

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ»

КАПРОШ АНТОНІНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

**ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ G В
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ
ТУБЕРКУЛЬОЗ АСОЦІЙОВАНИЙ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ**

14.01.26 - фтизіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук.



Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Мацегора Ніна Анатоліївна,

Одеський національний медичний університет, завідувачка кафедри фтизіопульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук

Литвиненко Наталія Анатоліївна,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», завідувачка відділу хіміорезистентного туберкульозу

доктор медичних наук, професор

Грищук Леонід Андрійович

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист відбудеться «14» 2021 травня року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «14» квітня 2021 р.

Т.в.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради

О.Я. Дзюблик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із важливих проблемних питань у контролі за туберкульозом (ТБ) в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції, що включає хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) [Ю.І. Фещенко та співавт., 2017]. Кількість зареєстрованих хворих на ХРТБ/ВІЛ у 2019 р. в Україні склала 1655: за рахунок форм мультирезистентного туберкульозу (МРТБ)/ВІЛ (1406) та випадків з розширеною резистентністю (РРТБ) у поєднанні з ВІЛ (249). В Одеському регіоні за той же час відповідні форми ТБ зареєстровані у 221 та у 43 хворих. За глобальними оцінками ВООЗ, у 2018 р. світовий показник ефективності успішного лікування пацієнтів з МРТБ та Рифампіцин-резистентним ТБ (Риф-ТБ) склав 56 %, а РРТБ – 39 % [WHO. Global tuberculosis control report., 2018].

Розвиток ХРТБ у ВІЛ-інфікованих збільшує ураження імунної системи, сприяючи прогресуванню інших опортуністичних інфекцій, таких як криптококовий менінгіт, герпетичні інфекції, токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, пневмоцистна пневмонія, що можуть призводити до летальних наслідків [С.М. James Brust et al., 2018].

Провідним методом лікування пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ є антимікобактеріальна терапія (АМБТ) та призначення антиретровірусної терапії (АРВТ) [Л.А. Грищук, 2016]. Але, навіть на початку АМБТ у 100 % таких хворих виникає погіршення стану, лихоманка, лімфаденіт, менінгоенцефаліт, приєднуються опортуністичні інфекції, що пов'язано з відновленням імунітету [Ю.І. Фещенко, Н.А. Литвиненко та співавт., 2016]. У зв'язку з цим тривають пошуки різних методів патогенетичного впливу, що нормалізують показники імунного статусу хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією і підвищують ефективність етіотропної терапії.

Одним із таких методів є застосування препарату внутрішньовенного імуноглобуліну G (Ig G), діючим компонентом якого є антитіла проти різних інфекційних збудників (вірусів, бактерій, мікобактерій туберкульозу) [В.Е. Казмирчук, 2013], завдяки чому він призначався у комплексі лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних інфекцій та сепсису [Я.М. Підгірний, 2005; Д.В. Мальцев, 2016]. Проте, у якості патогенетичного засобу для лікування пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ раніше не використовувався.

Вивчення клініко-фармакологічних та імунологічних аспектів застосування внутрішньовенного Ig G як варіанту пасивної імунозамісної терапії у поєднанні з АМБТ та АРВТ є актуальним шляхом підвищення ефективності лікування та зменшення смертності серед хворих на ХРТБ/ВІЛ.

Усе вищевказане обумовило необхідність проведення дисертаційної роботи, визначити її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету «Аналіз

епідеміологічних факторів ризику розвитку дизрегуляторних станів і коморбідної патології при хіміорезистентному туберкульозі та шляхи їх подолання» (держреєстрація за №0114U007006).

Мета роботи: підвищити ефективність лікування хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією шляхом застосування внутрішньовенного Ig G.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу ХРТБ/ВІЛ при вмісті в крові CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 клітин в мікролітрі (кл/мкл), порівняно з хворими з вмістом в крові CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл.

2. Дослідити вплив внутрішньовенного Ig G на показники припинення бактеріовиділення, загоєння деструкцій та розсмоктування вогнищевих інфільтративних змін в легенях у хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні CD4+ від 200 до 50 кл/мкл та < 50 кл/мкл, у складі комплексу з АМБТ і АРВТ.

3. Вивчити вплив Ig G на показники стану хворих на ХРТБ/ВІЛ (клінічні, гематологічні, біохімічні), в комплексі з АМБТ і АРВТ, при рівні CD4+ від 200 до 50 кл/мкл та < 50 кл/мкл.

4. Визначити динаміку показників клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні CD4+ від 200 до 50 кл/мкл та < 50 кл/мкл в результаті застосування Ig G в комплексі з АМБТ і АРВТ.

5. Оцінити вплив внутрішньовенного Ig G на ефективність лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з показниками CD4+ від 200 до 50 кл/мкл та < 50 кл/мкл в комплексі з АМБТ та АРВТ.

Об'єкт дослідження: ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією.

Предмет дослідження: динаміка клінічного перебігу, бактеріологічних, рентгенологічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників під впливом АМБТ і АРВТ та з додатковим призначенням внутрішньовенного Ig G хворим на ХРТБ/ВІЛ.

Методи дослідження – загальноклінічні (збір анамнезу, огляд пацієнтів, загальний та біохімічний аналіз крові), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної порожнини), дослідження мокротиння на КСБ (мікроскопічне, молекулярно-генетичне, бактеріологічне), тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) до АМБП, імунологічні (вміст у крові CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, сироваткових імуноглобулінів А, Е, М, G та циркулюючих імунних комплексів (ЦК)), тестування на ВІЛ, консультації фахівців центру СНІДу, дослідження на наявність опортуністичних інфекцій, статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної та рангової статистики з оцінкою достовірності відмінностей одержаних показників).

Наукова новизна дослідження. Доповнені наукові данні щодо особливостей перебігу ХРТБ/ВІЛ в залежності від рівня імуносупресії. Встановлено, що у хворих з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, порівняно з хворими з CD4+ < 50 кл/мкл, в 4 рази частіше розвивається інфільтративний ТБ (p<0,01), майже однаково часто – дисемінований ТБ, в 3,4 рази рідше –

міліарний ТБ ($p < 0,001$), в 2,6 рази частіше – деструктивні зміни в легенях ($p < 0,05$).

Підтверджено, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4+$ нижче 200 кл/мкл, які отримували стандартну АМБТ та АРВТ, відмічається двофазний характер динаміки лабораторних показників: вже з 2-го тижня до 3-х міс лікування включно спостерігається погіршення гематологічних, біохімічних, імунологічних ознак інфекційного запалення, що було більш тривалим у хворих з рівнем $CD4+ < 50$ кл/мкл (протягом 4-х міс, з поступовим зниженням з 5-го міс лікування), ніж у хворих з рівнем $CD4+$ від 200 кл/мкл до 50 кл/мкл.

Отримані нові наукові дані про підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії на 27 % ($p < 0,05$) при додатковому включенні внутрішньовенного Ig G до стандарту АМБТ та АРВТ.

Вперше науково обґрунтовано, що додаткове застосування внутрішньовенного Ig G дає змогу в більш ранні терміни призначати АРВТ хворим на ХРТБ/ВІЛ, попереджувати розвиток системного запалення, зменшувати ризик розвитку поліорганної недостатності, підвищувати прогноз на виживання.

Практичне значення отриманих результатів. Дані дослідження клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників, які характеризують перебіг ХРТБ/ВІЛ при різних рівнях імуносупресії, можуть бути використані для оцінки прогнозу і вибору стратегії патогенетичного лікування пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ. Показаннями до застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ є зниження рівня $CD4+$ лімфоцитів < 200 кл/мкл, а також з метою профілактики або комплексного лікування інших опортуністичних інфекцій.

За матеріалами дисертаційної роботи отриманий патент України на винахід «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії» № 111298 № а 2015 03247; та патент України на корисну модель «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії» № 102241 № и 2015 03249. Видані методичні рекомендації «Застосування імуноглобулінів у лікуванні хворих на МРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії» (м. Одеса, 2018).

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» (м. Харків); КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (Центр легеневих захворювань) (м. Івано-Франківськ); реанімаційного відділення Міської інфекційної лікарні Одеської міської ради (м. Одеса), включені в програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів післядипломної підготовки на кафедрах фтизіопульмонології, фармакології та інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету (ОНМедУ).

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою разом з науковим

керівником визначені мета і завдання, проведено планування дослідження. Самостійно виконано науковий пошук і опрацьовані літературні джерела. Здобувачкою безпосередньо здійснено вибір методів дослідження, організовано проведення загально-клінічних та імунологічних досліджень, курацію хворих. Авторкою особисто виконано статистичну обробку і інтерпретацію отриманих результатів, написані всі розділи дисертації. Підготовка до друку наукових праць, впровадження матеріалів роботи, їх апробація та патентування виконані автором спільно з науковим керівником. Висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлено у доповідях на науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (Київ, 2017); на міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (Люблін, 2017); на ювілейній науково-практичній конференції, з нагоди 95-річчя з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ (Одеса, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, у тому числі 7 статей (3 – у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – в іноземних виданнях, із них 1 – в Scopus), 1 – патент України на винахід, 2 тези доповідей – у матеріалах науково-практичних конференцій. Отриманий 1 патент України на корисну модель та видані методичні рекомендації.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 193 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, 5 розділів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 140 сторінок друкованого тексту. Фактичні дані наведені в 28 таблицях. Бібліографія містить 200 джерел, із них 125 – вітчизняних і 75 – іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи. Відповідно до мети та завдань проведено дослідження 104 пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ у віці від 20 до 55 років, середній вік складав $(38,4 \pm 6,2)$ роки, серед яких переважали чоловіки - 57 осіб (54,8 %), хворі знаходилися у стані виразної імуносупресії, яка визначалась за рівнем в крові CD4+ лімфоцитів та складала менше 200 кл/мкл. Тривалість лікування становила 20 місяців.

Верифікацію діагнозу та моніторинг обстеження здійснювали згідно Наказу МОЗ № 620 від 4.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз» та Наказу МОЗ №1039 від 31.12.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних інструментів зі стандартизації медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)», відповідно до МКХ-10 та Наказу МОЗ

України від 10.09.2010 р. №766 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 12.07.2010 р. №551».

Критерії включення до дослідження: пацієнти з вперше діагностованим ХРТБ/ВІЛ, які раніше не приймали АМБП другого ряду та АРВТ, віком від 20 до 55 років, та за згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: повторні випадки ХРТБ/ВІЛ, які раніше лікувалися препаратами другого ряду та переривали лікування, або були переведені на паліативне лікування; термінальний стан хворого на ХРТБ/ВІЛ; гостра ниркова, або печінкова недостатність, психічні розлади та відмова пацієнта від лікування і участі у дослідженні.

Відповідно до результатів імунологічного дослідження хворі на ХРТБ/ВІЛ були розподілені на лікувальні групи (ЛГ):

ЛГ-1 включала 52 хворих на ХРТБ/ВІЛ, у яких рівень CD4+ лімфоцитів в крові був < 50 кл/мкл. В залежності від схеми лікування ЛГ-1 була розподілена на дві підгрупи:

- ЛГ-1.1 (контрольна) – 26 хворих на ХРТБ/ВІЛ, що отримували стандартне лікування АМБП другого ряду з поступовим приєднанням АРВТ;
- ЛГ-1.2 (основна) – 26 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які додатково отримували внутрішньовенного Ig G в комплексі стандартної АМБТ та АРВТ.

ЛГ-2 складалася з 52 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які мали рівень CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл. В залежності від схеми лікування хворі ЛГ-2 були розподілені на дві підгрупи:

- ЛГ-2.1 (контрольна) – 26 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які отримували стандартне лікування АМБП другого ряду з призначенням АРВТ в процесі лікування;
- ЛГ-2.2 (основна) – 26 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які додатково отримували внутрішньовенного Ig G в комплексі стандартної АМБТ та АРВТ.

Групи хворих були однорідні за анамнезом попереднього лікування, рівнем прихильності та профілем резистентності.

Розподіл за типом випадку попереднього епізоду серед пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з показниками CD4+ < 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл був: вперше діагностований ТБ (ВДТБ) - 61,5 % хворих та 63,5 % відповідно, невдачі лікування першого курсу (НЛТБ 1) - 23,1 % та 9,6 %, рецидиви ТБ (РТБ) - 15,4 % та 26,9 %.

Розподіл за спектром резистентності серед пацієнтів з показниками CD4+ < 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл: Риф-ТБ – 25 % та 17,3 %, МРТБ – 39 % та 41 % відповідно, випадки РРТБ – 3,9 %, були тільки в групі хворих з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл.

Методика додаткового застосування Ig G: до початку АМБТ із розрахунку 0,4 г/кг, внутрішньовенно крапельно у другій половині дня (в середньому, по 150 мл розчину на одне введення); на другу добу приєднували АМБП другого ряду згідно чутливості, а через 2 тижні приєднували АРВТ. Наступні введення Ig G виконувалися кожні 4 тижні протягом 3-х міс, потім на

5-й та 8-й міс інтенсивної фази, та на 14-й і 20-й міс підтримуючої фази лікування ХРТБ/ВІЛ.

Терміни введення препарату були визначені за даними ретроспективного аналізу клінічних випадків ХРТБ/ВІЛ з глибокою імуносупресією, що співпадали з періодами розвитку поліорганної дисфункції, синдрому відновлення імунної системи (СВІС), маніфестацією опортуністичних інфекцій, невдачами та перервами лікування ТБ, виявленням нових локалізацій ТБ.

Діагностичний комплекс обстеження хворих включав: клінічне обстеження, лабораторну діагностику (дослідження мокротиння на КСБ мікроскопічним, бактеріологічним та молекулярно-генетичним методами, вивчення загально-клінічних, біохімічних та імунологічних показників крові), рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини.

Мікроскопічне дослідження мазка мокротиння з забарвленням за методом Ціля-Нільсена. Бактеріологічна діагностика мокротиння в мікробіологічній системі ВАСТЕС MGIT 960, з визначенням медикаментозної чутливості (МЧ) МБТ до АМБП [А.І. Барбова, О.А. Журило та співавт., 2015]. Молекулярно-генетична діагностика ТБ та визначення чутливості до Рифампіцину (R), з використанням аналізатора GeneXpert MTB/RIF [А.І. Барбова та співавт., 2015].

Гематологічне дослідження здійснювали на автоматичному гематологічному аналізаторові Sysmex XP-300 3-diff з прямим підрахунком клітинних елементів крові (Японія). Біохімічні дослідження проводили на автоматичному аналізаторові HUMASTAR 300 («Human GmbH», Німеччина). Імунологічну діагностику з визначенням рівня субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+) здійснювали за допомогою проточного цитофлуориметра AQUIOS™ CL, виробництва Beckman Coulter (сертифікована по стандарту ISO 15189). Для дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів використовували імунотурбодиметричний метод тестування на аналізаторові Cobas 6000/Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

Результати дослідження та їх обговорення. У досліджених хворих на ХРТБ/ВІЛ визначені наступні ураження легень. У хворих ЛГ-2 в 4 рази частіше, ніж у хворих ЛГ-1, спостерігався інфільтративний ТБ ($p < 0,01$). Майже однаково часто – в 61,5 % та 63,5 % випадках діагностувався дисемінований ТБ, але, в ЛГ-1 в 3,4 рази частіше реєструвався міліарний ТБ ($p < 0,01$). Відсутність деструкції легеневої тканини відмічалася в 9,7 разів частіше у хворих ЛГ-1 з дисемінованим ТБ, в 7,5 разів частіше при міліарному ТБ, порівняно з хворими ЛГ-2 ($p < 0,001$).

Серед позалегенових форм ТБ у хворих ЛГ-1 спостерігалися ураження внутрішньогрудних (59,6 %), внутрішньочеревних (17,3 %) лімфовузлів та плеври (13,5 %), в той час, як для пацієнтів ЛГ-2 була характерна локалізація

ТБ у внутрішньогрудних лімфовузлах та плеврі (в 23,1 % та 21,2 % випадків), при відсутності внутрішньочеревних уражень.

На початку лікування у хворих ЛГ-2 та ЛГ-1 реєструвалися, відповідно, інтоксикаційні у 86,5 % та 100 % ($p < 0,05$), респіраторні у 42,3 % та 55,8 % ($p < 0,05$) і загально-соматичні прояви у 71,2 % та 86,5 % ($p < 0,05$).

Включення внутрішньовенного Ig G у комплекс АМБТ та АРВТ хворим (ЛГ-1.2) призвело до зменшення «інтоксикаційних» скарг, які залишалися в 23,1 % випадків (в ЛГ-1.1 в 38,5 % випадків), респіраторні – в 26,9 % (в ЛГ-1.1 в 38,5 % випадків), шлунково-кишкові – в 42,3 % (в ЛГ-1.1 в 53,8 % випадків), урологічні – в 11,5 % (в ЛГ-1.1 в 19,2 % випадків), неврологічні – в 30,8 % (в ЛГ-1.1 в 46,2 % випадків), $p < 0,05$.

У пацієнтів ЛГ-2.2 «інтоксикаційні» скарги залишалися в 19,2 % випадків (в ЛГ-2.1 – в 34,6 % випадків), респіраторні – в 15,4 % (в ЛГ-2.1 в 26,9 % випадків), шлунково-кишкові – в 26,9 % (в ЛГ-2.1 в 38,5 % випадків), урологічні – в 11,5 % (в ЛГ-2.1 в 23,1 % випадків), неврологічні – до 7,7 % (в ЛГ-2.1 в 11,5 % випадків), $p < 0,05$.

Наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) та основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) припинення бактеріовиділення (підтверджено мікроскопічно) у хворих ЛГ-1.2 спостерігалось в 1,2 рази частіше, ніж у хворих ЛГ-1.1 ($p < 0,05$); після 8-ми міс лікування (підтверджено бактеріологічно), у хворих ЛГ-1.2 було досягнуто в 84,6 % проти 76,9 % випадків контрольної, ($p < 0,05$); на 20-му міс. ОКХТ припинення бактеріовиділення реєструвалося у 65,4 % та 53,8 % відповідно груп дослідження ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1.

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих ЛГ-1 та ЛГ-2

Метод діагностики	Хворі ЛГ-1 ЛГ-1.1 (n=26), ЛГ-1.2 (n=26)				Хворі ЛГ-2 ЛГ-2.1 (n=26), ЛГ-2.2 (n=26)			
	Групи хворих	Кількість бактеріовиділювачів абс (%)	Припинення бактеріовиділення		Групи хворих	Кількість бактеріовиділювачів абс (%)	Припинення бактеріовиділення	
			8-й міс	20-й міс			8-й міс	20-й міс
			абс (%)	абс (%)			абс (%)	абс (%)
Мікроскопія	ЛГ-1.1	10 (38,5)	5 (19,2)	5 (19,2)	ЛГ-2.1	8 (30,8)*	6 (23,1)*	6 (23,1)*
	ЛГ-1.2	6 (23,1)*	6 (23,1)	6 (23,1)	ЛГ-2.2	13 (50,0)*	13 (50,0)	13 (50,0)
Бактеріологічний	ЛГ-1.1	26 (100,0)	20 (76,9)	14 (53,8)	ЛГ-2.1	21 (80,8)	18 (69,2)	16 (61,5)
	ЛГ-1.2	22 (84,6)	22 (84,6)	17 (65,4)	ЛГ-2.2	25 (96,2)	25 (96,2)	22 (84,6)

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

У хворих ЛГ-1.2 через 8 міс лікування та наприкінці ОКХТ відбувалося припинення бактеріовиділення (підтверджено мікроскопічно) в 2,2 рази

частіше, ніж у хворих ЛГ-1.1 ($p < 0,05$). Припинення бактеріовиділення (підтверджено бактеріологічно) через 8 міс у хворих ЛГ-2.2 досягалося в 1,4 рази частіше (96,2 %), ніж у пацієнтів ЛГ-2.1 (69,2 %) ($p < 0,05$). На 20-му міс ОКХТ у хворих ЛГ-2.2 відбувалося припинення бактеріовиділення в 1,4 рази частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи – 84,6 % проти 61,5 % ($p < 0,05$), (див.табл.1).

За даними рентгенологічних досліджень в ЛГ-1.2 рубцювання каверн відмічено з 4-го міс лікування, зі стабільністю до кінця ОКХТ. Тоді як із 4-х хворих з деструктивними змінами в ЛГ-1.1 (15,4 %), рубцювання деструкцій відбулося лише в 3-х випадках (11,5 %) після 4-го міс лікування.

Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у хворих ЛГ-1.2 відмічалось з 4-го міс лікування та було в 1,5 рази частіше відносно контролю ($p < 0,05$). Максимальне розсмоктування спостерігалось після 8 міс лікування, та було в 1,6 рази інтенсивнішим у хворих ЛГ-1.2, ніж у групі ЛГ-1.1 (53,8 % проти 34,6 %, $p < 0,05$) (табл.2).

Таблиця 2.

Рентгенологічна динаміка хворих ЛГ-1 та ЛГ-2

Рентгено-логічна динаміка	Хворі ЛГ-1 ЛГ-1.1 (n=26), ЛГ-1.2 (n=26)					Хворі ЛГ-2 ЛГ-2.1 (n=26), ЛГ-2.2 (n=26)				
	Групи хворих	8-й міс		20-й міс		Групи хворих	8-й міс		20-й міс	
		абс	%	абс	%		абс	%	абс	%
Розсмоктування	ЛГ-1.1	11	42,3*	9	34,6*	ЛГ-2.1	11	42,3*	11	42,3*
	ЛГ-1.2	14	53,8	14	53,8	ЛГ-2.2	16	61,5	16	61,5
Рубцювання деструкцій	ЛГ-1.1	3	11,5	3	11,5	ЛГ-2.1	5	19,2*	5	19,2*
	ЛГ-1.2	2	7,7*	2	7,7*	ЛГ-2.2	7	26,9	7	26,9

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ($p < 0,05$).

Частота рубцювання деструкцій після 8-ми та 20-ти міс лікування була вірогідно більшою у хворих ЛГ-2.2 (26, 9 %), ніж у хворих ЛГ-2.1 (19,2 %), $p < 0,05$. Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін на 4-му міс лікування було досягнуто у 53, 8 % хворих ЛГ-2.2 проти 38,5 % хворих ЛГ-2.1 ($p < 0,05$), на 8-му та 20-му міс лікування спостерігалось в 61, 5 % випадків ЛГ-2.2 проти 42, 3 % ЛГ-2.1 ($p < 0,05$).

Динаміка гематологічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ відрізнялася відповідно рівнів CD4+ лімфоцитів і застосованої методики лікування.

Так, у хворих ЛГ-1.1, з 2-го тижня прийому АМБТ та надалі спостерігалось подальше зростання лейкоцитозу, нейтрофілозу, лімфопенії, еозинофілії, моноцитопенії, тромбоцитопенії, рівню ШОЕ, анемії, що тривало 3-4 міс, й лише наприкінці 4-го міс відбувалося поступове покращення показників гемограми. Це пояснюється наростанням інтоксикаційного синдрому, викликаного ендогенною інтоксикацією речовинами зруйнованих МБТ з формуванням системного запалення, а також токсичною дією АМБП. Проте, у хворих ЛГ-1.2, що додатково отримували Ig G, вже з 1-го міс та

протягом курсу лікування було відмічено стабільну та виразну позитивну динаміку гематологічних показників.

У хворих ЛГ-2.1 під час прийому стандартного лікування визначалося поступове погіршення усіх гематологічних ознак протягом 1-2 міс, з наступним зменшенням рівня та кількості патологічних ознак наприкінці 8-го міс. У хворих ЛГ-2.2, що лікувалися із застосуванням Ig G, усі показники лейкограми покращилися швидше. Підвищений рівень ШОЕ залишався у 11,5 % хворих, але досягав субнормальних значень.

При біохімічному дослідженні у пацієнтів ЛГ-1 до початку лікування реєструвалося наступне: помірна гіпербілірубінемія – у 4/5 випадків; підвищення активності АЛТ – у 1/2 хворих; збільшення активності АСТ, ГГТП, рівнів креатиніну та сечовини – більш, ніж у 2/3 пацієнтів. Отже, ці біохімічні показники віддзеркалювали наявність інтоксикаційного синдрому та гепато-ренальної дисфункції.

Лікування хворих ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 на 8-му міс привело до зниження частоти гіпербілірубінемії у 38,5 % та 23,1 % пацієнтів до рівня субнормальних значень ($p < 0,05$). Кількість випадків підвищення АЛТ на кінець 8-го міс залишалася у 19,2 % хворих ЛГ-1.1 та у 7,7 % хворих ЛГ-1.2 ($p < 0,05$). Число випадків збільшення активності АСТ у хворих ЛГ-1.1 на 8-му міс знизилося до 61,5 %, проте, у хворих ЛГ-1.2 – до 23,1 % випадків ($p < 0,05$). Вдалося досягти нормалізації вмісту ГГТП в ЛГ-1.1 – у 26,9 % хворих, у ЛГ-1.2 – в 69,2 % випадках ($p < 0,01$).

У пацієнтів ЛГ-2 на початку лікування гіпербілірубінемія реєструвалася у 1/2 хворих, підвищення АЛТ – у 1/3 випадках. Збільшену активність АСТ та ГГТП виявлено у 1/2, підвищення креатиніну та сечовини – більш, ніж у 1/3 досліджених.

Враховуючи зміни клінічних, гематологічних та біохімічних показників у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, представлялося необхідним дослідити показники клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Показники клітинної ланки імунітету у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл: Т-хелпери (Т-х) (CD3+CD4+) наприкінці 20-го міс у 26,9 % осіб ЛГ-1.2 досягли нормалізації ($522 \pm 11,3$) кл/мкл та в 73,1 % хворих – зростання до субнормального рівня ($407 \pm 2,6$) кл/мкл. Проте, в ЛГ-1.1 цей показник залишався зниженим й на 20-му міс, та становив ($254 \pm 12,3$) кл/мкл, що майже в 2 рази нижче норми ($p < 0,05$). Відносний (відсотковий) вміст показника Т-х на 20-му міс відновився у хворих ЛГ-1.2 в 42,3 % випадків, а в осіб ЛГ-1.1 нормальний рівень Т-х не визначався ($p < 0,05$).

Абсолютний показник Т-с-к (CD3+CD8+) на 20-му міс. нормалізувався у 46,2 % хворих ЛГ-1.1 і 76,9 % хворих ЛГ-1.2 ($p < 0,05$). Відносний (відсотковий) показник на 20-му міс досяг фізіологічного рівня (19 – 35) % у 26,9 % хворих ЛГ-1.2, проте, в ЛГ-1.1 на 20-му міс лікування спостерігали лише поодинокі позитивні зміни у 7,7 % хворих ($p < 0,05$).

Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) в усіх хворих до лікування був нижче за норму, та складав, в середньому ($0,02 \pm 0,01$) ум. од., при нормі (1,2 – 2,1) ум. од. У хворих ЛГ-1.2 на 20-му міс лікування визначено норму в 26,9 % випадків, яка становила ($1,23 \pm 0,03$) ум. од., у 73,1 % досліджених імунорегуляторний індекс зріс до ($0,68 \pm 0,11$) ум. од. ($p < 0,05$). У той же час, у 100 % пацієнтів ЛГ-1.1 співвідношення CD4+/CD8+ на 20 міс лікування залишалося нижче 1, з низьким середнім значенням – ($0,25 \pm 0,08$) ум. од. ($p < 0,05$).

Показники гуморального імунітету у хворих ЛГ-1.1 показали, що підвищений рівень Ig M сироватки крові на 20-му міс залишався у 11,5 % хворих.

У хворих ЛГ-1.2, які додатково отримували Ig G, істотно підвищені показники вмісту Ig M послідовно знижувалися й вже на 8-му міс реєструвалися у 7,7 % пацієнтів, на 20-му міс – у 3,8 %, що призвело до нормалізації вмісту Ig M у 96,2 % осіб. Аналогічний показник у хворих ЛГ-1.1 був нижчим та досяг 88,5 % випадків ($p < 0,05$).

Кінцевий рівень антитіл Ig G, що відповідав фізіологічній нормі, склав 80,8 % випадків та 53,8 % випадків серед хворих ЛГ-1.2 та ЛГ-1.1 відповідно ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування вміст великих ЦК нормалізувався у 84,6 % хворих ЛГ-1.2 та у 69,2 % пацієнтів ЛГ-1.1 ($p < 0,05$). Значення середньомолекулярних ЦК досягли норми у 39 % хворих ЛГ-1.1 та у 65 % ЛГ-1.2 ($p < 0,05$). Низькомолекулярні ЦК були в нормі у 19,2 % пацієнтів ЛГ-1.1 та у 61,5 % ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

У хворих ЛГ-2.2 наприкінці 20-го міс лікування відмічалася нормалізація рівня Т-х у 69,2 % осіб, що досягала середніх значень ($830 \pm 15,2$) кл/мкл, при зростанні до субнормального рівня ($408 \pm 1,6$) кл/мкл в 30,8 % хворих ($p < 0,05$). Проте, нормалізація пок азника Т-х в ЛГ-2.1 була відмічена на 20-му міс тільки у 42,3 % осіб, та складала ($670 \pm 14,5$) кл/мкл ($p < 0,05$). Відносний (відсотковий) рівень показника Т-х на 20-му міс досягнув нормальних значень у 61,5 % ($p < 0,05$) хворих ЛГ-2.2, серед пацієнтів ЛГ-2.1 – у 34,6 % осіб ($p < 0,05$).

Абсолютне число Т-с-к наприкінці 20-го міс знизилося до норми у 76,9 % хворих і 46,2 % хворих, в групах ЛГ-2.2 та ЛГ-2.1 відповідно ($p < 0,05$). У хворих ЛГ-2.2 на 20-му міс. лікування було досягнуто фізіологічного рівня показника Т-с (19–35) % у 65,4 % випадків ($p < 0,05$); в ЛГ-1.1 – нормальний рівень був зареєстрований у 38,5 % хворих ($p < 0,05$).

Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) в обох групах хворих був нижче норми до початку лікування, та становив у середньому ($0,08 \pm 0,02$) ум. од., при нормі (1,2 – 2,1) ум. од. Знижений рівень зберігався у 100 % хворих ЛГ-2.1 протягом 14 міс включно, та тільки на 20-му міс досяг норми у 23,1 % хворих ($p < 0,05$). У хворих ЛГ-2.2 на 20-му міс нормалізація була у 57,7 % випадків ($p < 0,05$).

Початковий рівень гостро фазового білка Ig M був підвищений у 19,2 % хворих ЛГ-2.1 та у 23,1 % хворих ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

У пацієнтів ЛГ-2.1 підвищення рівня Ig M на 20-му міс реєструвалося у 3,8 % ($p < 0,01$), в усіх хворих ЛГ-2.2 – цей показник відповідав фізіологічній нормі.

Рівень антитіл Ig G був підвищений до початку лікування у 61,5 % ЛГ-2.1 та у 65,4 % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$). Далі, у пацієнтів ЛГ-2.1, що отримували стандартну АМБТ та АРВТ, частота підвищеного показника Ig G на 20-му міс зменшувалася до 38,5 % випадків ($p < 0,05$), у той час, як у хворих ЛГ-2.2 нормальний рівень був визначений в 88,5 % досліджених ($p < 0,05$).

Вміст великих ЦіК на 20-му міс лікування був в межах норми у 80,8 % хворих ЛГ-2.1 ($p < 0,05$), та у 96,2 % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$). В той самий період дослідження показники середньомолекулярних ЦіК досягли норми у 65,4 % хворих ЛГ-2.1 та у 84,6 % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$). Підвищення рівня низькомолекулярних ЦіК наприкінці лікування реєструвалося у $(61,5 \pm 1,95)$ % пацієнтів ЛГ-2.1 та у $(26,9 \pm 1,77)$ % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що в процесі лікування хворих ЛГ-1 та ЛГ-2 за стандартною схемою АМБТ та АРВТ спостерігалася двофазна динаміка клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників: по-перше, погіршення перелічених ознак протягом 3-4-х міс (а за імунологічними показниками до 8-ми міс) в ЛГ-1.1. Негативна динаміка цих показників свідчила про зростання інтоксикаційного навантаження на органи гепато-біліарної та сечо-видільної систем, що призводило до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, підвищенням активності трансаміназ, реакції тимолового помутніння (через порушення білкового обміну), розвитку ниркової недостатності з гіперкреатиніемією, гіперурикемією і олігоурією, зниження функціонування клітинної ланки імунітету з активацією Ig M та усіх видів ЦіК. Внаслідок чого своєчасне призначення АРВТ здійснювалося набагато пізніше бажаних термінів. Крім того, тимчасове погіршення стану хворих було підґрунтям для зниження прихильності до лікування та/або формування небажаних ускладнень перебігу хвороби.

Лише на 4-му міс в ЛГ-2.1 та на 5-му міс в осіб ЛГ-1.1 спостерігалася зниження активності патологічних ознак. Проте, звертало на себе увагу, що більшість показників на 8-му міс досягали лише 30 та 60 % від норми (відповідно хворі ЛГ-1.1 та ЛГ-2.1).

При додатковому застосуванні внутрішньовенного Ig G в комплексі зі стандартними АМБТ та АРВТ у хворих на ХРТБ/ВІЛ вже на 2-му тижні лікування, та надалі, визначалася стабільна позитивна тенденція до поліпшення показників, що було підґрунтям для кращого сприйняття АМБП й більш раннього, з 2-го тижня, призначення АРВТ для проведення адекватної та своєчасної етіотропної терапії.

Результати лікування хворих ЛГ-1 та ЛГ-2 були наступними (табл. 3).

Таблиця 3.

Результати лікування хворих ЛГ-1 та ЛГ-2

Результат лікування	Хворі ЛГ-1 ЛГ-1.1 (n=26), ЛГ-1.2 (n=26)			Хворі ЛГ-2 ЛГ-2.1 (n=26), ЛГ-2.2 (n=26)		
	Групи хворих	абс	Q ± m _q %	Групи хворих	абс	Q ± m _q %
Вилікування	ЛГ-1.1	14	53,8 ± 10,0*	ЛГ-2.1	16	61,5 ± 9,7*
	ЛГ-1.2	21	80,8 ± 7,9	ЛГ-2.2	23	88,5 ± 6,4
Перерва лікування	ЛГ-1.1	8	30,8 ± 9,2	ЛГ-2.1	7	26,9 ± 8,9
	ЛГ-1.2	5	19,2 ± 7,9*	ЛГ-2.2	3	11,5 ± 6,4*
Невдача лікування	ЛГ-1.1	0	0,0 ± 0,0	ЛГ-2.1	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ-1.2	0	0,0 ± 0,0	ЛГ-2.2	0	0,0 ± 0,0
Летальний наслідок	ЛГ-1.1	4	15,4 ± 7,2	ЛГ-2.1	3	11,5 ± 6,4
	ЛГ-1.2	0	0,0 ± 0,0	ЛГ-2.2	0	0,0 ± 0,0

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами (p<0,05).

Ефективність лікування хворих ЛГ-1.2 при додатковому включенні внутрішньовенного Ig G до стандарту АМБТ та АРВТ підвищується на 27 % (p<0,05): вилікування досягли (80,8 ± 7,9) % основної групи проти (53,8 ± 10) % хворих контрольної групи (p<0,05) (див.табл. 3).

Зниження ефективності лікування у хворих ЛГ-1.1 відбулось за рахунок перерв у лікуванні, що було на 11, 6 % більше, ніж у хворих ЛГ-1.2 (p<0,05), та в результаті летальних наслідків, які реєструвалися лише серед хворих ЛГ-1.1. Пацієнтам ЛГ-1.1 призначення АРВТ було можливим в більш пізні терміни - через 1 міс (15,4 %), 2 міс (42,3 %), 3 міс (15,4 %), 4 міс (26,9 %) прийому АМБП, що було обумовлено клініко-лабораторною нестабільністю.

В групі хворих ЛГ-2.2 ефективність лікування зросла на 27 % (p<0,05), відповідно у 88,5 % проти 61,5 % випадків, p<0,05 (див.табл. 3).

Перерви у лікуванні реєструвалися на 15,4 % більше у хворих ЛГ-2.1, ніж у пацієнтів ЛГ-2.2, p<0,05. Летальні наслідки були зареєстровані лише серед пацієнтів ЛГ-2.1 в (11,5 ± 6,4) % випадків. Призначення АРВТ здійснювалося через 2 тижні лікування хворих ЛГ-2.2, та в більш пізні періоди у хворих ЛГ-2.1 – через 1 міс (30,8 %), через 2 міс (34,6 %), через 3 міс (26,9 %), через 4 міс (7,7 %) прийому АМБП.

Отже, застосування внутрішньовенного Ig G на тлі АМБТ та АРВТ сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ завдяки патогенетичній, імунозамісній та імуномодулюючій дії, призводить до зменшення проявів інтоксикації, дає змогу в більш ранні терміни призначати АРВТ, попереджувати перерви у лікуванні та ускладнення у вигляді розвитку системного запалення і зниження ризику розвитку поліорганної недостатності, поліпшувати прогноз на виживання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено науково-практичне обґрунтування та

запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією при рівні CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл та нижче 50 кл/мкл шляхом застосування внутрішньовенного Ig G.

1. Особливості клінічного перебігу в залежності від рівня імуносупресії вказують на те, що у хворих з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, порівняно з хворими з CD4+ < 50 кл/мкл в 4 рази частіше розвивається інфільтративний ТБ – в 23,1 % проти 5,8 % випадків, (p<0,01), міліарний ТБ в 3,4 рази рідше – 9,6 % проти 32,7 % випадків (p<0,001), деструктивні зміни в легенях в 2,6 рази частіше – 30,8 % проти 11,5 % випадків (p<0,05), відповідно.

2. Застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл сприяє більш ранньому припиненню бактеріовиділення у 84,6 % хворих, при рівні CD4+ від 200 до 50 кл/мкл – у 96,2 %; розсмоктуванню вогнищево-інфільтративних змін в легенях у 53,8 % хворих (p<0,05) з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл та у 61,5 % з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (p<0,05) відносно показників хворих контрольних груп, що лікувалися лише АМБТ та АРВТ.

3. Додаткове застосування Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем у крові CD4+ < 50 кл/мкл сприяє нормалізації гематологічних ознак у 84,6 % випадках, порівняно з контрольною групою – у 46,2 % (p<0,05); показників біохімічних досліджень – у 76,9 % проти 61,5 % хворих групи порівняння (p<0,05). У пацієнтів з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл гематологічні показники нормалізуються у 88,5 % проти 69,2 % контрольної групи (p<0,05), нівелюються ознаки гепато-ренальної дисфункції у 92,3 % пацієнтів основної групи, проти 61,5 % випадків групи порівняння (p<0,05).

4. Додаткове застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ покращує показники клітинної ланки імунітету як в групі хворих з вмістом в крові CD4+ < 50 кл/мкл – в 26,9 % випадків (в контролі у всіх був нижче норми), так й в групі хворих з вмістом в крові CD4+ від 200 кл/мкл до 50 кл/мкл – в 57,7 % випадків (в контролі – 23,1 %). Значно покращуються показники гуморального імунітету з нормалізацією рівня Ig G – в 80,8 % випадків в групі хворих з вмістом CD4+ < 50 кл/мкл (в контролі – 53,8 %); в групі хворих з вмістом CD4+ від 200 кл/мкл – до 50 кл/мкл – в 88,5 % випадків (p<0,05) (в контролі – 62,5 %).

5. Встановлено, що ефективність лікування при додатковому включенні внутрішньовенного Ig G до стандарту АМБТ та АРВТ в групі хворих з вмістом в крові CD4+лімфоцитів < 50 кл/мкл підвищується на 27 % (p<0,05): вилікування досягли 80,8 % основної групи проти 53,8 % хворих контрольної групи (p<0,05). В групі хворих з вмістом в крові CD4+ від 200 кл/мкл до 50 кл/мкл ефективність лікування зросла на 27 % (p<0,05), відповідно у 88,5 % проти 61,5 % випадків, p<0,05.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією рекомендовано застосовувати внутрішньовенного Ig G до початку АМБТ із розрахунку 0,4 г/кг внутрішньовенно-крапельно повільно у другій половині дня; на другу добу приєднувати АМБП другого ряду, згідно чутливості, а через 2 тижні приєднувати АРВТ. Наступні введення Ig G виконувати кожні 4 тижні протягом 3-х міс, потім на 5-й і 8-й міс інтенсивної фази та на 14-й і 20-й міс підтримуючої фази лікування ХРТБ/ВІЛ.

2. Показаннями до застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією є стан глибокої імуносупресії (зі зниженням в крові рівня CD4+ лімфоцитів < 200 кл/мкл), а також з метою профілактики або комплексного лікування інших опортуністичних інфекцій.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Капрош А.В. Особливості хіміорезистентного туберкульозу у ВІЛ інфікованих хворих з глибокою імуносупресією та обґрунтування призначення їм імунозамісної терапії / Н.А. Мацегора, А.В. Капрош // Вісник морської медицини. – 2017. - № 3. – С. 126-131. (Фахове видання, журнал категорії «Б»; здобувачкою проведено огляд літератури, систематизацію даних, оформлення статті).

2. Капрош А.В. Різноманітність клінічних форм серед хворих на хіміорезистентний туберкульоз і вірус імунодефіциту людини залежно від ступеня вираженості імуносупресії / Н.А. Мацегора, А.В. Капрош // Одеський медичний журнал. – 2017; 6 (164): 41-44 (Здобувачкою проведено огляд літератури, аналіз клінічного дослідження, підготовка статті до друку).

3. Капрош А.В. Характеристика показників бактеріовиділення у хворих на хіміорезистентний туберкульоз і вірус імунодефіциту людини залежно від рівня / Н.А. Мацегора, А.В. Капрош // Досягнення біології та медицини. – 2017; 2 (30): - С.49-52. (Здобувачка виконала набір та обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних, описання результатів дослідження, підготувала статтю до друку).

4. Капрош А.В. Ефективність застосування імуноглобуліну-G у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії, за даними гематологічних досліджень / Н.А. Мацегора, А.В. Капрош // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2018; 1 (32):41-47 (Фахове видання, журнал категорії «Б», зареєстрований в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar, Science Index; здобувачка проводила набір та обстеження пацієнтів, описала результати дослідження, підготувала статтю до друку).

5. Капрош А.В. Клінічний приклад застосування імуноглобуліну G при хіміорезистентному туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією в стані тяжкої імуносупресії / Н.А. Мацегора, А.В. Капрош // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція». – 2019; 1 (36):46-51 (Фахове видання, журнал категорії «Б», зареєстрований в міжнародній наукометричній системі Index

Copernicus, Google Scholar, Science Index; здобувачка проводила набір та обстеження пацієнтів, описала результати дослідження, підготувала статтю до друку).

6. A.V. Kaprosh Dynamics of hematological parameters in patients with HRTB/HIV with levels of CD4+lymphocytes 200-50 cells/ μ l in imunoglobulin therapy application. / N. A. Matsegora, A. V. Kaprosh // Journal of Education, Health and Sport. – 2019; 9(1):365-374. (<https://doi.org/10.30978/tb2019-1-46>, іноземне видання, зареєстроване в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Impact Factor 1,78 for year 2012; здобувачкою проведено набір матеріалу, обстеження хворих, виконано статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку англійською мовою).

7. Antonina V. Kaprosh. Biochemical Value Dynamics in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis/HIV with CD4+ Lymphocyte Cells below 50 Cells/ μ CL and its Variability in the Application of Adjuvant Immunoglobulin Therapy / Nina A. Matsegora, Antonina V. Kaprosh, Petro V. Antonenko // International Journal of Mycobacteriology. 2019; 8(4):374-380. (іноземне видання, зареєстроване в Baidu Scholar, CNKI, EBSCO Publishing, Ex Libris-Primo Central, Google Scholar, Hinari, Infotrieve, ISSN, ProQuest, TdNet, Wanfang Data. Журнал проіндексований DOAJ, EMBASE/Excerpta Medica, Emerging Sources Citation Index, MEDLINE/Index Medicus, Scimago Journal Ranking, SCOPUS, Web of Science, https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_122_19; здобувачкою проведено набір матеріалу, обстеження хворих, виконано статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку англійською мовою).

8. Патент на винахід № 111298 Україна, № а 2015 03247. Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії / Н. А. Мацегора, В. В. Філюк, А. В. Капрош // Заявл. 07.04.2015; опубл. 11.04.2016, Бюл. №7. – 4 с. (здобувачка провела патентний пошук, статистичну обробку даних, приймала участь у написанні формули корисної моделі).

9. Капрош А.В. Обґрунтування необхідності використання імунозамісної терапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ./ Капрош А.В., Мацегора Н.А. // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» // Український пульмонологічний журнал, – 2017; 2 (96): С.107, Київ: тези. (Фахове видання, журнал категорії «Б», зареєстрований в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus).

10. Капрош А.В. Патогенетичні та клінічні аспекти хіміорезистентного туберкульозу в асоціації з Віл-інфекцією. (Огляд літератури) / А.В. Капрош, Н.А. Мацегора // Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України: науково-практична конференція, 28-29 квітня 2017 р.: С. 57- 61, Люблін: тези.

АНОТАЦІЯ

Капрош А.В. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – Медицина). ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2021.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією у стані глибокої імуносупресії при рівні CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл та нижче 50 кл/мкл, шляхом застосування внутрішньовенного Ig G.

В роботі доповнено дані про характер відповіді хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл та нижче 50 кл/мкл, на стандартну схему застосування АМБТ та АРВТ, які свідчать про двофазний характер динаміки клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників: настає погіршення перелічених ознак протягом 4-5-ти міс (а імунологічних показників до 8-ми міс), внаслідок цього своєчасне призначення АРВТ здійснюється набагато пізніше бажаних термінів, знижується прихильність до лікування, та/або формуються ускладнення перебігу ХРТБ.

Доведено, що при застосуванні внутрішньовенного Ig G, у поєднанні з етіотропною терапією АМБТ та АРВТ, у хворих на ХРТБ/ВІЛ на тлі глибокої імуносупресії має місце стабільно прогресивний позитивний характер змін усіх досліджених показників, що призводить до зменшення проявів інтоксикації, дає змогу в більш ранні терміни призначати АРВТ та попереджувати перерви і невдачі у лікуванні, ускладнення у вигляді розвитку системного запалення, підвищеного ризику поліорганної недостатності, поліпшувати прогноз на виживання.

Розроблено рекомендації щодо застосування внутрішньовенного Ig G в комплексній терапії хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії.

Ключові слова: ХРТБ, ВІЛ, імуносупресія, імуноглобулін G, імуноterapia, поліорганна недостатність.

SUMMARY

Kaprosh A.V. Use of intravenous immunoglobulin G in the complex treatment of patients with the HIV-associated chemoresistant tuberculosis. Manuscript.

The dissertation in support of candidature for the Doctorate degree in Medicine majoring in 14.01.26 - Phthisiology (222 - Medicine). State Institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of treatment of patients with the HIV-associated chemoresistant tuberculosis in the state of deep immunosuppression at the level of CD4 + lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l and below 50 cells/ μ l, using the intravenous Ig G.

The dissertation supplements the data on the response nature in patients with the HRTB/HIV with the level of CD4+ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l and below 50 cells/ μ l, to the standard scheme of AMBT and ARVT, indicating the two-phase dynamics nature of clinical, hematological, biochemical and immunological indicators: there is a deterioration of these symptoms within 4-5 months (immunological parameters up to 8 months), as a result, timely prescription of the ARVT is carried out much later than required, reducing the compliance to treatment, and/or forming complications in the HRTB course.

It is proved that when using the intravenous Ig G, in combination with etiotropic therapy of AMBT and ARVT, in patients with the HRTB/HIV on the background of deep immunosuppression there is a stable progressive positive nature of changes in all studied indicators, leading to the intoxication manifestations, allowing to provide the early prescription of the ARVT and to prevent breaks and failures in treatment, complications in form of systemic inflammation development, increased risk of multiple organ failure, to improve the survival prognosis.

Recommendations for the use of the intravenous Ig G in the complex therapy of patients with the HRTB/HIV in a state of deep immunosuppression have been developed.

Key words: HRTB, HIV, immunosuppression, immunoglobulin G, immunotherapy, multiple organ failure.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АМБП – антимікобактеріальні препарати;
АМБТ – антимікобактеріальна терапія;
АРВТ – антиретровірусна терапія;
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДН – дихальна недостатність;
КСБ – кислотостійкі бактерії;
ЛГ – лікувальна група;
МБТ – мікобактерії туберкульозу;
міс – місяць;
МРТБ – мультирезистентний туберкульоз;
МЧ – медикаментозна чутливість;
Риф-ТБ – Рифампіцин-резистентний туберкульоз;
РРТБ – туберкульоз із розширеною резистентністю;
ТБ – туберкульоз;
Т-с-к – Т-супресори-кілери;
Т-х – Т-хелпери;
ХР ТБ – хіміорезистентний туберкульоз;
ЦК – циркулюючі імунні комплекси;
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;
ВАСТЕС – автоматизована система для мікробіологічної діагностики туберкульозу;
Ig G – імуноглобулін G.