При зниженні кількості CD4+ менше 200 кл/мкл⁻¹ у хворих на ВДТБ/ВІЛ посилюються зміни гормональних функцій: концентрація кортизолу знижується до ($276,4 \pm 18,5$ нмоль/л), а концентрації глюкагону ($247,4 \pm 15,3$ нг/л) та адреналіну ($129,5 \pm 5,5$ нмоль/добу) підвищуються, що свідчить про виснаження механізмів стресової адаптації.

6. Комплексне лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із застосуванням інсуліну і нандролону сприяє покращенню функціонального стану гіпофізарно-наднирникової системи: зменшує дисоціацію між кортизолом і АКТГ, що свідчить про відновлення функції кори наднирників, а у хворих, які отримували інсулін, відбувається достовірне зниження й базальної кортизолемії до ($335,5 \pm 21,7$) нмоль/л, ($p < 0,05$). У хворих, які отримували інсулінотерапію відбувається також значне зниження активності САС за рахунок її адреналової ланки до ($32,4 \pm 4,3$) нмоль/добу ($p < 0,05$) з одночасним відновленням її функціональних резервних можливостей.

7. Під впливом застосування інсуліну і нандролону відбувається достовірне зниження концентрації глюкагону і підвищення коефіцієнту інсулін/глюкагон, найбільш значним це підвищення є у хворих, які отримували інсулін ($0,5 \pm 0,04$) проти ($0,3 \pm 0,05$), ($p < 0,05$).

8. Інсулін має більшу ефективність в порівнянні з нандролоном, особливо щодо зменшення проявів інтоксикаційного синдрому і кахексії (ІМТ підвищується від ($16,3 \pm 0,7$) кг/м² до ($18,9 \pm 0,6$) кг/м², ($p < 0,05$), а також виявив більш сильний вплив щодо покращення імунологічних показників (збільшення кількості клітин CD4+ до ($452,0 \pm 5,6$) кл/мкл¹), деяких біохімічних і гематологічних показників: зменшення проявів анемії (підвищення гемоглобіну до ($109,4 \pm 0,3$) г/л), зниження ШОЕ до ($29,3 \pm 0,8$) мм/год, позитивні зрушення у формулі крові, підвищення кількості загального білку до ($76,9 \pm 0,3$) г/л, зменшення активності трансаміназ, зниження рівня сечовини і креатиніну.

9. Призначення інсуліну сприяє скороченню строків припинення бактеріовиділення в середньому на ($0,7 \pm 0,2$) місяця, загоєння порожнин розпаду

на $(0,6 \pm 0,2)$ місяця. За рахунок цього відбулося зменшення на 18 % кількості хворих, яким інтенсивна фаза подовжувалася від 2 до 4 місяців. Ефективність нандролону була нижчою і достовірно проявилася тільки стосовно скорочення строків припинення бактеріовиділення. Застосування інсуліну і нандролону істотно не впливає на кінцеві результати лікування (виліковування і невдача лікування).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на 1 категорію ВДТБ легень, поєднаного з ВІЛ-інфекцією, особливо зі зниженим ІМТ (нижче 17 кг/м^2), доцільне застосування в період інтенсивної фази хіміотерапії лікування інсуліном за наступною методикою: одночасно з комплексною протитуберкульозною терапією призначається інсулін короткої дії щоденно строком 2 місяця. Препарат призначається підшкірно, починаючи з добової дози $0,1 \text{ МО/кг}$ маси тіла і протягом тижня добова доза поступово підвищується до $0,2 \text{ МО/кг}$ маси тіла, залишаючись такою до закінчення лікування. Добова доза інсуліну розподіляється на три прийоми: за 20 хвилин перед сніданком, обідом і вечерею у співвідношенні 2:3:1 відповідно.

2. Застосування інсуліну доцільне при всіх формах ВДТБ легень, поєднаного з ВІЛ-інфекцією за виключенням тяжких гостропрогресуючих генералізованих форм з поліорганною недостатністю. Протипоказаннями до призначення інсуліну є також зазначенні в інструкції до застосування препарату виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, стенокардія, кровохаркання, алергія на інсулін і компоненти препарату.

3. За неможливості призначення інсуліну хворим на 1 категорію ВДТБ легень, поєднаного з ВІЛ-інфекцією рекомендується призначення нандролону: препарат призначається одночасно з АМБП по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижня, курс лікування складає 2 місяці. Протипоказаннями до призначення нандролону є тяжкі генералізовані форми ТБ, рак передміхурової залози, гострий і хронічний простатит, рак молочної залози, вагітність, декомпенсований цукровий діабет, гострі захворювання печінки.

4. Переносимість інсуліну і нандролону, як правило, задовільна. В окремих випадках, при недотриманні методики лікування при застосування інсуліну можлива поява симптомів неважкої гіпоглікемії, для усунення яких необхідно вжити розчин глюкози, солодкі напої, їжу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко, Ю. І. Основи клінічної фтизіатрії [Текст] : Керівництво для лікарів в 2-х томах / Ю. І. Фещенко, В. П. Мельник, І. Г. Ільницький. – Київ-Львів: Атлас, 2007. – 1168 с.
2. Черенько, С. А. Корреляция между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами [Текст] / С. А. Черенько, С. Л. Матвеева // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 35–38.
3. Покровский, В. В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз [Текст] / В. В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 4–12.
4. Meintjes, G. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for resource-limited settings [Text] / G. Meintjes, S. Lawn, F. Scano [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2009. – Vol. 8. – P. 516–532.
5. Туберкульоз в Україні (Аналітико-статистичний довідник) [Текст] / Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України. – 2015. – 115 с.
6. Melnyk, V. P. Prevalence of TB/HIV co-infection among the residents of the left bank of Kyiv city [Text] / V. P. Melnyk, T. G. Khursa, Y. O. Yakymova [et al.] // Укр. пульмонол. журн. – 2017. – № 2. – С. 11–14.
7. Москаленко, В. Ф. Туберкульоз – актуальна проблема в Україні [Текст] / В. Ф. Москаленко, В. І. Петренко, Р. Г. Процюк [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1(01). – С. 8–17.
8. Belmiro, V. Tuberculosis Profile in HIV+ Patient Before and After the Use of High Activity Antiretroviral Treatment [Text] / V. Belmiro, D. Neves, S. Carvalho [et al.] // Revista Portuguesa de Pneumologia. – 2004. – Vol. 10, №3. – P. 205–215.
9. Марченко, Н. А. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи [Текст] / Н. А. Марченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2 (13). – С. 59–65.

10. Мажак, К. Д. Гормональний гомеостаз при експериментальному туберкульозі / К. Д. Мажак, Б. В. Борисенко, Г. А. Іванов [та ін.] // Укр. пульм. журн. – 2003. – № 2. – С. 250–251.
11. Баласанянц, Г. С. Показатели эндокринного статуса у больных остропрогрессирующим туберкулезом легких [Текст] / Г. С. Баласанянц, М. С. Реймер, Л. С. Шпанская // Пробл. туберкулеза – 2000. – № 6. – С. 41–44.
12. Андреева, О. Г. Участь адренотертикальної системи в механізмах розвитку доклінічних порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень [Текст] / О. Г. Андреева // Пробл. ендокрин. патології. – 2006. – № 4. – С. 43–47.
13. Сухова, Е. В. Поведенческая агрессия больных туберкулезом легких и способ ее коррекции [Текст] / Е. В. Сухова // Пробл. туб. и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 13–17.
14. Андреева, О. Г. Роль глюкагону в розвитку доклінічних порушень глікемії у хворих на туберкульоз легень [Текст] / О. Г. Андреева // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2 (02). – С. 36–39.
15. Патент № 15076. Спосіб лікування доклінічних порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Андреева О. Г., Білогорцева О. І., Мотрич І. В., Чабаненко Д. В. ; заявники Андреева О. Г., Білогорцева О. І., Мотрич І. В., Чабаненко Д. В. – № 200511693 ; 08.12.2005 ; надрук.15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
16. Патент № 68531. А Спосіб лікування латентних порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень [Текст] / Андреева О. Г., Деркач О. В., Чабаненко Д. В., Подплетня О. А. ; заявник Дніпропетровська державна медична академія. – № 2003076250 ; 04.07.2004 ; надрук. 16.08.2004, Бюл. № 8, 2004 р.
17. Мищенко, Н. Анаболические стероиды: ломая стереотипы [Текст] / Н. Мищенко // Здоров'я України. – 2008. – № 8. (189) – С. 51.
18. Timpone, J. G. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV

wasting syndrome [Text] / J. G. Timpone, D. J. Wright, N. Li [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 1997. – Vol. 13. – P. 305–315.

19. Schambelan, M. Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting: a randomized, placebo-controlled trial [Text] / M. Schambelan, K. Mulligan, C. Grunfeld [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 125. – P. 873–882.

20. СПИД: перспективи / 09 : спеціальний доповідь по ВІЧ/СПИДу [Текст] / ВОЗ. – ЮНЭЙДС. 2008. – 20 с.

21. What countries need. Investments needed for 2010 targets [Text] / UNAIDS. – Geneva: UNAIDS, 2009. – 8 p.

22. Ладная, Н. Н. Развитие эпидемии ВІЧ-инфекции в регионах Российской федерации в 2007 г. [Текст] / Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова, О. Г. Юрин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 7–13.

23. Информационный бюллетень: последние эпидемиологические тенденции «Северная Америка, Западная и центральная Европа» [Текст] / Объединенная программа ООН по ВІЧ/СПИДу. – ЮНЭЙДС, 2009. – 2 с.

24. Процюк, Р. Г. ВІЛ-інфекція/СНІД – актуальна проблема в Україні [Текст] / Р. Г. Процюк, Є. Р. Процюк // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С.69–81.

25. World Health Organization (WHO) Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing [Text] : WHO report 2009. Chapter 1, Epidemiology. Document WHO/ НТМ/ТВ/2009. – 411 p.

26. Рингач, Н. О. Демографічна ситуація в Україні у контексті епідемії ВІЛ/СНІДу [Текст] / Н. О. Рингач // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1 (04). – С. 6–12.

27. Миронюк, І. С. Місце та перспективи впровадження синдромного підходу до лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, в Україні як дієвого механізму протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу [Текст] / І. С. Миронюк, І. Б. Перегінець // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 3 (14). – С. 102–108.

28. Інформаційний бюлетень № 17: ВІЛ-інфекція в Україні [Текст] / МОЗ України. – Київ, 2012. – 82 с.
29. Hayward, P. First reduce harm: tackling HIV in Ukraine [Text] / P. Hayward // Lancet. – 2010. – Vol. 376, Is. 9749. – P. 1287–1288.
30. Онищенко, Г. Г. Противостояние эпидемии ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии [Текст] / Г. Г. Онищенко // Микробиология эпидемиология и иммунобиология – 2009. – № 1. – 2009. – С. 240–246.
31. Александріна, Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні [Текст] / Т. А. Александріна // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2 (09). – С. 7–13.
32. Черенько, С. О. Проблеми ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні [Текст] / С. О. Черенько, Л. В. Щербакова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1 (01). – С. 18–23.
33. Лепшина, С. М. Проблемы химиорезистентного туберкулеза на современном этапе [Текст] / С. М. Лепшина // Архив клин. и эксперимент. мед. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 77–80.
34. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) [Text]: 2010 glodal report on surveillance and response TB/2010.3. – World Health Organization, 2010. – 69 p.
35. Borell, S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis [Text] / S. Borell, S. Gagneux // Int. J. Tuberc. LungDis. – 2009. – Vol.13. – P. 2042–2046.
36. Ерохин, В. В. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [Текст]/ В. В. Ерохин, З. Х. Корнилова, Л. П.Алексеева // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 10. – С. 20–27.
37. Фролова, О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты [Текст] / О. П. Фролова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 6. – С. 30–33.

38. Caminero, J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding [Text] / J. A. Caminero // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382–390.
39. Belogortseva, O. Tuberculosis and HIV-infection in children of Ukraine. Our first experience [Text] / O. Belogortseva // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28, Suppl. 50. – P. 128.
40. Зозуляк, В. І. Виявлення у хворих ко-інфекції туберкульозу і ВІЛ/СНІДу на догоспітальному етапі [Текст] / В. І. Зозуляк, І. І. Пилипенко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С. 92–96.
41. Истомин, С. А. Особенности течения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом (по материалам аутопсийных исследований) [Текст] / С. А. Истомин, В. Н. Бурятинский, Г. В. Коваль // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С. 29–31.
42. Николаева, О. Д. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных [Текст] / О. Д. Николаева // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 3 (10) – С. 75–78.
43. Корнилова, З. Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / З. Х. Корнилова, И. В. Луконина, Л. П. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т.87, № 3. – С. 3–9.
44. Низамов, Р. М. Анализ смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в туберкулезном стационаре [Текст] / Р. М. Низамов, О. И. Чернышева, Р. Р. Давыдова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 73.
45. Охтяркина, В. В. Анализ причин смерти на первом году от начала терапии туберкулеза пациентов с ВИЧ-инфекцией [Текст] / В. В. Охтяркина, П. Н. Новоселов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 90–91.
46. El-Sadr, W. M. 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, D. C. Perlman, E. Denning [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 623–632.

47. 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 (11). – С. 13–19.
48. Алексеева, Л. П. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом [Текст] / Л. П. Алексеева, Э. С. Горбачева, Б. М. Груздев // Пробл. туберкулеза. – 1996. – № 2. – С. 16–17.
49. Greenberg, C. D. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance) [Text] / C. D. Greenberg // Radiology. – 1994. – Vol. 193. – P. 115–119.
50. Raviglion, M. S. Tuberculosis and HIV: current status in Africa [Text] / M. S. Raviglion // AIDS. – 1997. – Vol. 11. – P. S115–S123.
51. Муратова, Н. В. Особенности клинической картины и иммунологического статуса у ВИЧ-инфицированных больных диссеминированным туберкулезом [Текст] / Н. В. Муратова, Н. В. Кузьмина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 62.
52. Світлична, С. Г. Туберкульоз в поєднанні з ВІЛ-інфекцією: особливості діагностики та лікування в умовах туберкульозного стаціонару [Текст] / С. Г. Світлична // Укр. пульмонол. журн. – 2007. – № 7. – С. 14–15.
53. Яковлев, Н. А. Нейроспид. [Текст] / Н. А. Яковлев, Н. М. Жулев, Т. А. Слюсарь. – М.: Медицинское информационное агенство, 2005. – 276 с.
54. Гойдик, В. С. Порівняльний аналіз показників захворюваності ВІЛ-позитивних пацієнтів та хворих на СНІД за 2006 – 2008 роки [Текст] / В. С. Гойдик, Н. С. Гойдик, А. І. Гоженко // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 2 (54) – С. 117–121.
55. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека [Текст] / Под ред. В. В. Покровского, Н. С. Потекаева. – М.: Медицинская книга, 2006. – 73 с.

56. Гойдик, В. С. Аналіз захворюваності ВІЛ-інфікованих пацієнтів / В. С. Гойдик, Н.С. Гойдик, В. В. Шухтін [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3 (06). – С. 74–79.
57. Crane, M. Human immunodeficiency virus infection and the liver [Text] / M. Crane, D. Iser, S. R. Iewin // World J. Hepatol. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 91–98.
58. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count [Text] [internet-resource] // <http://www.readperi-odicals.com/201202/2634512071.html>. - February 22, 2012.
59. Спивак, В. В. Результаты исследования некоторых биохимических показателей крови у ВИЧ-инфицированных женщин, находящихся в пенитенциарной системе [Текст] / В. В. Спивак, В. В. Тертышникова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 7. – С. 45–47.
60. Корж, О. В. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним станом імунітету [Текст] / О. В. Корж, О. А. Трунова, В. В. Мозговий [та ін.] – Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1 (12). – С. 51–56.
61. Blal, C. A. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in rio de Janeiro, Brazil [Text] / C. A. Blal, S. R. Passos, C. Horn [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2005, Jan. – Vol. 24 (1). – P. 4–43.
62. Burrows, D. Processes and outcomes of training on rapid assessment and response methods on injecting drug use and related HIV infection in the Russian Federation [Text] / D. Burrows, F. Trautmann, L. Frost // Int. J. Drug Policy. 2000, Mar 1. – Vol. 11 (1 – 2). – P. 151–167.
63. Супрун, Т. Ю. Эпидемиологическая и клинко-лабораторная характеристика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекций у больных туберкулезом [Текст] / Т. Ю. Супрун, В. В. Нечаев, А. К. Иванов [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. – 2006. – № 2. – С. 125–128.
64. Мамедов, М. К. Аспекты клинического значения иммунокомпроментации лиц из групп с высоким риском парентерального

инфицирования вирусами гепатитов В и С [Текст] / М. К. Мамедов, А. Э. Дадашева, М. И. Михайлов // Биомедицина. – 2010. - № 1. – С. 16–19.

65. Годков, М. А. ВИЧ-инфекция и гепатит среди пациентов лечебных учреждений различной специализации [Текст] / М. А. Годков, Н. И. Брико, А. С. Ермолов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. - № 5. – С. 9–13.

66. Иванов, А. К. Состояние иммунной системы у больных сочетанными социально значимыми инфекциями [Текст] / А. К. Иванов, В. В. Нечаев, Ле Тоан [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 3 (28). – С. 31–33.

67. Алексеева, Л. П. Проблема бездомных больных туберкулезом [Текст] / Л. П. Алексеева, Е. Н. Оздоева. – Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза : Сборник науч. трудов. – М., 1996. – С. 25 –27.

68. Батыров, Ф. А. Контингент больных ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном стационаре [Текст] / Ф. А. Батыров, О. П. Фролова, Г. Н. Жукова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 5. – С. 6–8.

69. Петренко, В. І. Туберкульоз у мігрантів: сучасний стан проблеми [Текст] / В. І. Петренко, Л. Д. Тодоріко, Г. В. Радиш [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3 (06). – С. 9–15.

70. Петренко, В. І. Медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні [Текст] / В. І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 5–9.

71. Александріна, Т. А. Епідемічна ситуація в Україні щодо туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом [Текст] / Т. А. Александріна // Укр. хіміотер. журн. – 2003. – № 3 – 4. – С. 11–14.

72. Туберкульоз в Україні [Текст] : Аналітико-статистичний довідник за 1999 – 2009 роки) / [Комітет з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально-небезпечним хворобам. Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України]. – К., 2010. – 93 с.

73. Крижанівський, Д. Г. Заходи протидії щодо поширення ко-інфекції ТБ/ВІЛ у Дніпропетровській області [Текст] / Д. Г. Крижанівський, М. Ю. Кожушко, О. В. Авдоніна [та ін.] // Матеріали IV З'їзду фтизіатрів і пульмонологів України, 20 – 22 жовтня 2008 р. : тези доп. – Київ, 2008. – С. 147.

74. Алексеева, Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ–инфекцией [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.26 / Алексеева Лариса Петровна ; Центральный научно–исследовательский институт туберкулеза РАМН. – М., 2008. – 43 с.

75. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы фтизиоиммунологии (обзор литературы и собственных исследований [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Журн. АМН України. – 2004. – № 2. - С. 352–367.

76. Старкова, Н. Т. Клиническая эндокринология [Текст]: руководство / Н. Т. Старкова. – СПб.: Питер, 2002. – 576 с.

77. Андрєєва, О. Г. Фізіологічна регуляція гомеостазу глюкози [Текст] / О. Г. Андрєєва, Є. М. Марцинік, Б. М. Маньковський // Одеський мед. журн. – 2004. – №6. – С. 100–103.

78. Тронько, М. Д. Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної і клінічної ендокринології в Україні [Текст] / М. Д. Тронько // Ендокринологія. – 2010. – Т. 12, № 12. – С. 174–191.

79. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы : пер. с англ. [Текст] / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 656 с.

80. Барабай, В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы [Текст] / В. А. Барабай. – К.: Фитосоциоцентр, 2006. – 424 с.

81. De Rijk, R. H. A common polymorphism in mineralocorticoid receptor modulates stress-responsiveness [Text] / R. H. De Rijk, S. Wust, O. C. Meijer [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 5083–5089.

82. De Kloet, E. R. Hormones and the stressed brain [Text] / E. R. De Kloet // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1018. – P. 1–15.

83. Новицкий, А. А. Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных

систем организма [Текст] / Новицкий А. А. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – №1. – С. 5–9.

84. Селье, Г. Очерки об адапционном синдроме [Текст] / Г. Селье. – М.: Наука, 1960. – 254 с.

85. Selye, H. The general adaptation syndrome and the disease of adaptation [Text] / H. Selye // J. Clin. Endocr. – 1946. – Vol. 6. – P. 117–230.

86. Selye, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents [Текст] / H. Selye // Nature. – 1936. – Vol. 138. – P. 32.

87. Kvetnansky, R. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system [Text] / R. Kvetnansky, K. Pacak, K. Fukuhara [et al.] // Annals NY Academy of Sciences. – 1995. – Vol. 771. – P.131–158.

88. Roatta, S. Detecting activation of the sympathoadrenal axis from haemodynamic recordings, in conscious rabbits exposed to acute stress [Text] / S. Roatta, M. Mohammed, M. Passatore // Acta Physiologica (Oxf). – 2011. – Vol. 201 (3). – P. 323–337.

89. Зуєва, Н. О. Вплив лікування берлітіоном на клінічний стан та імунологічні показники ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на цукровий діабет [Текст] / Н. О. Зуєва, Л. О. Метелиця, О. М. Коваленко [та ін.] // Фармакол. вісник. – 1999. – № 3. – С. 56–59.

90. Єфімов, А. С. Можливі механізми формування інсулінорезистентності у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [Текст] / А. С. Єфімов, Н. А. Зуєва, Т. І. Герасименко [та ін.] // Укр. мед. часоп. – 1999. – № 4. – С. 133–136.

91. Ельский, В. Н. Антиоксидантная и антигипоксанта́ная терапия травматического шока [Текст] / Ельский В. Н., Чайка В. К., Бородин А. Д. – Донецк: Здоровье, 1992. – 120 с.

92. Service, F. J. Hypoglycemic disorders [Текст] / F. J. Service // N. Eng. J. Med. – 1995. – № 33. – P. 1144–1152.

93. Vieira, A. R. The potential role of increased adrenal volum in the pathophysiology of obesity-related type 2 diabetes [Текст] / A. R. Vieira, R. O. Moreira // J. Endocrinol. Invest. – 2006. – Vol. 29, № 2. – P. 159–163.
94. Кендыш, И. Н. Регуляция углеводного обмена [Текст] / И. Н. Кендыш. – М.: Медицина, 1985. – 272 с.
95. Шустов, С. Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии : научно-методическое издание [Текст] / С. Б. Шустов, Ю. Ш. Халимов. – СПб.: ЭЛБИ СПб, 2001. – 239 с.
96. Титов, В. Н. Изогликемический интервал крови и механизмы его регуляции: факты и гипотеза (обзор литературы) [Текст] / В. Н. Титов // Клин. лабор. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 3–10.
97. Unger, R. H. Glucagon physiology and pathophysiology in the light on new advances [Text] / R. H. Unger // Diabet. – 1985. – Vol. 28, № 8. – P. 574–578.
98. Павлюк, П. М. Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен [Текст] / П. М. Павлюк // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, № 1. – С. 113–121.
99. Wass, Ed. Oxford textbook of endocrinology and diabetes [Text] / Ed. by Wass., Shalet St. – Oxford University Press, 2002. – 1504 p.
100. Dworkin, M. S. AIDS wasting syndrome: trends, influence on opportunistic infections, and survival [Text] / M. S. Dworkin, J. M. Williamson // AIDS. – 2003. – Vol. 33. – P. 267–273.
101. Егорова, И. Л. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на гормональную реактивность больных туберкулезом легких [Текст] / И. Л. Егорова, Б. М. Малиев, И. А. Сорокина [и др.] // Пробл. туб. – 1998. – № 4. – С. 29–31.
102. Матвеева, С. Л. Нужен ли скрининг тиреоидного статуса при туберкулезе легких? Аналитический обзор литературы и результаты собственных наблюдений [Текст] / С. Л. Матвеева, О. С. Шевченко, С. А. Черенько [и др.] // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ–інфекція. – 2012. – № 3 (10) – С. 86–95.

103. Матвеева, С. Л. Результаты сравнительного изучения тиреоидного статуса больных с различными формами впервые выявленного туберкулеза легких [Текст] / С. Л. Матвеева // Проблемы эндокринной патологии. – 2009. – № 3. – С. 69–72.

104. Матвеева, С. Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких [Текст] / С. Л. Матвеева // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – № 3. – С. 35–43.

105. Chabra, N. Analysis thyroid function test in patient of multidrug resistant tuberculosis undergoing treatment [Text] / N. Chabra, N. Gupta, M. I. Aseri // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2011. Vol. 2 (4). – P. 282–285.

106. Hodkinson, C. F. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55 – 77 years [Text] / C. F. Hodkinson, E. A. Simpson, J. H. Beattie [et al.] // J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 202. – P. 55–59.

107. Frick, L. R. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression [Text] / L. R. Frick, M. Rapanelli, U. A. Bussman [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (11) – P. 935–942.

108. De Groot, L. The causes of autoimmune thyroiditis (Hashimoto disease) [Text] / L. De Groot, J. Quintans // Endocrin. Rev. – 1989. – Vol. 10. – С. 537–562.

109. Матвеева, С. Л. Результаты комплексного исследования функции щитовидной железы у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких [Текст] / С. Л. Матвеева // Міжнар. ендокринол. журн. – 2009. – № 2. – С. 105–108.

110. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction [Text] / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocrin. Rev. – 2008. – Vol. 29 (1). – С. 76–131.

111. Botasso, O. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology [Text] / O. Botasso, M. I. Bay, H. Besedovsky [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2009. – Vol. 16. – P. 17–35.

112. Корж, Е. В., Уточнение механизмов формирования деструктивного туберкулеза легких [Текст] / Е. В. Корж, О. А. Трунова, Т. И. Шевченко // Журнал АМН України. – 2006. – № 4. – С. 705–723.
113. Birkness, K. A. An in vitro model of the leukocyte interactions associated with granuloma formation in Mycobacterium tuberculosis infection [Text] / K. A. Birkness, J. Guarner, S. B. Sable [et. al.] // Immunology and Cell Biology. – 2007. – Vol. 85. – P. 160–168.
114. Oddo, M. Macrophage Migration Inhibitory Factor Reduces the Growth of Virulent Mycobacterium tuberculosis in Human Macrophages [Text] / M. Oddo, T. Calandra, R. Bucala [et. al.] // Infect. and Immun. – 2005. – Vol. 73, № 6. – P. 3783–3786.
115. Ройт, А. Основы иммунологии : пер. с англ. [Текст] / А. Ройт. – М.: Мир, 1991. – 328 с.
116. Ерохин, В. В. Современные представления о туберкулезном воспалении [Текст] / В. В. Ерохин, З. С. Земскова // Пробл. туберкулеза. – 2010. – № 2 (02). – С. 29–35.
117. Carlos del Rio. Prednisone for Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome [internet resource] [Text] // http://aids-clinical-care.jwatch.org/top_stories/most_read2010.dtl. – September, 2010.
118. Николаева, О. Д. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / О. Д. Николаева // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – №3 (03) – С. 47–53.
119. WHO. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection : Clinical Protocol for the WHO European Region [Text] / WHO. – Copenhagen, 2006. – 33 p.
120. Коцюбий, Е. А. Особенности патоморфологии туберкулеза при ВИЧ-инфекции [Текст] / Е. А. Коцюбий, М. Э. Горелик, А. Г. Матвеев [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. – 2009. - № 4. – С. 96.
121. Ліскіна, І. В. Проблема прогресуючого туберкульозу легень та деякі його патологоанатомічні особливості [Текст] / І. В. Ліскіна, О. В. Хміль // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 29–35.

122. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009 – 2010 [Текст] / Д. Бартлетт, Д. Галант, П. Фам. – М.: Р. Валент, 2010. – 496 с.
123. Haubrich, R. H. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor sparing regimens for initial HIV treatment [Text] / R. H. Haubrich, S. Riddler, G. Dirienzo [et al.] // AIDS. – 2009. – Vol. 23, № 9. – P. 1109–1118.
124. Lundgren, J. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV [Text] / J. Lundgren, M. Battegay, G. Behrens [et al.] // HIV Med. – 2008. – Vol. 9. – P. 72–81.
125. Worm, S. W. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients with HIV: The Data Collection on Advers Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study) [Text] / S. W. Worm, S. DeWit, R. Weber [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 805–811.
126. Hoffmann, R. H. HIV [Text] / R. H. Hoffmann, J. K. Rockstroh. – Hamburg: MedizinFocusVerlag, 2009. – 528 p.
127. Behrens, G. Treatment option for lipodystrophy in HIV-positive patients [Text] / G. Behrens // Expert Opin. Pharmacother. – 2008. – Vol. 9. – P. 39–52.
128. Casavantes, L. C. Bio-Alcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipodystrophy: a report on 100 patients [Text] / L. C. Casavantes, M. Gottlieb // Antivir. Ther. – 2004. – Vol. 9. – P. 37.
129. Grinspoon, S. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults [Text] / S. Grinspoon, A. Carr // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 48–62.
130. Lorenz, M. W. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factor for early carotid atherosclerosis [Text] / M. W. Lorenz, C. Stephan, A. Harmjanz [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196. – P. 720–726.
131. Moyle, G. J. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for thymidine analogue in persons with lipodystrophy [Text] / G. J. Moyle, C. A. Sabin, J. Cartledge [at al.] // AIDS. – 2006. – Vol. 20. – P. 2043–2050.

132. Kotler, D. P. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients [Text] / D. P. Kotler, N. Muurahainen, C. Grunfeld [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2004. – Vol. 35. – P. 239–252.

133. Milligan, K. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with HIV infection [Текст] / K. Milligan, C. Grunfeld, M. K. Hellerstein [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 77. – P. 956–962.

134. Falutz, J. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV [Text] / J. Falutz, S. Allas, K. Blot [at al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2359–2370.

135. Driscoll, S. D. Effects exercise training and metformin on body composition and cardiovascular indices in HIV-infected patients [Text] / S. D. Driscoll, G. E. Meininger, M. T. Lareau [et al.] // AIDS. – 2004. – Vol. 18. – P. 465–473.

136. Slama, L. Effect of pioglitazone on HIV-1 related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113) with 130 patients [Text] / L. Slama, E. Lanoy, M. A. Valentin [et al.] // 13th CROI. – 2006. – Denver. – Abstract 151LB.

137. Hadigan, C. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial [Text] / C. Hadigan, S. Yawetz, A. Thomas [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 786–794.

138. Приступа, Л. Н. Особливості лікування і профілактики ліподистрофічного синдрому, дисліпідемій, асоційованих з вірусом імунодефіциту людини, на тлі антиретровірусної терапії [Текст] / Л. Н. Приступа, О. В. Псарьова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 4 (02) – С. 88–92.

139. Егорова, И. Л. Гормональный гомеостаз при экспериментальном туберкулезе легких [Текст] / И. Л. Егорова, О. П. Кирчик // Проблемы туберкулеза. – 1994. – № 1. – С. 38–40.

140. Коропецкий, В. И. Глюкокортикоидная и андрогенная функция коры надпочечников у подростков, больных туберкулезом органов дыхания [Текст] / В. И. Коропецкий // Пробл. туб. – 1976. – № 7. – С. 26–29.

141. Сиренко, И. А. Гормональный профиль подростков с активным туберкулезом органов дыхания [Текст] : тезисы докл. / Сиренко И. А., Суханова Л. Я., Марченко О. Ю. // Актуальные проблемы детской и подростковой эндокринологии, науч.-практ. конференция 3 – 5 октября 1995 г. – Харьков, 1995. – С. 123–124.

142. Лядункин, И. Э. Сравнительный уровень некоторых гормонов больных туберкулезом, раком и хроническими неспецифическими заболеваниями легких [Текст] / И. Э. Лядункин, А. К. Стрелис, С. А. Величко // Пробл. туберкулеза. – 1988. – № 1. – С. 27–28.

143. Суханова, Л. А. Особливості інфільтративного туберкульозу легень у підлітків за сучасних умов : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 „Фтизіатрія” [Текст] / Л. А. Суханова. – К., 1999. – 18 с.

144. Мастеров, Г. Д. Лечение больных туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких с использованием апитерапии и учетом эндокринного гомеостаза: дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : 14.01.26 [Текст] / Мастеров Г. Д. – К., 1995. – 279 с.

145. Родина И. Н. Применение β -адреноблокаторов при легочном сердце у больных туберкулезом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 „Фтизіатрія” [Текст] / И. Н. Родина. – М., 1994. – 22 с.

146. Янова, Л. А. Симпатико-адреналовая система у впервые выявленных больных туберкулезом легких и влияние на нее противотуберкулезных препаратов [Текст] / Л. А. Янова // Пробл. туб. – 1980. – № 8. – С. 36–40.

147. Золотова, Н. В. Исследование распространенности форм агрессии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких [Текст] / Н. В. Золотова, В. В. Стрельцов // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 10. – С. 16–19.

148. Грозовская, М. С. Влияние рифампицина и этамбутола на показатели симпатико-адреналовой системы у больных с рецидивом туберкулеза легких [Текст] / М. С. Грозовская // Пробл. туберкулеза. – 1985. – № 10. – С. 38–40.

149. Grinspoon, S. Weight loss and wasting in patients infected with human immunodeficiency virus [Текст] / S. Grinspoon, K. Milligan // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P.69–78.
150. Garcia-Benayas, T. Weight loss in HIV-infected patients [Text] / T. Garcia-Benayas, F. Blanco, V. Soriano // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1287–1288.
151. Beal, J. E. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS [Текст] / J. E. Beal, R. Olson, L. Laubenstein [et al.] // J. Pain. Symptom Manage. – 1995. – Vol. 10. – P. 89–97.
152. Corcoran, C. Treatment for wasting in patients with the acquired immunodeficiency syndrome [Text] / C. Corcoran, S. Grinspoon // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 155–164.
153. Корж, О. В. Состояние пищевого статуса больных туберкулезом легких [Текст] / О. В. Корж, С. Г. Светличная, Т. В. Тлусова [и др.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 138.
154. Wanke, C. A. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy [Текст] / C. A. Wanke, M. Silva, T. A. Knox [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 803–805.
155. Tang, A. M. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy [Text] / A. M. Tang, J. Forrester, D. Spiegelman [et al.] // AIDS. – 2002. – Vol. 31. – P. 230–236.
156. Dolan, S. Neurocognitive Function in HIV-Infected Patients With Low Weight and Weight Loss [Text] / S. Dolan, A. Montagno, J. M. Wilkie [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2003. – Vol. 34. – P. 155–164.
157. Bruera, E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia and nutrition [Text] / E. Bruera // BMJ. – 1997. – Vol. 315, № 7117. – P. 1219–1222.
158. Matthys, P. Cytokines and cachexia [Text] / P. Matthys, A. Billiau // Nutrition. – 1997. – Vol. 13 – P. 763–770.
159. Weeks, B.S. AIDS: The Biological Basis [Text] / B. S. Weeks, I. E. Aleamo. – USA: Jones & Bartlett Learning, 2009. – 360 p.

160. Tien, P. C. What is HIV-associated lipodystrophy. Defining fat distribution changes in HIV infection [Text] / P. C. Tien, C. Grunfeld // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 17. – P. 27–32.

161. Hansen, B. R. Long-term high-physiological-dose growth hormone reduces intraabdominal fat in HIV-infected patients with a neutral effect on glucose metabolism [Text] / B. R. Hansen // HIV Med. – 2010. – Vol. 11. – P. 266–275.

162. Cotler, D. P. Effect of home total parenteral nutrition on body composition in patients with AIDS [Text] / D. P. Cotler, A. R. Tierney, J. A. Culpepper-Morgan [et al.] // J. Parenter. Nutr. – 1990. – Vol. 14. – P. 454–458.

163. Melchior, J. Efficacy of 2-month total parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial [Text] / J. Melchior, C. Chastang, P. Gelas [et al.] // AIDS. – 1996. – Vol. 10. – P. 379–384.

164. Zeichner, S.L. Textbook of Pediatric HIV Care [Text] / S.L. Zeichner J.S. Read. – USA: Cambridge University, 2005. – 600 p.

165. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach [Text] / Geneva, WHO, 2010 revision. – 218 p.

166. Корж, О. В. Сучасні погляди на антиретровірусну терапію у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / О. В. Корж // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1 (08) – С. 115–121.

167. Чопорова, О. І. Стан ендогенної інтоксикації у хворих з гепатотоксичними реакціями на фоні вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень [Текст] : тези доп. / О. І. Чопорова // Молодь – медицині майбутнього : матеріали міжнар. наук.-практ. конференції студентів та молодих вчених, 24 – 25 квітня 2008 р. – Одеса, 2008. – С. 216–217.

168. Зайцева, С. И. Взаимосвязь между изменениями внутripеченочной гемодинамики и характером побочных реакций у больных туберкулезом легких [Текст] : тезисы докл. / С. И. Зайцева, А. И. Чопорова // Актуальные вопросы инфекционной патологии – 2009 : научн.-практ. конференция молодых ученых, 3 – 4 декабря 2009 г. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 44.

169. Норе́йко, Б. В. Химиотерапия туберкулеза [Текст] / Б. В. Норе́йко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 17 (257). – С. 20–22.
170. Николаева, О. Д. Побочное действие химиопрепаратов у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями [Текст] / О. Д. Николаева // Лікарська справа. – 2003. – № 3 – 4. – С. 74–78.
171. Пульмонологія та фтизіатрія: Національний підручник у 2-х томах [Текст] / За ред. Ю. І. Фе́щенко, В. П. Ме́льника, І. Г. Ільницького. – Київ-Львів: Атлас, 2011. – 1362 с.
172. Басов, П. В. Патогенетичні засоби в комплексній терапії туберкульозу: Метод. рекомендації. [Текст] / П. В. Басов // – Запоріжжя, 2002. – 22 с.
173. Старостенко, Е. В. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких [Текст] / Е. В. Старостенко // Пульмонология. – 2000. - № 1. – С. 12–15.
174. Корпачев, В. В. Инсулин и инсулинотерапия [Текст] / В. В. Корпачев. – К.: РВА "Триумф", 2001. – 456 с.
175. Андре́ева, О. Г. Ефективність інсулінотерапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями вуглеводного обміну [Текст] / О. Г. Андре́ева // Ендокринолог. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 173–179.
176. Де́дов, И. И. Эндокринология : национальное руководство [Текст] / И.И. Де́дов, Г. А. Ме́льниченко. – М.: ГЭОТАР, 2008. – 1072 с.
177. Kronenberg, H. M. Williams Textbook of endocrinology: 11thed. [Text] / H. M. Kronenberg. – Philadelphia, PA, USA, 2008. – 1911 p.
178. Richard, I. G. Essential Endocrinology and diabetes: 5th ed. [Text] / I. G. Richard, Holt and Neil A. – Hanley: Blachwell Publishing, 2007. – 272 p.
179. Кэ́ттайл, М. Патофизиология эндокринной системы : пер. с англ. [Текст] / М. Ке́ттайл, Р. А. А́рки. – СПб. - М.: Невский диалект – БИНОМ, 2000. – 336 с.
180. Ендокринологія: Підручник. Вид. 2-е [Текст] / За ред. П. М. Бо́днара. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 464 с.

181. Doniach, D. Insulin and metabolism [Text] / D. Doniach, G. F. Bottazo // Ed. J. S. Bajaj. – New York: Elsevier North Holland. – 1981. – P. 238 – 245.
182. Генделека, Г. Ф. Введение в превентивную диabetологию : руководство для врачей [Текст] / Г. Ф. Генделека. – Одесса : ВМВ, 2008. – 286 с.
183. Мак Дермотт, М. Секреты эндокринологии: 2-е изд., испр. и доп.: пер. с англ. [Текст] / М. Мак Дермотт – М.: Невский диалект - БИНОМ, 2001. – 464 с.
184. Хоменко, А. Г. Туберкулез и сахарный диабет [в кн. Туберкулез: руководство для врачей] [Текст] / А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – С. 286–290.
185. David, K. Uber krystallinisches mannliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron [Text] / K. David, E. Dingemanse, J. Freud //Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. –1935. – Vol. 233. – P. 281.
186. Hoberman, J. M. The history of synthetic testosterone [Text] / J. M. Hoberman, C. E. Yesalis // Scientific American. – 1995. – Vol. 272. – P. 76–81.
187. Харкевич, Д. Г. Фармакология : учебник для ВУЗов [Текст] / Д. Г. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 462 с.
188. Lavery, D. N. Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains: induction of active conformations [Text] / D. N. Lavery, I. J. McEwan // Biochem. J. – 2005. – Vol. 391. – P. 449–464.
189. Singh, R. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H10 T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway [Text] / R. Singh, J. Artaza, W. Taylor [et al.] // Endocrinol. – 2003. – Vol. 144 (11). – P. 5081–5088.
190. Hughes, T. K. Modulation of immune responses by anabolic androgenic steroids [Text] / T. K. Hughes, E. Fulep, T. Juelich [et al.] // Snt. J. Immunopharmacol. – 1995. – Vol. 17. – P. 857–863.
191. Creutzberg, E. C. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A doubleblind, placebo-controlled, randomized trial [Text] / E. C.

Creutzberg, E. F. Wouters, R. Mostert [et al.] // Chest. – 2003. – Vol.124. - P. 1733–1742.

192. Casaburi, R. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. Casaburi, S. Bhasin, L. Cosentino [et al.] // Am. J. Respir. Crit.Care. Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 870 –878.

193. Svartberg, J. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled treatl [Text] / J. Svartberg, U. Aasebo, A. Hjalmsen [et al.] // Respir. Med. – 2004. – Vol. 98. – P. 906–913.

194. Sharma, S. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial [Text] / S. Sharma, A. Arneja, L. McLean [et al.] // Chron. Respir. Dis. – 2008. – Vol. 5. – P. 169–176.

195. Grinspoon, S. Sustained anabolic effects of long-term androgen administration in men with AIDS wasting [Text] / S. Grinspoon, C. Corcoran, E. Anderson [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28. – P. 634–636.

196. Grinspoon, S. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double- blind, placebo-controlled trial [Text] / S. Grinspoon, C. Corcoran, H. Askari [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 129. – P. 18–26.

197. Hengge, U. R. Oxymetholone for the treatment of HIV-wasting: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial in eugonadal men and women [Text] / U. R. Hengge, K. Stocks, S. Faulkner [et al.] // HIV Clin. Trials. – 2003. – Vol. 4. – P. 150–163.

198. Ільницька, Л. І. Основи доказової медицини в контексті інформаційно-математичного моделювання діагностичного процесу при туберкульозі у підлітків [Текст] / Л. І. Ільницька // Галицький лікарський вісник. – 2008. – № 1. – С. 91–93.

199. Лапач, С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2002. – 160 с.

200. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
201. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз" [Текст]. – К., 2006. – 87 с.
202. Наказ МОЗ України № 385 від 09.06.2006 р. "Про затвердження Інструкцій щодо надання медичної допомоги хворим на туберкульоз" [Текст]. – К., 2006. – 40 с.
203. Наказ МОЗ України № 276 від 28.05.2008 р. "Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію" [Текст]. – К., 2008. – 80 с.
204. Гаврисюк, В. К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 29–31.
205. Резников, А. Г. Методы определения гормонов [Текст] / А. Г. Резников. – К.: Наукова думка, 1980. – 400 с.
206. Нехорошкова, Ю. В. Исследование обмена катехоламинов в различных профессиональных группах работников МЧС [Текст] / Ю. В. Нехорошкова / Укр. журн. з проблем медицини праці. – 2012. – №2 (30). – С. 56–60.
207. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [Текст] / Под ред. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – 942 с.
208. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие [Текст] / М.И. Балаболкин. – П.: О.А.О. Медицина, 2005. – 512 с.
209. Ada, K. M. Gerrior: Nutrition Management of HIV and AIDS [Text] / Ada K. M, Hendricks K. R., Jul L. Dong.– USA: American Dietetic Association, 2009. – 180 p.
210. Giovanni Mantovani (Ed). Cachexia and Wasting: A Modern Approach [Text] / Giovanni Mantovani (Ed). – Italia, 2006. – 778 p.

211. Todd, T. Management of the metabolic effects of HIV and HIV drugs [Text] / T. Todd, J. Brown and Marshall, Glesby // Nat. Rev. Endocrinol. – 2011. – Vol. 8. – P. 11–21.

212. Simmons, R. K. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of WHO Expert Consultation [Text] / R. K. Simmons, K. G. M. M. Alberti, E. A. M. Gale [et al.] // Diabetol. – 2010. – Vol. 53. – P. 60–605.

213. Чернушенко, Е. Ф. Унифіцированні іммунологічні методи обстеження хворих на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування: метод. рекомендації [Текст] / Е. Ф. Чернушенко. – К., Ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, 1988. – 32 с.

214. Кутько, І. І. Сучасна патогенетична терапія і імунореабілітація при синдромі психоемоціонального вигорання [Текст] / І. І. Кутько, Н. А. Пересадін, І. В. Лоскутова // Новини медицини і фармації. – 2012. – № 19 (436). – С. 16–19.

215. Іммуноцитохімія і моноклональні антитіла в онкогематології [Текст] / Під ред. В. Г. Глузмана. – Київ: Наукова думка, 1990. – 229 с.

216. Справочник Видаль. Лікарські засоби в Росії : справочник [Текст] / – М.: АстраФармСервіс, 2003. – 1488 с.

217. Ефімов, А. С. Інсулінотерапія хворих цукровим діабетом [Текст] / А. С. Ефімов, Н. А. Скробонська, С. Н. Ткач. – К.: Здоров'я, 2000. – 248 с.

218. Петренко, В. М. Оцінка результатів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та з рецидивами захворювання за показниками когортного аналізу [Текст] / В. М. Петренко, С. О. Черенько, Н. А. Литвиненко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2011. – № 3. – С. 5–10.

219. Пликанчук, О. В. Результати комплексного лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень із використанням імуномодулятора мурамілпептидного ряду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 "Фтизіатрія" [Текст] / О. В. Пликанчук. – К., 2011. – 20 с.

220. Матвеева, С. Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы [Текст] / С. Л. Матвеева // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С. 39–44.
221. Халфарян, А. А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей [Текст] / А. А. Халфарян. – М.: Бином, 2010. – 496 с.
222. Лакин, Г. Ф. Биометрия [Текст] / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
223. Корж, Е. В. Особенности течения туберкулеза легких в Донецкой области [Текст] / Е. В. Корж, О. А. Трунова, С. Б. Литко // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 2. – С. 16–19.
224. Gavrilovic, L. Modulation of catecholamine-synthesizing enzymes in adrenal medulla and stellate ganglia by treadmill exercise of stressed rats [Text] / L. Gavrilovic, N. Spasojevic, S. Dronjak // European journ. of Applied Physiology. – 2012. – Vol.112 (3). – P. 1177–1182.
225. Пирожков, С. В. Токсические метаболиты хинонового пути окисления катехоламинов [Текст] / С. В. Пирожков, Д. В. Юсупов, Л. Ф. Панченко // Токсикологический вестник. – 1995. – №4. – С. 12–15.
226. Pande, A. Study of bone marrow changes in antiretroviral naive human immunodeficiency virus-infected anemic patients [Text] / A. Pande // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2011. – Vol. 54. – P. 542–546.
227. Zierath, J. R. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle [Text] / J. R. Zierath, A. Krook, H. Wallberg-Heriksson // Diabet. – 2000. – Vol. 43. – P. 82 – 835.
228. Хаертынова, И. М. Совершенствование ранней диагностики туберкулеза и особенности его течения у ВИЧ-инфицированных больных [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.26, 14.00.10 [Текст] / И. М. Хаертынова; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН. – М., 2008. – 43 с.

229. Wisaksana, R. [et al]. Anemia and iron homeostasis in a cohort of HIV-infected patients in Indonesia [internet-resource] [Text] //BMC Infectious Diseases. – 2011. – N 11. – <http://biomedcentral.com/1471-2334/11/213>.

230. Гринхальд, Т. Основы доказательной медицины [Текст] / Т. Гринхальд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.

231. Уваренко, А. Р. Доказова медицина у спектрі наукової медичної інформації та галузевої інноваційної політики [Текст] / А. Р. Уваренко. – Житомир: "Полісся", 2005. – 188 с.

ДОДАТОК А. КОПІ ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ ТА АКТИВ
ВПРОВАДЖЕННЯ



(11) **73001**(19) **UA**(51) **МПК (2012.01)**
A61K 35/00(21) Номер заявки: **u 2012 01154**(22) Дата подання заявки: **06.02.2012**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.09.2012**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.09.2012, Бюл. № 17**

(72) Винахідники:

Загута Юлія Борисівна, UA,
Процюк Радуга Георгійович, UA,
Андрєєва Олена Германівна, UA,
Бєгоулев Олег Євгенович, UA

(73) Власники:

Загута Юлія Борисівна,
вул. Автозаводська, 68, м.
Київ, 04114, UA,
Процюк Радуга Георгійович,
вул. Автозаводська, 68, м.
Київ, 04114, UA,
Андрєєва Олена Германівна,
вул. Автозаводська, 68, м.
Київ, 04114, UA,
Бєгоулев Олег Євгенович,
вул. Дегтярівська, 60-а, кв. 29,
м. Київ, 04112, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ/СНІДОМ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДОМ, який включає комплексну протитуберкульозну терапію, який **відрізняється** тим, що комплексна протитуберкульозна терапія додатково включає курс лікування препаратом анаболічної дії ретаболілом.



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **73001** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 35/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 01154**
(22) Дата подання заявки: **06.02.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.09.2012**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.09.2012, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):
Загута Юлія Борисівна (UA),
Процюк Раду Георгійович (UA),
Андрєєва Олена Германівна (UA),
Бєгоулев Олег Євгенович (UA)
(73) Власник(и):
Загута Юлія Борисівна,
вул. Автозаводська, 68, м. Київ, 04114 (UA),
Процюк Раду Георгійович,
вул. Автозаводська, 68, м. Київ, 04114 (UA),
Андрєєва Олена Германівна,
вул. Автозаводська, 68, м. Київ, 04114 (UA),
Бєгоулев Олег Євгенович,
вул. Дегтярівська, 60-а, кв. 29, м. Київ,
04112 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ/СНІДОМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом включає комплексну протитуберкульозну терапію. Крім того, комплексна протитуберкульозна терапія додатково включає курс лікування препаратом анаболічної дії ретаболілом.

UA 73001 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фтизіатрії, і може бути використана при лікуванні туберкульозу легень, поєднаного з ВІЛ-інфекцією/СНІДом.

Згідно з сучасними уявленнями клінічного ефекту у хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом можна досягти при тривалій комплексній терапії, яка потребує призначення чотирьох і більше антимікобактеріальних препаратів в поєднанні з так званими патогенетичними методами лікування, які сприяють нормалізації метаболічних процесів [1].

Негативний вплив на ефективність лікування хворих чинить наявність супутніх захворювань, зокрема, ВІЛ-інфекції/СНІДу. Наявність супутньої туберкульозу патології ВІЛ-інфекції/СНІДу знижує ефективність лікування туберкульозу і підвищує смертність хворих, збільшуються строки і вартість лікування [2]. Несприятливий перебіг туберкульозу у цих хворих зумовлений глибокими порушеннями метаболізму та функцій імунної і ендокринної систем.

Відомий спосіб патогенетичного лікування туберкульозу з застосуванням в комплексній протитуберкульозній терапії препарату інсуліну, який нормалізує метаболічні процеси, гормональні функції і за рахунок мітогенного впливу та анаболічної дії поліпшує функцію імунної системи, що сприяє підвищенню ефективності лікування туберкульозу [3]. Але при застосуванні інсуліну хворий повинен строго дотримуватися режиму харчування, інакше можуть виникнути ускладнення лікування інсуліном у вигляді гіпоглікемії. Також застосування інсуліну потребує ін'єкційного введення препарату кілька разів на добу, що повинно здійснюватися медичним персоналом і обмежує застосування інсуліну в амбулаторних умовах, що утруднює здійснення і дорожче спосіб.

В основу корисної моделі, що пропонується, поставлена задача здешевити і спростити спосіб лікування хворих на туберкульоз за допомогою застосування препарату ретаболіл, що приведе до здешевлення і спрощення лікування даної патології.

Вказаний вище технічний результат досягається тим, що в відомому способі лікування хворих на туберкульоз, який включає комплексну антимікобактеріальну терапію, особливість полягає в тому, що комплексна антимікобактеріальна терапія включає застосування препарату ретаболіл. Ретаболіл має анаболічну дію, що сприяє поліпшенню функцій імунної і ендокринної систем та нормалізації метаболічних процесів і призводить до підвищення ефективності лікування.

Порівняльний аналіз заявленого рішення з прототипом [3] свідчить, що заявлений спосіб відрізняється від відомого тим, що в його основі лежить не застосування в протитуберкульозній терапії препарату гормональної анаболічної дії інсуліну, а використання препарату ретаболіл, який теж має анаболічні властивості, але його застосування потребує ін'єкційного введення не щоденно, а лише 1 раз у 2 тижні. Ретаболіл на відміну від інсуліну не має такої побічної дії, як здатність викликати гіпоглікемію. Це полегшує застосування препарату, в тому числі в амбулаторних умовах лікування, що спрощує та здешевлює спосіб. Даних про застосування ретаболілу у хворих на туберкульоз, поєднаний з ВІЛ-інфекцією/СНІДом в доступних джерелах інформації нами знайдено не було.

Таким чином, заявлений спосіб відповідає критерію корисної моделі "Новизна".

Дані, які підтверджують здійснення заявленого об'єкта, полягають у наступному. Спосіб здійснюють таким чином: хворим на туберкульоз легень одночасно з антибактеріальними препаратами призначається ретаболіл по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижня. Курс лікування складає 2 місяці.

Спосіб був застосований на 34 хворих-добровольцях поширеними формами вперше діагностованого туберкульозу легень поєднаного з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, які лікувалися в стаціонарі протитуберкульозного диспансеру м. Павлоград Дніпропетровської області.

У хворих, які одержували ретаболіл, порівняно з контрольною групою вдвічі скоріше припинялося бактеріовиділення, на півтора місяця скоріше загоювалися порожнини деструкції, що призводило до скорочення строків лікування в стаціонарі в середньому на 20 %.

Під час здійснення способу не було виявлено алергічних реакцій та інших ускладнень. Спосіб, що пропонується, з використанням в комплексній протитуберкульозній терапії препарату анаболічної дії ретаболілу, є дешевим і простим у виконанні.

Приклад

Виписка з історії хвороби хворого П., 35 років.

Був госпіталізований в стаціонар з діагнозом: Вперше діагностований інфільтративний туберкульоз верхньої частки правої легені, фаза розпаду, МБТ (+). ВІЛ-інфекція, 3 клінічна стадія.

Скарги на підвищення температури тіла до 38 °С, задишку, схуднення за останній місяць на 4 кг, кашель з мокротинням.

UA 73001 U

Об'єктивно: Вага тіла 60 кг, зріст 170 см, при аускультації над верхніми відділами правої легені дрібнопузирчасті вологі хрипи. Число дихань в хвилину - 22. Пульс - 80 за хвилину, артеріальний тиск - 110 на 70 мм рт. ст.

Аналіз крові: еритроцити - $3,3 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін - 110 г/л, лейкоцити - $8,1 \cdot 10^9/л$, еозинофіли - 4 %, паличкоядерні - 8 %, сегментоядерні - 59 %, лімфоцити - 25 %, моноцити - 4 %, швидкість осідання еритроцитів - 28 мм/год.

Рентгенограма - в верхній частці правої легені неоднорідна інфільтрація легеневої тканини з просвітленням до 2 см в діаметрі.

Аналіз мокротиння - методом бактеріоскопії знайдено кислотостійкі бактерії до 15-20 в полі зору.

Додатково до комплексної протитуберкульозної терапії хворий протягом 2-х місяців отримував препарат ретаболіл за описаною методикою.

Як наслідок, через 3 місяці від початку лікування у хворого зникла задишка, припинилося бактеріовиділення. Хворий набрав 10 кг ваги, нормалізувалася температура тіла, відмічена позитивна рентгенологічна динаміка, закриття порожнини розпаду, значне розсмоктування інфільтрації. Хворий був виписаний із стаціонару для продовження підтримуючої фази лікування амбулаторно.

Джерела інформації:

1. Фтизіатрія. Підручник / За ред. В.І. Петренка. - Вінниця: Нова книга, 2006.-504 с.
2. Феценко Ю.І., Черенько С.О. Контроль за туберкульозом в Україні на сучасному етапі// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.-2010. - Х23. - С. 5-13.
3. Андреева О.Г. Гормонально-метаболичні механізми патогенезу доклінічних порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.-2011. - № 4(02) -С. 19-24.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом, який включає комплексну протитуберкульозну терапію, який **відрізняється** тим, що комплексна протитуберкульозна терапія додатково включає курс лікування препаратом анаболічної дії ретаболілом.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

Додаток № 3
До наказу МОЗ УРСР
Від 12.03.86 р. №143



ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар комунального
закладу «Нікопольський
протитуберкульозний диспансер»
Дніпропетровської обласної ради»
Л. Б. Леус

“01” липня 2013 р.

Акт впровадження

Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом

найменування пропозиції для впровадження

2012 р., Загута Ю.Б., Процюк Р.Г., Андрєєва О.Г., Бєгоулев О.Є.

Ким і коли запропоновано, п. і. б. авторів

Джерело інформації: Патент на корисну модель № 73001/ Україна/. А61К35/00. Заявка №u201201154, опубл.: Промислова власність: Офіційний бюл.- 2012.- №17.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихід. дані статті, № а. с. і т.і.

Впроваджено у комунальному закладі «Нікопольський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради»

найменування лікувально-профілактичного закладу

Термін впровадження з 01.01.13р. по 30.06.13р.

Загальна кількість спостережень - 28

Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Скорочення: - терміну лікування - тимчасової непрацездатності	15 – 19 діб	16 – 19 діб
Зменшення: - строків знебацлення - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники і т. ін.	19 – 25 діб	20 – 24 діб

Зауваження, пропозиції: Пропонувати до подальшого впровадження.

Відповідальний за впровадження

Зав. д-р. з-го відділення Л. В. Гуладосада, підпис п.і.б.

Додаток № 3
До наказу МОЗ УРСР
Від 12.03.86 р. №143



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар комунального
закладу «Павлоградський
протитуберкульозний диспансер»
Дніпропетровської обласної ради»
Ю. Б. Загута

“01” липня 2013 р.

Акт впровадження

Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом

найменування пропозиції для впровадження

2012 р., Загута Ю.Б., Процюк Р.Г., Андрєєва О.Г., Бєгоулев О.Є.

Ким і коли запропоновано, п. і. б. авторів

Джерело інформації Патент на корисну модель № 73001/ Україна/. А61К35/00. Заявка
№u201201154, опубл.: Промислова власність: Офіційний бюл.- 2012.- №17.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихід. дані статті, № а. с. і т.і.

Впроваджено у комунальному закладі « Павлоградський протитуберкульозний
диспансер» Дніпропетровської обласної ради»

найменування лікувально-профілактичного закладу

Термін впровадження з 01.01.13р. по 30.06.13р.

Загальна кількість спостережень 17

Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації

Показники	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Скорочення: - терміну лікування - тимчасової непрацездатності	15 – 19 діб	15 – 19 діб
Зменшення: - строків знебацилення - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники і т. ін.	19 – 25 діб	22 – 25 діб

Зауваження, пропозиції: Пропонувати до подальшого впровадження.

Відповідальний за впровадження

Лікар-фтизіатр

Ю. Б. Загута