

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ ДЕРЖАВНА
УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
На правах рукопису

КАПРОШ АНТОНІНА ВІКТОРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.26 – фтизіатрія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А.В. Капрош

Науковий керівник Мацегора Ніна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Капрош А.В. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. Одеський національний медичний університет, МОЗ України, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2021.

У дисертаційній роботі наведено науково-практичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуального наукового завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) асоційований з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) при рівні CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл та нижче 50 кл/мкл шляхом застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G (Ig G).

Поєднана патологія ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією є одним з найважчих коморбідних станів у фтизіатричній практиці. Кількість зареєстрованих хворих на ХРТБ/ВІЛ у 2019 році 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. Як правило, в цій коморбідності первинним є ВІЛ-інфекція, що призводить до розвитку глибокої імуносупресії та приєднання ТБ вже на тлі зниженої імунореактивності організму.

Основою для лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ є етіотропна хіміотерапія антимікобактеріальними препаратами (АМБП) другого ряду, та призначення антиретровірусної терапії (АРВТ), відповідно до Наказу МОЗ № 620 від 4.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз». Але, поєднання двох високотоксичних терапій у хворих на ХРТБ/ВІЛ з глибокою

імуносупресією, супроводжується погіршенням клінічного стану за рахунок побічної дії препаратів, а також через розвиток синдрому відновлення імунної системи (СВІС) та поліорганної дисфункції, навіть на початку антимікобактеріальної терапії (АМБТ) у 100 % пацієнтів.

З метою підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією був застосований внутрішньовенний Ig G, діючим компонентом якого є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних інфекційних збудників (вірусів, бактерій, мікобактерій туберкульозу), завдяки чому він призначався у складі комплексного лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних інфекцій та сепсису. Проте, у якості патогенетичного засобу для лікування пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ раніше не використовувався.

Для вивчення клініко-фармакологічних та імунологічних аспектів застосування внутрішньовенного Ig G як варіанту пасивної імунозамісної терапії у поєднанні з АМБТ та АРВТ було досліджено 104 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які знаходилися на лікуванні в КУ «Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру» (ООПТД) з 2012 по 2016 роки. Тривалість лікування становила 20 місяців.

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 менше 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 внутрішньовенний 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 внутрішньовенний 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+ менше 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл був наступним: 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+ менше 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл: Рифампіцин-резистентний ТБ (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.

Для підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією була розроблена методика додаткового застосування Ig G: внутрішньовенний Ig G призначався 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 трьох місяців, потім на 5-й та 8-й місяці інтенсивної фази, та на 14-й і 20-й місяці 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, СВІС, маніфестацією опортуністичних інфекцій (пневмоцистної, токсоплазмозу, цитомегаловірусної, герпетичної та криптококової), невдачами та перервами лікування ТБ, виявленням нових локалізацій ТБ, повторною госпіталізацією.

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

В результаті проведеного дослідження встановлено, що включення внутрішньовенного Ig G у комплекс АМБТ та АРВТ хворим на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+ < 50$ кл/мкл (ЛГ-1.2) призвело до зменшення «інтоксикаційних» скарг, які реєструвалися лише 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 на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл (ЛГ-2.2) із застосуванням внутрішньовенного Ig G спостерігалось безперервне зменшення частоти «інтоксикаційних» скарг, які спостерігалися 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), $p < 0,05$.

Встановлено, 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 туберкульоз (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.

При 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 % з; 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.

Результати проведеного дослідження показали, що 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 ($p < 0,05$).

У обстежених хворих на ХРТБ/ВІЛ додаткове застосування внутрішньовенного Ig G 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 %).

Результати проведеного дослідження підтвердили, що ефективність лікування при додатковому включенні внутрішньовенного Ig G до стандарту антимікобактеріальної терапії (АМБТ) та антиретровірусної терапії (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, $p < 0,05$.

Проведене дослідження дозволило доповнити наукові дані щодо перебігу ХРТБ/ВІЛ в залежності від рівня імуносупресії, динаміки клінічних та рентгенологічних ознак, показників припинення бактеріовиділення, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників при додатковому призначенні внутрішньовенного Ig G до комплексу АМБТ та АРВТ хворим на ХРТБ/ВІЛ з вмістом CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл та CD4⁺ < 50 кл/мкл.

Розроблено новий підхід до оптимізації патогенетичного лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з вмістом CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл та CD4⁺ < 50 кл/мкл шляхом застосування внутрішньовенного Ig G, який дозволяє підвищувати показники ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ, попереджувати розвиток проявів СВІС та поліорганної дисфункції.

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

SUMMARY

Kaprosh A.V. Use of intravenous immunoglobulin G in the complex treatment of patients with the HIV-associated chemoresistant tuberculosis. – Qualifying research paper, manuscript copyright

The dissertation in support of candidature for the Doctorate degree in Medicine majoring in 14.01.26 – Phthisiology, Odessa National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, 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 presents a scientific and practical substantiation and offers a new solution to the recent scientific problem of phthisiology - increasing the effectiveness of treatment of patients with the chemoresistant tuberculosis (HRTB) associated with human immunodeficiency virus (HIV) at the level of the CD4⁺ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l and below 50 cells/ μ l, using the intravenous immunoglobulin G (Ig G).

Combined pathology of the HIV-associated HRTB is one of the most severe comorbid conditions in phthisiological practice. Number of the registered patients with

the HRTB/HIV in 2019 in Ukraine was 1655: due to forms of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB)/HIV (1406) and cases of extensively drug-resistant (XDR-TB) in combination with HIV (249). At the same time in Odessa region, the corresponding TB forms were registered in 221 and 43 patients. As a rule, HIV infection is primary in this comorbidity, leading to the development of profound immunosuppression and the TB overlay against the background of the organism reduced immunoreactivity.

Treatment of patients with the HIV-associated HRTB is based on the etiotropic chemotherapy with the second line antimycobacterial drugs (AMBP), and prescription of antiretroviral therapy (ART), according to the Order of the Ministry of Public Health No. 620 dated 04.09.2014 “Unified Clinical Protocol of Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care for Patients with Tuberculosis”. However, combination of the two highly toxic therapies in HRTB/HIV patients with profound immunosuppression is accompanied by deterioration of the clinical condition due to the drugs side effects, as well as development of the immune reconstitution syndrome (IRS) and multiple organ failure (even at the beginning of antimycobacterial therapy) in 100 % of patients.

The intravenous Ig G was used in order to increase the treatment effectiveness of the patients with the HIV-associated HRTB; active components are antibodies with specific activity against various infectious agents (viruses, bacteria, *Mycobacterium tuberculosis*), so it was prescribed as a part of comprehensive treatment of HIV infection, opportunistic infections and sepsis. However, it has not been previously used as a pathogenetic agent for treatment of the HRTB/HIV patients.

Study of the clinical, pharmacological and immunological aspects of the intravenous Ig G use as an optional passive immunosuppressive therapy in combination with AMBT and ARVT, included 104 patients with HRTB/HIV who were treated at the Communal Establishment “Odessa Regional Antituberculosis Dispensary” (ORAD) within the period from 2012 to 2016. Duration of treatment was 20 months.

According to the results of the immunological study, patients with HRTB/HIV were divided into treatment groups (TG):

TG-1 included 52 patients with HRTB/HIV with the level of the CD4+ lymphocytes in blood less than 50 cells/ μ l. Depending on the treatment regimen, the TG-1 was divided into two subgroups:

- TG-1.1 (control) - 26 patients with HRTB/HIV who received standard treatment of AMBT of the second line with the gradual accession of ARVT.
- TG-1.2 (main) - 26 patients with HRTB/HIV, who additionally received intravenous Ig G in the complex of the standard AMBT and ARVT.

TG-2 included 52 patients with HRTB/HIV with the level of the CD4+ lymphocytes from 200 to 50 cells/ μ l. Depending on the treatment regimen, the TG-2 was divided into two subgroups:

- TG-2.1 (control) - 26 patients with HRTB/HIV who received standard treatment of AMBT of the second line with the gradual accession of ARVT.
- TG-2.2 (main) - 26 patients with HRTB/HIV, who additionally received intravenous Ig G in the complex of the standard AMBT and ARVT.

The groups of patients were similar by the history of previous treatment, level of adherence and resistance profile.

The distribution by type of the previous episode among patients with HRTB/HIV with the CD4+ less than 50 cells/ μ l and the CD4+ from 200 to 50 cells/ μ l was as follows: newly diagnosed TB (NDTB) - 61.5 % of patients and 63.5%, respectively , first-course treatment failures (TFTB 1) - 23.1 % and 9.6 %, recurrent TB (RTB) - 15.4 % and 26.9 %.

Distribution by the resistance spectrum among patients with the CD4+ less than 50 cells/ μ l and the CD4+ from 200 to 50 cells/ μ l: Rifampicin-resistant TB (RR-TB) – 25 % and 17.3 %, MDR-TB – 39 % and 41 %, respectively , cases of XDR-TB - 3.9 %, were determined only in the group of patients with the CD4+ from 200 to 50 cells/ μ l.

To increase the effectiveness of treatment of patients with the HIV-associated HRTB, a method of additional use of Ig G was developed: intravenous Ig G was administered before the beginning of AMBT at the rate of 0.4 g/kg, intravenous drip in the afternoon (on average, 150 ml solution per injection); on the second day the second line AMBP was added, according to sensitivity, with the further accession of ARVT in

2 weeks. Subsequent Ig G injections were performed every 4 weeks for three months, then at the 5th and 8th months of the intensive phase, and at the 14th and 20th months of the maintenance phase of the HRTB/HIV treatment.

Duration of the drug administration was determined according to the retrospective analysis of clinical cases of HRTB/HIV with profound immunosuppression, coinciding with periods of multiple organ failure, IRS, manifestation of opportunistic infections (pneumocystis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, herpetic and cryptococcal), failures and interruptions of TB treatment, detection of new TB localizations, re-hospitalization.

The diagnostic complex of examination included: clinical examination, laboratory diagnosis (examination of sputum for acid-fast bacteria (AFB) by microscopic, bacteriological and molecular genetic methods, study of general clinical, biochemical and immunological parameters of the blood), X-ray examination of thoracic cavity.

The study determined that inclusion of the intravenous Ig G to the complex of AMBT and ARVT in patients with HRTB/HIV with a level of the CD4+ < 50 cells/ μ l (TG-1.2) led to a decrease in “intoxication” complaints, which were registered in only 23.1 % cases (in TG-1.1 in 38, 5 % of cases), respiratory - in 26.9 % (in TG-1.1 in 38.5 % of cases), gastrointestinal - in 42.3 % (in TG-1.1 in 53 , 8 % of cases), urological - in 11.5% (in TG-1.1 in 19.2% of cases), neurological - in 30.8% (in TG-1.1 in 46.2% of cases), $p < 0, 05$.

In patients with HRTB/HIV with a level of the CD4+ from 200 to 50 cells/ μ l (TG-2.2) using the intravenous Ig G, there was a continuous decrease in the frequency of “intoxication” complaints, which were observed in 19.2 % of cases (in TG-2.1 - in 34.6 % of cases), respiratory - in 15.4 % (in TG-2.1 in 26.9 % of cases), gastrointestinal - in 26.9 % (in TG-2.1 in 38.5 % of cases), urological - in 11.5 % (in TG-2.1 in 23.1 % of cases), neurological - up to 7.7 % (in TG-2.1 in 11.5 % of cases), $p < 0.05$.

It was determined that the clinical course features depending on the level of immunosuppression indicate that patients with the CD4+ from 200 to 50 cells/ μ l, compared with patients with the CD4+ < 50 cells/ μ l 4 times more likely to develop infiltrative tuberculosis (TB) - in 23.1 % against 5.8 % of cases ($p < 0.01$), miliary TB 3.4 times less

often - 9.6 % against 32.7 % of cases ($p < 0.001$), destructive changes in the lungs in 2,6 times more often - 30.8 % against 11.5 % of cases ($p < 0.05$), respectively.

Use of the intravenous Ig G in patients with the HRTB/HIV with a level of $CD4^+ < 50$ cells/ μ l contributes to an earlier abacillation in 84.6 % of patients, with a level of the $CD4^+$ from 200 to 50 cells/ μ l - in 96.2 %; resorption of focal infiltrative changes in the lungs in 53.8 % of patients ($p < 0.05$) with a level of the $CD4^+ < 50$ cells/ μ l and in 61.5 % with a level of the $CD4^+$ from 200 to 50 cells/ μ l ($p < 0.05$) compared with the indicators of control groups patients treated with AMBT and ARVT only.

The survey finding showed that the additional use of the Ig G in patients with the HRTB/HIV with a blood level of the $CD4^+ < 50$ cells/ μ l contributes to normalization of hematological signs in 84.6 % of cases, compared with the control group - in 46.2 % ($p < 0.05$); indicators of biochemical studies - in 76.9 % against 61.5 % of patients in the comparison group ($p < 0.05$). In patients with a level of the $CD4^+$ from 200 to 50 cells/ μ l hematological parameters are normalized in 88.5 % against 69.2 % of the control group ($p < 0.05$), signs of hepatorenal dysfunction are neutralized in 92.3 % of patients in the main group, against 61.5 % of cases in the comparison group ($p < 0.05$).

In the examined patients with the HRTB/HIV, the additional use of the intravenous Ig G improves performance of the cellular immune system both in the group of patients with the $CD4^+$ level in blood < 50 cells/ μ l - in 26.9 % of cases (in the control group it was below the normal level) and in the group of patients with the $CD4^+$ level in blood from 200 cells/ μ l to 50 cells/ μ l - in 57.7 % of cases (in the control - 23.1 %). Indicators of humoral immunity are significantly improved with normalization of Ig G levels - in 80.8% of cases in the group of patients with the $CD4^+ < 50$ cells/ μ l (in the control - 53.8 %); in the group of patients with the $CD4^+$ content from 200 cells/ μ l - up to 50 cells/ μ l - in 88.5 % of cases ($p < 0.05$) (in the control - 62.5 %).

It was found that the effectiveness of treatment with additional use of the intravenous Ig G to the standard of antimycobacterial therapy (AMBT) and antiretroviral therapy (ART) in the group of patients with blood $CD4^+$ lymphocytes < 50 cells/ μ l is increased by 27 % ($p < 0,05$): 80.8 % of the main group recovered against 53.8 % of patients in the control group ($p < 0.05$). In the group of patients with the

CD4⁺ level in blood from 200 cells/ μ l to 50 cells/ μ l, the treatment effectiveness increased by 27% ($p < 0.05$), respectively in 88.5% against 61.5% of cases, $p < 0.05$.

The study allowed supplementing the scientific data on the course of the HRTB/HIV depending on the level of immunosuppression, dynamics of clinical and radiological features, indicators of abacillation, hematological, biochemical and immunological parameters with additional administration of the intravenous Ig G to the complex of AMBT and ARVT in patients with HRTB/HIV with the CD4⁺ from 200 to 50 cells/ μ l and the CD4 + < 50 cells/ μ l.

A new approach to optimizing the pathogenetic treatment of the HRTB/HIV patients with the CD4⁺ from 200 to 50 cells/ μ l and the CD4⁺ < 50 cells/ μ l by using the intravenous Ig G, which allows increasing the treatment effectiveness of patients with HRTB/HIV, preventing development of the IRS manifestations and multiple organ failure.

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

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-Г 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 B. 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК	УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	18
ВСТУП		21
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ АСОЦІЙОВАНИЙ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ (огляд літератури)	28
1.1.	Епідеміологія та патогенез хіміорезистентного туберкульозу, асоційованого з ВІЛ-інфекцією, загальні фактори ризику коморбідного стану	28
1.2.	Роль імунних механізмів у патогенезі хіміорезистентного туберкульозу та ВІЛ-інфекції, клінічні аспекти при ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ	31
1.3.	Основні напрямки та труднощі складання програми лікувальної тактики у хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією	37
1.4.	Обґрунтування додаткового призначення Іг G до стандартної схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією	41
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1.	Методики дослідження	46
2.1.1.	Загально-клінічні методи спостереження	47
2.1.2.	Методи діагностики ТБ з визначенням МБТ та МЧ до АМБТ	49
2.1.3.	Методики гематологічного дослідження	55
2.1.4.	Методики біохімічного дослідження	55
2.1.5.	Методики імунологічного дослідження	56
2.1.6.	Математичний аналіз результатів спостережень	57
2.2.	Методики лікування	58
2.3.	Забезпечення вимог біоетики	60
РОЗДІЛ 3	ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕНИХ ХВОРИХ	61
3.1.	Епідеміологічна характеристика пацієнтів на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією	61
3.2.	Характеристика хворих на ХРТБ/ВІЛ за клінічними формами, локалізацією та методами підтвердження ТБ	64
3.3.	Клінічна характеристика обстежених хворих на ХРТБ/ВІЛ	71
РОЗДІЛ 4	ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРТБ/ВІЛ З	

РІВНЕМ CD4+ ЛІМФОЦИТІВ < 50 КЛ/МКЛ	81
4.1. Динаміка загально-клінічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл.....	81
4.2. Динаміка показників припинення бактеріовиділення.....	83
4.3. Динаміка рентгенологічних проявів	84
4.4. Динаміка гематологічних показників	85
4.5. Динаміка біохімічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл	91
4.6. Динаміка імунологічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл	97
4.7. Результати лікування досліджуваних хворих	108
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРТБ/ВІЛ З РІВНЕМ CD4+ ЛІМФОЦИТІВ ВІД 200 ДО 50 КЛ/МКЛ.....	113
5.1. Динаміка загально-клінічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл.....	113
5.2. Динаміка показників припинення бактеріовиділення.....	115
5.3. Динаміка рентгенологічних проявів.....	116
5.4. Динаміка гематологічних показників.....	117
5.5. Динаміка біохімічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл	122
5.6. Динаміка імунологічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл	129
5.7. Результати лікування досліджуваних хворих	140
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	144
ВИСНОВКИ.....	157
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	160
Додаток А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	181
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	184
Додаток Б КОПІЇ АКТІВ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	185
Додаток В КОПІЇ ПАТЕНТІВ.....	192

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

АЛТ – аланінамінотрансфераза;
АМБП – антимікобактеріальні препарати;
АМБТ – антимікобактеріальна терапія;
АРВТ – антиретровірусна терапія;
АСТ – аспартатамінотрансфераза;
ВГ – вірусний гепатит;
ВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін;
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГГТП – гамаглутаматтранспептидаза;
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр;
ГСТ - гіперчутливість сповільненого типу;
ДН – дихальна недостатність;
ДОТС – (з англ. DOTS – directly observed treatment, short course) – лікування під безпосереднім спостереженням, коротким курсом;
КСБ – кислотостійкі бактерії;
ЛГ – лікувальна група;
ЛС – лікарська стійкість;
МБТ – мікобактерії туберкульозу;
міс – місяць;
МЛС – множинна лікарська стійкість;
МРТБ – мультирезистентний туберкульоз;
МЧ – медикаментозна чутливість;
ОФК – орофарінгеальний кандидоз;
Риф-ТБ – рифампіцино-резистентний туберкульоз;
РРТБ – туберкульоз із розширеною резистентністю;
СН – серцева недостатність;
СНІД – синдром набутого імунодефіциту;

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді;

ТБ – туберкульоз;

ТЛЧ – тест лікарської чутливості;

ТМ – туберкульозний менінгіт;

Т-с-к – Т-супресори-кілери;

Т-х – Т-хелпери;

ХНН – хронічна ниркова недостатність;

ХР ТБ – хіміорезистентний туберкульоз;

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;

ЦМВ – цитомегаловірус;

ЦНС – центральна нервова система;

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;

Am – амікацин;

Amx/Clv - амоксицилін/клавуланова кислота;

ВАСТЕС – автоматизована система для мікробіологічної діагностики туберкульозу;

Cfz – клофазимін;

Clr – кларитроміцин;

Cm – капреоміцин;

Cs – циклосерин;

E – етамбутол;

Et – етіонамід;

Gfx – гатифлоксацин;

Km – канаміцин;

Lfx – левофлоксацин;

Lzd – лінезолід;

Mfx – моксифлоксацин;

Ofx – офлоксацин;

PAS (або ПАСК) - парааміносаліцилова кислота;

Pt – протіонамід;

Q - препарати групи фторхінолонів;

S – стрептоміцин;

Th – тіоацетазон;

Trz – терізідон;

Z – піразинамід.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) є глобальною громадською кризою охорони здоров'я, яка останні 2 десятиліття ставить під загрозу успіхи в контролі за туберкульозом (ТБ) і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) [9]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2017 році в усьому світі було зареєстровано 558 000 нових випадків рифампіцин-резистентного ТБ (Риф-ТБ), серед яких у 82 % випадків був підтверджений мультирезистентний ТБ (МРТБ) та у 8,5 % - ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ). Середній показник успішності лікування складає лише 55 % [1, 9]. Його основою на даний час залишається тривала полікомпонентна антимікобактеріальна терапія (АМБТ) препаратами другого ряду, які є менш ефективними та більш токсичними, ніж антимікобактеріальні препарати (АМБП) першого ряду. Майже 20 % пацієнтів достроково припиняють призначений курс лікування внаслідок побічних ефектів терапії, тривалості і складності її режиму [2, 4].

Небажані наслідки лікування ХРТБ є найбільш виразними у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Значні труднощі ситуації обумовлені з одного боку тим, що пацієнти з ХРТБ/ВІЛ знаходяться у стані виразної імуносупресії, внаслідок чого перебіг ТБ приймає агресивний характер, що з часом призводить до розвитку поліорганної дисфункції [7, 12], а з другого боку, спільне застосування анитретровірусної терапії (АРВТ) зі значним медикаментозним навантаженням з приводу ХРТБ призводить до кумуляції, або, навіть, синергії побічних ефектів, які ставлять під загрозу дотримання обох режимів лікування і збільшення випадків невдачі, чи перерви лікування ХРТБ асоційованого з ВІЛ [3].

Ураження імунної системи при ВІЛ-інфекції в поєднанні з ХРТБ носить системний характер, проявляючись глибокої супресією Т- і В-ланок клітинного імунітету. У процесі розвитку ХРТБ/ВІЛ ко-інфекції відбуваються закономірні зміни гуморального імунітету, факторів неспецифічного захисту, функціональної активності лімфоцитів і моноцитів/макрофагів. Підвищується рівень

сироваткових імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Поряд з тим, у динаміці захворювання ТБ нарастає дефіцит та функціональна недостатність CD4+ лімфоцитів. У міру прогресування ВІЛ-інфекції рівень CD4+ лімфоцитів знижується приблизно на 50-80 кл/мкл на рік, що неухильно зменшує здатність імунної системи стримувати розмноження і дисемінацію *M. tuberculosis*.

Провідним методом в лікуванні ХРТБ, згідно Наказу МОЗ № 620 від 4.09.2014 р «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз», є етіотропна АМБТ препаратами другого ряду. Призначення АРВТ рекомендується всім ВІЛ-інфікованим хворим на ХРТБ, які потребують АМБП II ряду, незалежно від кількості клітин CD4+, причому починати її треба якомога раніше після початку АМБТ протягом перших 8 тижнів, згідно 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)». Адже, такі хворі найбільше страждають від імунодефіцитного стану і летальність серед таких хворих дуже висока. Навіть, при правильно призначеній АМБТ, на початку лікування спостерігається погіршення стану хворого, яке пов'язане з відновленням імунітету, оскільки знищення інфекційного агенту, пригнічує імунні реакції, та призводить до їх активізації. Так, на початку АМБТ у 100 % хворих на ТБ на тлі вираженого імунодефіцитного стану виникають: погіршення стану, лихоманка, лімфаденіт, менінгоенцефаліт, приєднання опортуністичних інфекцій, все це пов'язано з відновленням імунітету. У зв'язку з цим тривають пошуки різних методів патогенетичного впливу, що нормалізують показники імунного статусу хворих на туберкульоз легень і підвищують ефективність етіотропної терапії. У зв'язку з цим тривають пошуки різних методів патогенетичного впливу, що нормалізують показники імунного статусу хворих на ТБ легень і підвищують ефективність етіотропної терапії.

Одним із таких методів є застосування препарату внутрішньовенного імуноглобуліну G (Ig G). Діючим компонентом препарату є антитіла, що

володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, в тому числі, гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, мікобактерії туберкульозу (МБТ). Має також неспецифічну активність, що проявляється у підвищенні резистентності організму.

При використанні внутрішньовенного Ig G як варіанту пасивної імунозамісної терапії знижується ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи (СВІС), який найчастіше супроводжується лихоманкою та прогресуванням ураження лімфатичних вузлів, легень, появою плеврального чи перикардіального випоту, асцити, розвитком менінгоенцефаліту та активацією опортуністичних інфекцій, важкими алергічними реакціями. Усі складові СВІС ставлять під загрозу основну схему АМБТ, підвищують кількість побічних реакцій, відтягують терміни призначення АРВТ, що призводить до летального наслідку. Поліпшення імунного стану ВІЛ-інфікованих хворих на ХРТБ при застосуванні внутрішньовенного Ig G дозволить покращити якість життя хворих та попередити розвиток СВІС, що в свою чергу збільшить прихильність до призначеного лікування та зменшить показники смертності серед хворих на ХРТБ/ВІЛ.

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 вогнищево-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, імуnoreгуляторного індексу, сироваткових імуноглобулінів А, Е, М, G та

циркулюючих імунних комплексів (ЦІК)), 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 № ц 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.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ АСОЦІЙОВАНИЙ З
ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ
(огляд літератури)

На початку III тисячоліття глобальною проблемою у світі стали значне зростання захворюваності на ТБ та поширення ВІЛ, які належать до найзагрозливіших та поширених захворювань, як у всьому світі, так і в Україні. Ці хвороби не ліквідовано в жодній із країн світу [14, 22]. Окрім ТБ та ВІЛ-інфекції, великою проблемою є ХРТБ, захворюваність на який щорічно зростає [87].

1.1. Епідеміологія та патогенез ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією, загальні фактори ризику коморбідного стану

За даними ВООЗ, Європейський регіон має низькі показники ефективності лікування – 72 % (в Україні – 67 %) [35, 39, 41]. Із 27 країн з високим рівнем МРТБ Україна посідає 9-те місце за абсолютною кількістю виявлених випадків (після Індії, Китаю, Росії, Філіппін, Пакистану, Казахстану, Південної Африки та Індонезії) [165, 187].

Захворюваність на активний ТБ серед населення України за 2019 рік склала 25 237 випадків в абсолютних числах (60,1 на 100 тис.нас.), в Одеському регіоні 3282 випадків (138,5 на 100 тис.нас.). Кількість зареєстрованих випадків МРТБ по Україні за 2019 рік склала – 5908, РРТБ – 1170. В Одеському регіоні, за відповідний звітний період, кількість випадків МРТБ – 598, РРТБ – 112. Кількість випадків ко-інфекції ТБ/ВІЛ по Україні, у яких підтверджено поєднання МРТБ/ВІЛ – 1406 випадків та 249 випадків РРТБ/ВІЛ, в Одеському регіоні – 221 випадків МРТБ/ВІЛ, та 43 випадки з РРТБ/ВІЛ. Серед ВІЛ-інфікованих хворих на ХРТБ у всіх була зареєстрована глибока імуносупресія.

Лікування лікарсько - стійких форм захворювання частково ускладнено тим, що воно пов'язане з використанням дорогих і токсичних медикаментів.

Мультирезистентність серед випадків вперше діагностованого ТБ (ВДТБ) становить близько 10 %, серед випадків повторного лікування – досягає 40 %. З кожним роком все більше даних ретроспективних і проспективних досліджень, що констатують розширення профілю резистентності до АМБТ I та II ряду. Безперервне зростання поширеності МРТБ і РРТБ, в епоху інфікування ВІЛ, являє собою серйозну загрозу для ефективної боротьби з ТБ. ХРТБ і ВІЛ-інфекція, є смертельно небезпечною поєднаною патологією [47, 69].

В. М. Мельник та співавтори (2013), виділяють 6 найважливіших причин, які приводять до виникнення резистентності:

- неналежне використання АМБП: недотримання стандартів лікування, як щодо кількості, так і щодо дозування АМБП, а також щодо неналежної тривалості їх застосування та переривів у лікуванні;

- відсутність якісних АМБП та несистематичне забезпечення хворих АМБП гарантованої якості: це може призводити до того, що пацієнти отримують неоптимальні концентрації АМБП і тим самим створюються умови для розвитку лікарської стійкості МБТ. Через нерегулярні тендерні закупівлі АМБП з державного бюджету виникає поганий доступ до них і пацієнти або переривають лікування, або не завершують основний курс лікування, чи змушені звертатися до альтернативних варіантів лікування, включаючи неякісні ліки та лікування у народних цілителів і т.п.;

- неефективні профілактика ТБ та боротьба з ним, насамперед, імунопрофілактика та хіміопрофілактика, а також недостатнє проведення інших протитуберкульозних заходів, які не стримують ні ТБ взагалі, ні ко-інфекцію ТБ/ВІЛ/СНІД, в т.ч. з хіміорезистентністю;

- відсутність інфекційного контролю у протитуберкульозних закладах, де лікуються хворі на ТБ, тому госпіталізовані пацієнти стають одним з основних резервуарів поширення стійких МБТ і госпітального зараження ними, як інших хворих, так і медичних працівників;

- тваринництво також може бути джерелом хіміорезистентності МБТ, якщо для стимулювання росту і профілактики хвороб використовують субтерапевтичні дози антибіотиків з антимікобактеріальною дією (препарати II ряду), що може призводити до появи стійких МБТ, які можуть передаватися людям;

- слабкі системи епіднадзора за ТБ взагалі, в т.ч. ХРТБ, це стосується нерегулярного збору інформації про лікарську стійкість (ЛС).

Окремі публікації висвітлюють питання епідеміології та виявлення випадків лікарсько-стійкого ТБ, піддають аналізу чинники ризику виникнення ХРТБ [2, 5, 19, 96]. Найчастіше ХРТБ виникає у тих випадках, коли лікування перерване чи не завершене з тих чи інших причин, або пацієнти, відчувши себе краще, припиняють вживати АМБП, або лікар призначає неправильний режим лікування. Певну роль відіграє і дефіцит АМБП у деяких адміністративних територіях, у тому числі й через невірно обраховану потребу в них. Розповсюдженість медикаментозної резистентності МБТ, в першу чергу, відображає якість хіміотерапії у хворих з ВДТБ. Причому, первинна медикаментозна резистентність МБТ – показник неякісного лікування хворих на ТБ у минулому, вторинна – на даний момент [14, 25, 26, 39, 125]. Отже, більшість авторів вважає, що одним із найважливіших чинників формування резистентності МБТ до АМБП є порушення режиму лікування у вперше виявлених хворих на ТБ. Причини неефективного лікування хворих на ТБ, хоча й вивчалися багатьма авторами, однак, на нашу думку, потребують системного аналізу та визначення статистично доведеного ступеню ризику, що дозволить оптимально врахувати їх при визначенні першочергових заходів контролю за ТБ.

У результаті проведеного ВООЗ в Україні епідеміологічного дослідження виявлено безпосередні фактори ризику розвитку ХРТБ:

- ВІЛ-позитивний статус (частота виникнення ХРТБ на 10 % більше, ніж у ВІЛ-негативних осіб, як серед нових, так і серед повторних випадків);

- вік (спостерігалась лінійна залежність: чим старшою є людина, тим меншим є ризик захворіти на ХРТБ, найбільш вразлива вікова група – 19 - 24 роки);

- попереднє лікування ТБ;
- місце проживання (найбільш високий ризик захворіти на ХРТБ мають люди, які проживають у великих містах).

Виявлено певні негативні моменти в роботі фтизіатричної служби: неправильна інтерпретація випадків ТБ, порушення схем лікування хворих на ТБ, затримка врахування бактеріологічних результатів ТМЧ до АМБП 1-го та 2-го ряду, несвоєчасна доставка та недостатній контроль за вимогами перевезення зібраного клінічного матеріалу для діагностики ТБ. Необхідно оптимізувати систему надання протитуберкульозної допомоги, де пацієнт буде в центрі уваги.

1.2. Роль імунних механізмів у патогенезі ХРТБ та ВІЛ-інфекції, клінічні аспекти при ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ

Взаємозв'язок двох епідемічних процесів має багатофакторну природу, в основі якої лежить схильність ВІЛ-інфікованих осіб до захворювання на ХРТБ [68]. У реалізації імунної відповіді на будь-який патоген (антиген) беруть участь різні клітинні форми (лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити (НГ), макрофаги (МФ), еозинофіли, базофіли і ін.) та гуморальні фактори імунітету (система комплементу, сироваткові імуноглобуліни, медіатори, С-реактивний білок і т.д.). ТБ являється класичним прикладом імунного дисбалансу, який формує клініко-морфологічну картину процесу.

ЛС МБТ одна з самих серйозних проблем фтизіатрії. За даними Д.С. Суханова та співав. (2010), формування ЛС МБТ відбувається всередині фагоцитуючих клітин, які порушують бар'єрні функції мембран імунокомпетентних клітин, розвивається індукований апоптоз. У хворих на активний ТБ спостерігається дефект антигенспецифічної Т-клітинної відповіді внаслідок апоптозу та анергії Т-клітин, формується блок клітинного циклу в субпопуляціях CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів, знижується продукція інтерлейкіну-2 (IL-2) та інтерферону-γ (INF-γ). Підвищена продукція IL-4 CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитами розцінюють як механізм відсутності захисту від інфекції, який

призводить до некрозу тканини, а підвищений вміст IL-10 в циркуляції приводить до стану анергії. Знижена продукція INF- γ та INF- α , посилення продукції активованих форм кисню фагоцитуючими клітинами та порушення співвідношення CD4⁺/CD8⁺ (в бік переваги CD8⁺) при ХРТБ формує важкий перебіг захворювання.

О. Ф. Чернушенко та співавт. (2010), у багатьох роботах виділяють реакції клітинного та гуморального типу, але цей поділ вкрай умовний, тому імунна відповідь - це єдиний процес клітинної взаємодії, що включає реакцію клітин та їх проліферацію на специфічний і неспецифічний антигени, експресію клітинних рецепторів, активацію ферментів, розвиток сенсibiliзації і синтез антитіл. Серед клітин, що здійснюють імунні реакції, виділяють основні лімфоїдні популяції: Т- і В-лимфоцити. У хворих на ХРТБ число Т-лімфоцитів і їх проліфераційна активність на неспецифічний мітоген істотно знижується, знижується і число Т-хелперів, змінюється і співвідношення субпопуляційного складу [126, 158, 191]. Слід вказати, що опираючись на це багато авторів роблять висновок про Т-клітинний імунodefіцит. Однак необхідно відзначити, що зниження рівня Т-лімфоцитів спостерігається також при багатьох інших захворюваннях і навіть при фізіологічних станах (вагітність, фізичне напруження, перегрівання та ін.). Така «закономірність» появи змін при різних захворюваннях і станах дозволяє засумніватися в істинності Т-клітинного дефіциту. Зміни в системі В-лімфоцитів в гострий період туберкульозного процесу проявляються у підвищенні кількості клітин, дисімуноглобулінемією (Ig М, Ig G, Ig А, Ig Е), зниженням рівня природних антитіл і посиленням утворення специфічних антитіл. Цей вид порушень також свідчить про переключення неспецифічних реакцій на специфічну відповідь, що має захисне значення.

Головною ланкою патогенезу ВІЛ-інфекції є проникнення віріонів в клітини, що несуть на своїй поверхні CD4⁺ рецептори. Подальша взаємодія ВІЛ з клітинами-мішенями реалізується на рівні генома і призводить до внутрішньоклітинної реплікації вірусу [78, 95, 136]. Вибірчий тропізм ВІЛ до CD4⁺ пояснюється наявністю на мембрані віріона глікопротеїда 120, афінного до

цього рецептору [147, 153, 191]. Оскільки рецептори CD4+ фіксовані на Th-лімфоцитах, моноцитах/макрофагах, еозинофілах, клітинах нервової і травної, сечо-статевої систем, сітківки ока та інших, розвиток ВІЛ-інфекції супроводжується пошкодженням всіх перерахованих структур [25, 36, 37, 42, 142]. Однак найбільш активна реплікація вірусу відбувається в Th1-лімфоцитах, що призводить до їх масової загибелі, поступового виснаження пулу цих клітин і різкого ослаблення протитуберкульозного імунітету [6, 17, 21, 29,]. На сьогоднішній день з'ясовані основні механізми знищення імунних клітин вірусом імунодефіциту – це утворення синцитію, пряма цитопатична дія і апоптоз [1, 12, 45]. Руйнування заражених ВІЛ МФ відбувається значно пізніше, тому протягом тривалого часу макрофагальні клітини виступають резервуаром для вірусів і сприяють поширенню інфекції по всьому організму [96, 102, 141]. Пригнічення активності Th1-лімфоцитів призводить до зміни цитокінового спектру в бік превалювання прозапальних IL-6 і α -TNF над цитокінами протитуберкульозного і одночасно противірусного імунітету - IL-2 і INF- γ , що викликає неспроможність захисту організму як від МБТ, так і від ВІЛ [78, 85, 61]. Саме тому ризик розвитку ТБ, як у раніше інфікованих, так і у вперше інфікованих МБТ хворих на ВІЛ-інфекцію збільшується в 6 - 26 разів [4, 9]. Схильність розвитку активного ТБ у ВІЛ-інфікованих хворих становить близько 5 – 10 % на рік, у той час як у решти людей – 5 – 10 % протягом усього життя [5]. Патогенез зворотного обтяжливого впливу ТБ на розвиток ВІЛ-інфекції залишається менш вивченим [7, 15, 27, 96]. Вважається, що в основі цього феномена, крім зміни цитокінової спрямованості імунної системи, лежить різке збільшення щільності CD4+ рецепторів на мембранах активованих імунних клітин [36, 41, 42, 75], що призводить до підвищення тропізму до них вірусу імунодефіциту. Встановлено, що у хворих на активний ТБ розмноження ВІЛ прискорюється в 160 разів, а темпи прогресування ВІЛ-інфекції в цілому – в 2,5 рази [8, 79, 166]. Патогенетично обумовлена несприятлива взаємодія МБТ та ВІЛ посилюється соціальною однорідністю контингентів хворих на ці інфекції, що сприяє поширенню ВІЛ серед пацієнтів з ТБ і зараженню МБТ хворих на ВІЛ-інфекцію [87, 89, 111, 126].

Зарубіжні та вітчизняні автори повідомляють, що форма ТБ (легенева, позалегенева) залежить від ступеню імуносупресії. На ранній стадії ВІЛ-інфекції клінічна картина ТБ схожа з картиною у неінфікованих ВІЛ пацієнтів, і найпоширенішою формою є ТБ легень. На цій стадії знаходять кислотостійкі бактерії (КСБ) у мокротинні та деструкції на рентгенограмі. На пізній стадії ВІЛ, клініка захворювання нагадує первинний ТБ з негативними результатами мазка та інфільтративними змінами у легенях без утворення порожнин. Різко зростає кількість гематогенного дисемінованого (міліарного) ТБ, підвищується частота розвитку позалегенових форм захворювання. У хворих з позалегеновими формами ТБ частіше спостерігаються ознаки синдрому інтоксикації (лихоманка, зниження маси тіла, слабкість) і рідше – патологічні зміни, характерні для ураження органу або системи (локальний синдром).

Добре описано Ніколаєвою О. Д. (2010), що на тлі імунодефіциту зменшуються, а потім повністю зникають типові туберкульозні гранульоми, вони не містять типові клітини Пирогова-Лангханса, зменшується кількість епітеліоїдних клітин, реакція тканин проявляється в основному казеозним некрозом з великою кількістю МБТ, але зі слабкими ексудативно-проліферативними процесами. Для ТБ/ВІЛ характерна атипова гранульома (відсутність центрального казеозного некрозу), при цьому збільшується кількість МБТ в ураженому органі, що забезпечує високу результативність мікроскопічних та культуральних досліджень матеріалу, який взятий із місця ураження.

Особливої уваги заслуговує виявлення випадків позалегенового ТБ, в Україні за 2019 рік зареєстровано 2133 випадки позалегенових форм ТБ (5,1 на 100 тис.нас.), в Одеському регіоні – 532 випадки (22,5 на 100 тис.нас.). Кількість зареєстрованих випадків по локалізаціям наступна:

- позалегеновий ТБ органів дихання – 1213,0 випадки (2,9 на 100 тис.нас.), в Одеській області 381,0 випадків (16,1 на 100 тис.нас.);
- кістково-суглобовий – 413,0 випадки (1,0 на 100 тис.нас.), в Одеській області 19,0 випадків (0,8 на 100 тис.нас.);

- периферичних лімфовузлів – 268,0 випадків (0,6 на 100 тис.нас.), в Одеській області 116,0 випадків (4,9 на 100 тис.нас.);
- сечостатевих органів – 65,0 випадків (0,2 на 100 тис.нас.), в Одеській області 5,0 випадки (0,2 на 100 тис.нас.);
- ока – 40,0 випадки (0,1 на 100 тис.нас.), в Одеській області 3,0 випадки (0,1 на 100 тис.нас.);
- нервової системи – 77,0 випадків (0,2 на 100 тис.нас.), в Одеській області 6,0 випадків (0,3 на 100 тис.нас.);
- ТБ інших органів - 57,0 випадків (0,1 на 100 тис.нас.), в Одеській області 2,0 випадків (0,1 на 100 тис.нас.);

Найбільш частим позалегеневим ураженням у ВІЛ-позитивних є ТБ лімфатичної системи. Установлено, що в першу чергу, як правило, уражуються внутрішньогрудні та внутрішньочеревні лімфатичні вузли, а пізніше периферичні лімфовузли.

На другому місці після лімфатичної системи уражується кістково-суглобний апарат. Частіше за все діагностують ТБ хребта та крупних суглобів. Ураження кісток та суглобів супроводжується вираженим больовим синдромом. В першу чергу вогнищеві ураження виявляються в мієлоїдному кістковому мозку.

Туберкульозний менінгіт (ТМ) - одна з найважчих форм позалегеневого ТБ [91, 102]. Тяжкість клінічних проявів ТМ обумовлена ураженням центральної нервової системи (ЦНС), а отже - порушенням її координуючого і регуляторного впливу на всі функції організму [96, 102]. Оскільки запальна гіперсекреція ліквору відбувається в замкнутому просторі і супроводжується зниженням процесів резорбції, захворювання швидко призводить до підвищення черепно-мозкового тиску і, нерідко - до формування різних ускладнень з смертельними наслідками [4, 78]. Прогноз ТМ посилюється зниженням терапевтичного ефекту хіміопрепаратів, які погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр в ділянки запалення [82, 139]. Відомо, що розвиток бактеріальних менінгітів можливий тільки при порушенні функції гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), який в нормі непроникний для будь-яких мікроорганізмів [36, 99]. При ВІЛ-

асоційованому ТМ фонова патологія гематоенцефалічного бар'єру обумовлена системною дією вірусу імунодефіциту на структури ЦНС - нейроглії, астроцити, нейрони, ендотелій капілярів головного і спинного мозку, які несуть на своїй поверхні рецептори CD4+ [154, 169]. Завдяки спорідненості вірусу до нервової тканини, вже на ранніх етапах ВІЛ-інфекції в білій речовині і підкіркових структурах головного мозку у більшості хворих виявляється скупчення багатоядерних клітин типу симпластів, периваскулярні запальні інфільтрати і процеси вакуолізації клітинних структур, визначається демієлінізація нервових волокон [78, 95, 116]. Ці зміни поступово призводять до прогресуючої втрати кортикальних нейронів і руйнування міжнейрональних синаптичних зв'язків, а пізніше - до розвитку ВІЛ-енцефаліту, деменції, вакуолярної мієлопатії та дистальної симетричної полінейропатії [27, 36, 94]. Спричинені вірусом імунодефіциту патологічні зміни в ЦНС особливо виражені у осіб, що вживають психоактивні речовини та/або мають високе вірусне навантаження, опосередковане важкою імунодепресією [9, 23, 29, 101]. Саме тому сучасна спрямованість епідемії ВІЛ-інфекції в бік розширення контингенту хворих з пізніми стадіями захворювання призвела до збільшення числа уражень ЦНС різної етіології, в тому числі – туберкульозної [98, 99, 127, 190]. На сьогоднішній день, не менш ніж у 10 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів, госпіталізованих в інфекційні стаціонари, реєструються різні патологічні процеси в ЦНС, серед яких лідируючі позиції – до 34,7 % займає церебральний токсоплазмоз, нерідко поєднаний з цитомегаловірусною (ЦМВ) інфекцією [5, 14, 19]. ТБ ЦНС займає в друге місце і складає 16-32 % від кількості всіх ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС [16, 19, 36].

Однією з багаточисленних проблем діагностики ТБ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією на тлі важкого імунодефіциту є своєчасне виявлення міліарного ТБ. Міліарний ТБ – найгостріша форма гематогенного ТБ, який характеризується швидкою дисемінацією з ураженням легень, печінки, селезінки, кишківника, мозкових оболонок та інших органів і тканин. При міліарному ТБ уражуються

капіляри та дрібні вени з утворенням через 7-10 діб продуктивних та ексудативних бугорців по ходу судин.

ТБ продовжує залишатися головною опортуністичною хворобою на тлі ВІЛ-інфекції. У хворих з глибоким імунодефіцитом позалегеневу локалізацію ТБ процесу, зокрема в комбінації з ураженням легень, виявляють вірогідно частіше, ніж легеневу. Позалегеневі форми ТБ у хворих з ВІЛ розвиваються переважно на тлі значного порушення імунітету, за кількості CD4+лімфоцитів нижче 200 кл/мкл.

1.3. Основні напрямки та труднощі складання програми лікувальної тактики у хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією

Відповідно до 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)», стандартно хворим з установленим ХРТБ асоційованим з ВІЛ-інфекцією, рекомендована етіотропна терапія, яка включає АМБТ препаратами II ряду та АРВТ [52].

В даний час хіміотерапія займає основне місце в лікуванні ХРТБ (Лепшина С. М. Тищенко Е.В., Сердюк О.В., 2012), серед них виділяють основні (I ряд), резервні (II ряд) і препарати з неуточненою протитуберкульозною активністю. Показаннями для призначення АМБП II ряду є стійкість МБТ до основних АМБП. Вибір оптимального лікування є одним з найважливіших аспектів проблеми ТБ [34]. Серед основних принципів лікування ХРТБ виділяють:

Стандартизоване лікування – схеми розробляються на підставі репрезентативних даних про медикаментозну резистентність у різних категорій хворих за відсутності індивідуальних даних ТМЧ. Проте, підозра на ХРТБ завжди

має супроводжуватися проведенням ТМЧ у конкретного пацієнта. Стандартним режимом хіміотерапії (ХТ) є:

8 Z Cm Lfx Pt (Et) Cs ($\pm$ PAS)/ 12 Z Lfx Pt(Et) Cs ($\pm$ PAS)

Емпіричне лікування - кожна схема лікування підбирається індивідуально на підставі ТМЧ відомого джерела інфекції, або попереднього досвіду протитуберкульозного лікування цього пацієнта.

Індивідуалізоване лікування – кожний режим лікування базується на попередньому лікуванні хворого, та індивідуальних результатах ТМЧ.

Для лікування ХРТБ, вітчизняними та зарубіжними джерелами, пропонується використовувати досить широкий спектр АМБП.

Деякі з АМБП давно відомі і завжди використовувалися виключно як протитуберкульозні засоби (ПАСК, циклосерин), деякі мають широкий спектр антибактеріальної активності і вже знайшли застосування в практиці для лікування різних інфекцій (фторхінолони, макроліди, бета-лактами), а протитуберкульозна дія деяких ще підлягає ретельній клінічній перевірці (клофазимін, лінезолід). Слід зазначити, що всі ці препарати в даний час мають на порядок вищу вартість, ніж препарати основного ряду. Це пов'язано не стільки зі складністю їх виробництва, скільки з небажанням фармацевтичних фірм до останнього часу розширювати їх виробництво без гарантій широкого збуту. Дана проблема не залишена без уваги міжнародних організацій, і над проблемою забезпечення доступності високоякісних препаратів резервного ряду працює ВООЗ і створені за її участі низка міжнародних неурядових організацій. Питання про синтез принципово нових АМБП активно обговорюється і в Україні, і за кордоном, проте успішному вирішенню проблеми перешкоджає висока вартість розробки, доклінічних і клінічних випробувань нових лікарських засобів. За офіційними даними, витрати на розробку і впровадження у виробництво нового протитуберкульозного лікарського засобу складуть (з урахуванням витрат на невдалі спроби) від 115 до 240 млн доларів США, а на клінічні випробування (що потребує від 7 до 10 років) - 26,6 млн доларів. Природно, що в умовах, коли не вичерпані можливості збуту вже відомих АМБП, пропозиції про створення нових,

нехай навіть більш ефективних і менш токсичних препаратів, ентузіазму у фармацевтичних фірм не викликають.

Важливою особливістю традиційної терапії ХРТБ є призначення максимально високих доз препаратів: Етамбутол (Е) 25 мг/кг щоденно; Піразинамід (Z) 30 – 40 мг/кг щоденно; Канаміцин (Km), Амікацин (Am), Капреоміцин (Cm) 15 – 20 мг/кг щоденно; Левофлоксацин (Lfx), Моксифлоксацин (Mfx) 7,5 – 10 мг/кг щоденно; Етіонамід (Et), Протіонамід (Pt) 15 – 20 мг/кг щоденно; Циклосерин (Cs), Теризидон (Trz) 15 – 20 мг/кг щоденно; Пара-аміносаліцилова кислота (PAS) – 150 мг/кг щоденно; Клофазимін (Cfz) 100 – 300 мг для дорослих; Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv) 875/125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування; Кларитроміцин (Clr) 500 мг для дорослих двічі на день; Лінезолід (Lzd) 600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4 – 6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів.

У пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ і одночасно з вірусними гепатитами, прихильністю до вживання наркотиків, психічними захворюваннями, системними бактеріальними і грибковими інфекціями виникла необхідність використання індивідуалізованих схем лікування відповідно до переносимості АМБП і їх сполучуваністю з іншими препаратами [74, 78]. Медикаментозне лікування таких пацієнтів представляє серйозну проблему, оскільки лікарські препарати, які застосовуються для лікування одного захворювання, можуть негативно впливати на клінічний перебіг іншого.

Так, аміноглікозиди та поліпептиди (Km, Am, Cm), котрі обов'язково використовуються для лікування ХРТБ, у деяких хворих (особливо з глибокою імуносупресією) погіршують ниркову функцію та викликають реверсивну нефротоксичність, підвищення рівня креатиніну в сечі, електролітний дисбаланс.

Використання пара-аміносаліцилової кислоти (ПАСК) тягне за собою не тільки гастродуоденальні порушення (нудота, дисбактеріоз, метеоризм), а й важкі

порушення функції печінки, щитовидної залози. Застосування з тіамідами збільшує ризик ендокринних порушень.

Фторхінолони (Lfx, Mfx), що призначаються для лікування ХРТБ окрім бактерицидної дії на МБТ мають ряд гастротоксичних, гепатотоксичних ефектів, викликають порушення з боку ЦНС, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату. Особливо зростає ризик розвитку токсичної дії під час загострення хронічних захворювань, та коли пацієнт розпочинає прийом АРВТ.

Тіаміди (Et, Pt) - препарати бактеріостатичної дії. Викликають розвиток виражених побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, неврологічні розлади та ендокринні порушення. Застосування разом з піразинамідом може збільшити ризик гепатотоксичності. Даний клас препаратів може мати певну взаємодію з антиретровірусними препаратами (АРВП). Вважається, що етіонамід/протіонамід виводиться в процесі обміну речовин системою CYP450, хоча не відомо який з ензимів CYP за це відповідає.

Циклосерин (Cs), Теризидон (Trz) викликають порушення з боку ЦНС: тривожність, дратівливість, агресивність, зміна характеру, плутана мова, пригнічений психічний стан, депресія, суїцидальні думки, конвульсії, психоз. Особливо у хворих на хіміорезистентний туберкульоз з ВІЛ-енцефалопатією, яка розвивається при глибокому імунodefіциті. Вважається, що основним патофізіологічним механізмом являються нецитолітичні зміни функції нейронів [96, 165].

У поєднанні з АРВП, які також рекомендовані хворим з ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ, їх токсичні побічні ефекти збільшуються та посилюють один одного. Розвиток побічних реакцій, викликаних АМБП та АРВП, значно впливають на ефективність лікування, погіршують якість життя хворих на ХРТБ/ВІЛ, призводять до переривання лікування, або, взагалі, до смерті хворого, в результаті розвитку поліорганної недостатності.

Крім того, стандартна АМБТ ХРТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію у поєднанні з АРВТ є надзвичайно складною, ступінь зникнення клінічних проявів ТБ є низьким, розвиток СВІС спостерігається у кожного ко-інфікованого хворого. В

останні роки серед фтизіатрів та інфекціоністів склалася загальна думка про пріоритетність АМБТ по відношенню до АРВТ, які також повинні призначатися всім пацієнтам з ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ після короткого періоду адаптації до АМБП [78, 91]. Раціональність цієї рекомендації підтверджена даними багаторічних досліджень про істотне зниження рецидивів захворювання та смертності хворих на ВІЛ-асоційований ТБ на тлі інтегрованого прийому АМБТ і АРВТ [16, 22]. Серйозним аргументом на користь раннього призначення АРВТ при ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ можна вважати і результат математичного моделювання, який показав, що одночасне застосування змішаного лікування сприяє зменшенню випадків ТБ і зниженню інфікування мікобактеріями людей на популяційному рівні [69, 85]. У відповідності з цими даними, ВООЗ рекомендує призначення АРВТ всім ВІЛ-інфікованим хворим з активним ТБ, незалежно від кількості CD4+ лімфоцитів, протягом 2 - 8 тижнів від початку АМБТ [96, 58]. Як обґрунтування переваг поетапного лікування цього поєднаного захворювання, наводяться дані про частий розвиток СВІС при ранньому призначенні протівірусних препаратів [7, 10, 16, 85].

Тривалий прийом АМБП другого ряду призводить до розвитку важких побічних реакцій і зниження імунних показників, що свідчить про необхідність включення в схему лікування патогенетичних засобів, що впливають на різні ланки імунопатогенезу ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією.

1.4. Обґрунтування додаткового призначення Іг G до стандартної схеми лікування хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією

Останніми роками зростає кількість випадків ВІЛ-асоційованого ХРТБ, нерідко з летальним кінцем. При всьому різноманітті клінічних проявів синдрому набутого імунodefіциту, ХРТБ протікає атипово, злоякісно і швидко прогресує, що ускладнює діагностику. Перебіг ХРТБ на фоні прогресуючого імунodefіциту часто приймає агресивний характер та супроводжується генералізацією інфекції з формуванням позалегеневих форм захворювання. В даний час СВІС широко

вивчається в усьому світі [163]. Описані маніфестні прояви синдрому: лихоманка, генералізована аденопатія, увеїти, інфільтрати в легенях, полісерозити, неврологічні розлади, які розвиваються протягом 2-3-х місяців від початку АРВТ [16, 87, 94]. Доведено, що в основі патогенезу СВІС лежить інгібування процесів реплікації ВІЛ противірусними препаратами [2, 87], зниження вірусного навантаження, збільшення кількості та активності Th-1-лімфоцитів, стимуляція пригнічених імунної та запальної реакцій організму, що призводить до розвитку/загострення вторинних інфекцій [65, 147, 168]. Закономірно, що розвиток/загострення ХРТБ, як прояв СВІС, найбільш часто реєструється в вогнищах з великим резервуаром ХРТБ інфекції [98, 116]. На територіях з епідемічним благополуччям по ТБ СВІС частіше проявляється розвитком/загостренням криптококової, цитомегаловірусної, токсоплазменої та інших опортуністичних інфекцій [74, 79, 185]. У зв'язку з цим, призначення АРВТ показане після попереднього проведення комплексного обстеження, в тому числі - ТБ [47].

У хворих на ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ, які одночасно отримують змішану терапію, реконструктивний синдром реєструється в 5 разів частіше, ніж при поетапному використанні АМБТ і АРВТ [7, 36, 58, 90]. Встановлено, що сприятливими факторами для розвитку СВІС є виражена імуносупресія, високе вірусне навантаження і недостатній інтервал між початком АМБТ і АРВТ [75, 81, 96]. Розвиток синдрому реконструкції, обумовлений підвищенням реактивності імунної системи, у переважної більшості хворих на ВІЛ-асоційований ХРТБ є прогностичним критерієм успішного результату захворювання [8, 96, 150]. Виняток становлять 5 - 10% пацієнтів цієї групи зі зниженням CD4+ лімфоцитів менше 200 кл/мкл і особливо важкими клінічними проявами захворювання, у яких ліквідувати СВІС вдається не завжди [78, 101].

У світлі цих даних цілком очевидно, що протиріччя між патологічними ефектами і захисною патогенетичною сутністю феномену СВІС, що демонструє збереження компенсаторних можливостей імунної системи [8, 123], залишається невирішеним. Ця невідповідність не знижує актуальності раннього призначення

АРВТ хворим на ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ, але піднімає питання про можливість превентивної, або прямої корекції СВІС на тлі поєднаної терапії. Адже синдром реконституції у хворих з ХРТБ/ВІЛ при рівні CD4+ лімфоцитів < 200 кл/мкл та, особливо, якщо CD4+ < 50 кл/мкл, розвивається навіть після першого призначення АМБП другого ряду. Тому патогенетичний вплив і правильна підготовка хворого з глибокою імуносупресією, до призначення АМБТ та АРВТ, є надзвичайно актуальними.

Відомі способи імунотерапії при ВІЛ-інфекції у поєднанні з ХРТБ за допомогою впливу сучасних біотехнологічних імуномодуляторів на основі Інтерлейкіна-2. Але, при вивченні його механізму дії, було встановлено, що його застосування приводить до стимуляції клітинної ланки імунітету, та до активізації процесів транскрипції не тільки в клітинному, а й у вірусному геномі, що сприяє небажаній репродукції ВІЛ, та інших персистуючих вірусів (вірусів герпесу, гепатиту В); Крім того, протипоказаний хворим на ХРТБ, які знаходяться у термінальній стадії ВІЛ-інфекції, та в яких рівень CD4+ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл периферичної крові.

Враховуючи необхідність імунологічної підтримки під час лікування ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією, пропонується застосування препарату внутрішньовенного Ig G в комбінації зі стандартними схемами АМБП другого ряду та АРВТ. Внутрішньовенний Ig G - міжнародна назва Human normal immunoglobulin G, препарат є імунологічно активною білковою фракцією (співвідношення підкласів імуноглобуліну G у препараті: Ig G 1: 43-75 %; Ig G 2: 16-48 %; Ig G 3: 1,7- 7,5 %; Ig G 4: 0,8-11,7 %), граничний вміст імуноглобуліну А у препараті складає 25 мкг/мл; 1 мл препарату містить активну білкову фракцію імуноглобуліну G - 0,1 г; допоміжні речовини: гліцин (кислота амінооцтова) - 15,4 мг, вода для ін'єкцій. Препарат не містить консерванту та антибіотиків, в ньому відсутні антитіла до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту С, поверхневий антиген вірусу гепатиту В. Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, в тому числі гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту,

поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, МБТ. Розчин 5 % для внутрішньовенно-краплинного введення, 50 мл, виробник ЧАО Біофарма, Україна (Сертифікат про державну реєстрацію медичного імунобіологічного препарату №841/11-300200000 від 8 червня 2011 року). Імуноглобулін G використовують для замісної імунотерапії в процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, що викликані бактеріальною і вірусною інфекцією.

Комбінація Ig G та стандартної терапії АМБП другого ряду не є простою сумациєю їхньої дії, оскільки створює новий терапевтичний ефект - значне покращення стану хворого та зменшення важкості перебігу ХРТБ та ВІЛ, завдяки збільшення абсолютної кількості CD4+ лімфоцитів в 2 - 4 рази порівняно з вихідним рівнем, навіть після першого введення препарату, підвищення показників імунного статусу, особливо гуморальної ланки та цитокінової мережі, зниження ризику виникнення запального СВІС, зменшення вірогідності розвитку опортуністичних інфекцій, зменшення токсичної дії АМБП та АРВП.

Аналіз літературних джерел показав наступне

У хворих ХРТБ розмноження ВІЛ прискорюється в 160 разів, а темпи прогресування ВІЛ-інфекції в цілому – в 2,5 рази. Патогенетично обумовлена несприятлива взаємодія МБТ та ВІЛ посилюється соціальною однорідністю контингентів хворих на ці інфекції.

У хворих з глибоким імунодефіцитом вірогідно частіше виявляють позалегеневу локалізацію ХРТБ, зокрема в комбінації з ураженням легень, ніж легеневу. Позалегеневі форми ХРТБ у хворих з ВІЛ розвиваються переважно на тлі значного порушення імунітету, за кількості CD4+лімфоцитів нижче 200 кл/мкл.

Стандартна АМБТ у хворих на ХРТБ/ВІЛ у поєднанні з АРВТ є надзвичайно складною, ступінь зникнення клінічних проявів ТБ є низьким,

розвиток СВІС спостерігається у кожного ко-інфікованого хворого, що свідчить про необхідність включення в схему лікування патогенетичних засобів, які впливають на різні ланки імунопатогенезу ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією.

Враховуючи необхідність імунологічної підтримки під час лікування ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією, пропонується застосування препарату Ig G в комбінації зі стандартними схемами АМБП другого ряду та АРВТ.

Внутрішньовенний Ig G містить антитіла проти вірусів і бактерій, в тому числі гепатиту А і В, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, МБТ.

Позитивний вплив внутрішньовенного Ig G у якості імунозамісної терапії був відмічений при первинних і вторинних імунодефіцитах, при опортуністичних інфекціях та септичних станах, однак, ефективність такого методу патогенетичного лікування у пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ не встановлена, тому потребує подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методики дослідження

Обґрунтування методів дослідження та їх характеристика

Гематологічні порушення при ХРТБ/ВІЛ на тлі виразної імуносупресії спостерігаються у кожного хворого та погіршують прогноз коморбідного патології.

В процесі лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ формуються гематологічні ускладнення, які пов'язані, з одного боку, з безпосереднім впливом ВІЛ на стовбурові клітини кісткового мозку та, з іншого боку, супресивною дією АМБП та АРВТ [5, 17, 65]. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції у поєднанні з ХРТБ гематологічні зміни прогресують, що обумовлено збіднінням кісткового мозку на тлі його атрофії, або некрозу [9, 26, 87, 121], крім того, відбуваються диспластичні зміни, які за клініко-лабораторними ознаками нагадують мієлопластичний синдром [58].

Водночас формується біохімічний дисбаланс, що створює підґрунтя для розвитку побічних реакцій на АМБП другого ряду та ставить під загрозу можливість раннього призначення АРВТ, яка спрямована на виживання хворих з поєднаною патологією ХРТБ/ВІЛ [69, 87, 106]. Поряд із тим, подальше спільне застосування АРВТ на тлі АМБП другого ряду також веде до значного медикаментозного навантаження, кумуляції або синергії побічних ефектів, що обумовлюють збільшення випадків невдачі чи перерви лікування хворих на ХРТБ, обтяженого ВІЛ [95, 123]. Функціональні стани печінки та нирок відображають процеси детоксикації та елімінації в організмі людини і є передвісником формування, або наростання інтоксикаційного синдрому [45, 96, 78]. Тому раннє дослідження біохімічних показників та їх моніторинг під час лікування має

велике значення як для дозування АМБП і вибору АРВТ, так і для попередження розвитку важких побічних реакцій.

Вивчення імунологічних показників є надзвичайно важливим для визначення глибини імуносупресії та оцінки ступеня виразності пошкодження імунної системи та її дисфункції, що має важливе прогностичне значення та обґрунтовує актуальність і доцільність проведення імуноорієнтованої патогенетичної терапії.

Стан імунної системи у хворих на ХРТБ/ВІЛ представлений в нашій роботі показниками клітинної ланки, а саме, субпопуляціями лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, імунорегуляторним індексом, та складовими гуморальної ланки імунітету за ознаками рівнів сироваткових імуноглобулінів (Ig A, Ig E, Ig M, Ig G) і ЦІК [95, 132].

Вищенаведене обґрунтовувало доцільність та необхідність проведення комплексного дослідження хворих на ХРТБ/ВІЛ, що включало вивчення клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних, бактеріологічних, молекулярно-генетичних та інших лабораторних ознак вивченого коморбідного стану поряд із інструментальними методами діагностики.

2.1.1. Загально-клінічні методи спостереження

Відповідно до мети та завдань дослідження нами було досліджено 104 пацієнта на ХРТБ/ВІЛ, які знаходилися у стані виразної імуносупресії. Усі хворі перебували на лікуванні та обліку у відділенні ХРТБ КУ «Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру» (ООПТД). Тривалість періоду спостереження за хворими становила 20 місяців з комплексним медичним обстеженням всіх пацієнтів до початку лікування, та надалі з наступною частотою: мікроскопічне дослідження мокротиння на МБТ щомісячно; культуральне дослідження мокротиння на рідкому поживному середовищі в автоматизованій мікробіологічній системі Bactec MGIT-960 до початку лікування; культуральне дослідження мокротиння, або іншого біологічного матеріалу (сеча,

спинномозкова рідина, біоптат лімфовузла) на щільному поживному середовищі Левенштейна-Єнсена до початку лікування, потім щомісячно протягом інтенсивної фази, та раз на 2 місяці протягом підтримуючої фази; постановка ТМЧ до АМБП до початку лікування та кожні 4 місяці; дослідження мокротиння молекулярно-генетичним методом із використанням тест-систем Gene Xpert MTB/Rif до початку лікування; рентгенографічне обстеження органів грудної клітини (ОГК) до початку лікування, кожні 4 місяці в інтенсивну фазу та кожні 6 місяців у підтримуючу фазу лікування; щомісячне дослідження гематологічних показників загального аналізу крові; біохімічне дослідження функції гепато-біліарної та сечо-видільної систем; дослідження клітинної ланки імунітету (CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу) до початку лікування, та на 3; 5; 8; 14 та 20 місяцях; визначення факторів гуморального імунітету (сироваткових імуноглобулінів А, М, G і Е, ЦІК), до початку лікування та на 3; 5; 8; 14 і 20 місяцях лікування.

Дослідження тривало з 2012 по 2019 рік. Середній вік досліджених пацієнтів складав $38,4 \pm 6,2$ роки, переважали чоловіки (57 осіб – 54,8 %) у порівнянні з жінками (47 осіб – 45,2 %). В усіх хворих першочергово було діагностовано ВІЛ-інфекцію, до якої пізніше (через 2 – 15 років) приєднався ХРТБ.

Дизайн дослідження: просте, відкрите, рандомізоване.

Критерії включення до дослідження:

- згода пацієнта на участь у дослідженні;
- вперше діагностований ХРТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- вік пацієнтів від 20 до 55 років;
- пацієнти з ХРТБ/ВІЛ, які раніше не приймали АМБП другого ряду та АРВТ;

Критерії виключення з дослідження:

- відмова пацієнта;
- повторні випадки ХРТБ на тлі ВІЛ-інфекції;
- хворі які раніше лікувалися препаратами другого ряду;

- хворі які переривали лікування та були переведені на паліативне лікування в попередньому випадку;
- пацієнти які знаходились у термінальній фазі ХРТБ та ВІЛ-інфекції;
- наявність гострої ниркової, або печінкової недостатності;
- психічні розлади.

Обстеження пацієнтів та встановлення діагнозу здійснювалися відповідно до 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 Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10), та Наказу МОЗ України від 10.09.2010 р. № 766 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 12.07.2010 р. № 551».

Під час проведення дослідження використовували клінічний метод (збір скарг, анамнезу, огляд, вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак коморбідного стану). Параклінічні методи були представлені дослідженням мокротиння (мікроскопічним, бактеріологічним та молекулярно-генетичним методами), вивченням загально-клінічних, біохімічних та імунологічних показників крові, а також, рентгенологічною діагностикою органів грудної порожнини, статистичними методами.

2.1.2. Методи діагностики ТБ з визначенням МБТ та МЧ до АМБП

Дослідження мокротиння (або інших матеріалів) на предмет виявлення МБТ, є одним із найважливіших методів для підтвердження діагнозу ТБ, визначення спектру чутливості МБТ до АМБП, а також для моніторингу перебігу захворювання і контролю ефективності призначеного лікування. Діагностика

виконувалася сертифікованою лабораторією ООПТД, сертифікат № 003415 від 10.02.12 р.

Мікроскопічне дослідження мазка забарвленого за методом Ціля-Нільсена

Метод мікроскопії є швидким та простим для виявлення КСБ в нативному матеріалі (найчастіше в мокротинні) без попередньої його обробки й гомогенізації. Для приготування мазка по поверхні предметного скельця розподіляють гнійну грудочку мокротиння, як можна тоншим шаром площею 1,0 - 2,0 см x 2,0 - 3,0 см. Приготовані мазки висушують за кімнатної температури до висихання у витяжній шафі або шафі біологічної безпеки. Потім фіксують триразовим проведенням їх упродовж 3 - 5 с через верхню третину полум'я спиртівки до зникнення ознак запотівання скелець. На кожен мазок накладають смужку фільтрувального паперу, і на всю його поверхню, що покриває скельце, наливають забарвлюючий розчин (розчин фуксину 3 % та розчин фенолу 5,0 % водний у співвідношені 1:9). Повільно нагрівають препарат над полум'ям пальника до легкої появи парів. Прогрітий мазок залишають на 5 хв не допускаючи повного випарювання рідини, після чого фільтрувальний папір видаляють пінцетом. Кожне предметне скельце акуратно змивають під слабкою течією води до повного видалення забарвлюючого розчину. Після чого на скельця з мазками наливають знебарвлювальний розчин (3,0 % розчину солянокислого спирту, або 25,0 % розчин сірчаної кислоти), повністю покриваючи всю поверхню мазка, і залишають на 3 хв. Знову промивають кожне предметне скельце, знебарвлений мазок дофарбовують 0,3 % розчином метиленового синього впродовж 60 с. Промивають скельця водою, залишають препарат на повітрі за кімнатної температури для висихання. Для перегляду мазка під час мікроскопічного дослідження, використовували світловий бінокулярний мікроскоп з об'єктивом (100x) з масляною імерсією та окуляром (10x) (загальне збільшення 1 000x), та синтетичну імерсійну олію з коефіцієнтом заломлення $n_D = 1,5$.

Відповідними вважали поля зору, у яких видно клітинні елементи бронхіального походження (лейкоцити, слизові тяжі, клітини епітелію). Поля зору, що не містили таких елементів, не враховувалися. Під час мікроскопії мікобактерії мають вигляд паличок малиново-червоного кольору, завдовжки 1-10 (частіше - 1-4) мкм, завширшки 0,2 - 0,6 мкм, злегка зігнуті, більш-менш зернисті, та добре помітні на блакитному фоні мазка.

Бактеріологічна діагностика з використанням щільного поживного середовища Левенштейна-Єнсена

Для посіву діагностичного матеріалу використовували живильне середовище Левенштейна-Єнсена - щільне яєчне середовище, на якому хороший ріст *M. tuberculosis* одержують приблизно на 18-25 добу після посіву клінічного матеріалу з позитивним результатом мікроскопії КСБ. Для приготування щільних яєчних живильних середовищ використовують розчин мінеральних солей (калій однозаміщений фосфорнокислий KH_2PO_4 , магній лимоннокислий ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Mg}_3$), магній сірчанонокислий MgSO_4 , L-аспарагін, гліцерин, вода дистильована), яєчну масу та розчин малахітового зеленого (антисептик, який запобігає росту на середовищі не мікобактеріальної мікрофлори).

Бактеріологічне дослідження проводилося паралельно з однієї й тієї самої проби діагностичного матеріалу що й мікроскопічне. Для посіву, дотримуючись умов стерильності, вносили 1,0 - 1,2 мл осаду набраного матеріалу (після попередньої обробки діагностичного матеріалу), в 2 пробірки з щільним живильним середовищем Левенштейна-Єнсена. Пробірки із живильним середовищем під час посіву знаходилися в похилому положенні (під кутом 40-45°), посівний матеріал наносили на середовище у верхню третину скосу живильного середовища. Після закінчення посіву, засіяні пробірки переміщали в горизонтальні штативи і поміщали в термостат за температури +37 °С.

У разі первинного посіву мікроскопічно негативного матеріалу середня тривалість росту мікобактерій на щільних живильних середовищах може становити 20 - 46 діб. Ріст окремих штамів спостерігається через 60 діб і більше.

Це обумовлює необхідність, за відсутності росту мікобактерій, витримувати посіви в термостаті до 10 тижнів для видачі негативного результату.

Бактеріологічне дослідження з використанням рідкого поживного середовища в мікробіологічній системі BACTEC MGIT 960

Аналізатор BACTEC MGIT 960 являє собою повністю автоматизований комплекс для одночасної інкубації та моніторингу 960 пробірок. Культивування мікобактерій здійснюється в індикаторній пробірці MGIT, що містить 7,0 мл модифікованого середовища Middlebrook 7H9. Ця система дає можливість виявляти у клінічних зразках більшість штамів *M. tuberculosis* протягом 10 - 20 днів і визначати чутливість культури збудника до медикаментозних препаратів у термін, що не перевищує двох тижнів.

Аналізатор BACTEC MGIT 960 працює на принципах технології MGIT: індикаторні пробірки після внесення до них діагностичного матеріалу інкубуються у приладі й періодично піддаються УФ-тестуванню. Важливим компонентом системи BACTEC MGIT 960 є пробірка MGIT із флуоресцентним індикатором, світіння якого погашене киснем. Мікробна популяція, що розмножується, активно поглинає кисень, вивільняючи флуоресцентний компонент, який починає світитися в промені ультрафіолетового світла.

Прискорення росту мікобактерій і зниження контамінації забезпечується доповненням бульйону 7H9 рідкою живильною добавкою OADC і п'ятьма ліофілізованими антибіотиками PANTA, які вносять до індикаторної пробірки перед посівом. OADC містить чотири живильні компоненти: олеїнову кислоту, бичачий сироватковий альбумін, декстрозу і каталазу. Прилад BACTEC 960 оцінював пробірку як позитивну, якщо кількість живих мікроорганізмів у ній досягала 10^5 - 10^6 на 1,0 мл середовища.

Таким чином, прилад BACTEC MGIT 960 здійснює комп'ютерний моніторинг стану бактеріальної популяції у збагаченому рідкому живильному середовищі Middlebrook 7H9 і сигналізує про розмноження мінімальної кількості мікроорганізмів.

Контроль якості виконується під час отримання кожної нової партії пробірок з використанням колекційних штамів таких мікобактерій: *M. tuberculosis* ATCC 27294, *M. kansasii* ATCC 12478 і *M. fortuitum* ATCC 6841.

Методика визначення МЧ МБТ до АМБП на середовищі Левенштейна-Єнсена

Для дослідження МЧ мікобактерій до АМБП застосовували щільне яєчне середовище Левенштейна-Єнсена. Після додавання препарату до середовища ретельно його перемішували, не допускаючи утворення бульбашок і піни, забезпечуючи рівномірний розподіл препарату в середовищі. Згортання середовища з препаратом проводили за температури 85 °С протягом 30 хв.

Суть методу визначення МЧ МБТ до АМБП непрямим методом абсолютних концентрацій на щільному середовищі Левенштейна - Єнсена полягає в тому, що здійснюється дозований посів ретельно підготовленої мікобактеріальної суспензії з культури *M. tuberculosis* в пробірки із живильним середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить певні концентрації АМБП і контрольні пробірки без препаратів. Використовувалася «критична» концентрація препаратів, яка є критерієм стійкості, та пригнічує ріст всіх або майже всіх мікобактерій, що визначається як наявність 20 або менше колоній збудника та дає можливість визначити культуру *M. tuberculosis* як чутливу або стійку до цього АМБП.

Методика визначення МЧ МБТ до АМБП на рідкому поживному середовищі в автоматизованій системі BACTEC MGIT 960

Система BACTEC MGIT 960 призначена як для прискореної бактеріологічної діагностики ТБ, так і для визначення МЧ мікобактерій до АМБП I і II ряду, дозволяє визначати МЧ МБТ до низьких і високих концентрацій препаратів, аналогічно до методик дослідження на щільних середовищах. Набір з індикаторних пробірок контролю росту (без препарату) і тих, що містять АМБП, розміщується на спеціальному носії із штрих-кодом, завдяки чому прилад здійснює безперервний моніторинг внесеної до пробірки культури.

Результати інтерпретуються автоматично, виходячи з обліку розмноження мікобактерій у пробірці без препарату, тобто в момент позитивності контролю росту, на 4 - 13-й день після інокуляції культури.

Молекулярно-генетичний метод діагностики ТБ та визначення чутливості до Рифампіцину (R)

Новий швидкий і ефективний метод діагностики ТБ - тест GeneXpert MTB/RIF, що дає можливість проводити детекцію *M. tuberculosis* у зразку діагностичного матеріалу й чутливості до R за дві години. Усі стадії тесту повністю автоматизовані. Екстракція, ампліфікація і детекція ДНК здійснюються автоматично в закритому картриджі, що мінімізує можливість крос-контамінації.

Проведення дослідження є двоступінчастим процесом, що охоплює обробку клінічних зразків і власне полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу, під час якої відбувається ампліфікація специфічної послідовності гена *groV*, яка потім тестується молекулярними маяками (*molecular beacons*) на мутації в ділянці, що обумовлює стійкість до R.

Для комплексного дослідження матеріалу відбирається не менше ніж 5,0 мл якісної проби мокротиння. Проба, яка досліджується, має бути деконтамінованою. Під час молекулярно-генетичних досліджень для розрідження та деконтамінації мокротиння використовується метод обробки NALC-NaOH. Після чого, до 0,5 мл осаду додається 1,5 мл реактиву для зразків. Енергійно перемішується і залишається для інкубації у штативі за кімнатної температури впродовж 15 хв. За цей проміжок часу вміст пробірки 1-2 рази ретельно перемішується. Після експозиції 2,0 мл суміші перенеситься до картриджа Xpert MTB/RIF, поміщається в аналізатор GeneXpert MTB/RIF і здійснюється запуск відповідної програми для виконання тесту.

2.1.3. Методики гематологічного дослідження

Щомісячно, протягом усього курсу лікування здійснювали вивчення гематологічних показників: рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), визначення лейкоцитарної формули. Визначення гематологічних показників проводили на базі лабораторії ООПТД, підрахунок здійснювався на автоматичному гематологічному аналізаторі Sysmex XP-300 3-diff з прямим підрахунком нейтрофілів (Японія). Використовувася об'єм зразків 50 мкл цільної крові, або 20 мкл в режимі попереднього розведення. Для дослідження використовували метод DC в фіксованому об'ємі : WBC, RBC/PLT, та безціанідний метод визначення гемоглобіну (HGB). Контроль якості: внутрішній (60 графіків, 6 QC файлів) та щоденний зовнішній (IQAS Online через SNCS), контрольна кров Eightcheck-3WP. Реагенти CELLPACK (ділюєнт), об'ємом 20 л, Stromatolyser-WH (лізуючий розчин), 3 флакони по 500 мл, Cellclean (очищуючий розчин), 50 мл. Контрольні матеріали: EIGHTCHECK®-3WP-N, 1,5 мл, EIGHTCHECK®-3WP-L, 1,5 мл, EIGHTCHECK®-3WP-H, 1,5 мл.

2.1.4. Методики біохімічного дослідження

Біохімічні дослідження проводили, також, кожного місяця на базі клініко-діагностичної лабораторії ООПТД 3-го рівня акредитації. Здійснювали визначення наступних біохімічних показників – рівня загального білірубіну, тимолової проби, активності аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і гамаглутаматтранспептидази (ГГТП), рівня креатиніну і сечовини, на автоматичному аналізаторі HUMASTAR 300 («Human GmbH», Німеччина), серійний номер № 520312. Для достовірності дослідження виконувався щоденний контроль якості Serodos, та щомісячний міжнародний контроль Prevesae. Щорічну повірку вимірювальний прилад проходив в

державній організації «Одеський регіональний центр стандартизації, метрології та сертифікації».

2.1.5. Методики імунологічного дослідження

Дослідження показників клітинного імунітету

Імунологічну діагностику з визначенням рівня субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+) здійснювали в клінічній лабораторії Одеського обласного центру по боротьбі зі СНІДом, за допомогою проточного цитофлуориметра AQUIOS™ CL, виробництва Beckman Coulter (сертифікована по стандарту ISO 15189). Це прямий об'ємний метод для однієї платформи. Обробка зразка трубопроводу здійснювалася завдяки двом багатозадачним зондам: один зонд проколював кришку і підготовлював зразок в 96-ямковий мікропланшет, а інший аспірат готував зразок для аналізу. Поки перший зразок інкубувався, система продовжувала готувати додаткові зразки і додавала їх в чергу. Цільну кров (140 мкл) додавали в кожну ямку, потім здійснювали специфічне забарвлення лейкоцитів шляхом інкубації цільної крові з реагентом моноклональних антитіл. Потім еритроцити видалялися шляхом лізису еритроцитів без промивання, а лейкоцити що залишилися аналізувалися проточною цитометрією. Використовувався 488 нм твердотільний діодний лазер для вимірювання дифракції світла, флуоресценції і електронного обсягу, який оцінював відносний розмір клітин. Для фарбування клітин використовували готову суміш антитіл (Панель AQUIOS Tetra-1, Beckman Coulter): CD45-ізотіюціанат флуоресцеїна (FITC) (клон B3,821F4A)/CD4-фікоеритрин (PE) (клон SFC112T4D11)/CD8-фікоеритрин Texas Red®-X (ECD) (клон SFC121Chy3-Cyrin3 5 (PK5) (клон UCHT1). Стратегія гейттингу включала в себе характеристики прямого (FS) та бокового (SS) розсіювання, стробіювання SS/CD45 і вмикала параметр електронного об'єму (EV) в затворі з двома параметрами EV/SS, щоб покращити чистоту та відновлення загальної кількості лімфоцитів.

Дослідження показників гуморального імунітету

Визначення рівня сироваткових імуноглобулінів (Ig A, Ig E, Ig M, Ig G) та циркулюючих імунних комплексів (ЦК великі, середні, дрібні), здійснювалося клініко-діагностичною лабораторією «ТОВ Сінево Україна» (свідоцтво про атестацію лабораторії № ПТ-424/15 від 27.11.2015 р.).

Для дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів використовували імунотурбідиметричний метод тестування на аналізаторові Cobas 6000/Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцарія). В основі даного методу лежить формування комплексу антиген-антитіло в розчині: розчини антигену і антитіла змішувався, при цьому реактив використовувався в дуже малих кількостях, а формування агрегатів відбувалося швидко. Турбідиметрія вимірює кількість непреломленого світла, що пройшло через розчин. Фотосенсор розташовувався на прямій лінії з джерелом світла, абсолютно прозорий розчин пропускав до 100 % світла, чим вище була концентрація частинок, тим менше проходило світла.

Для визначення рівня ЦК (великих, середніх, дрібних) застосовували метод протокової цитофлуориметрії на аналізаторові Coulter Epics XL (Beckman Coulter, Франція). В основі проточної цитофлуориметрії лежить проведення фотометричних і флуоресцентних вимірювань окремих клітин, які перетинають одна за одною разом з потоком рідини лазерний промінь монохроматичного світла. Фотометричні канали використовувалися для оцінки розмірів клітин і внутрішньоклітинних структур. Частинки, що відрізнялися за розмірами, по-різному розсіювали світло, при цьому характер розсіювання залежав від співвідношення довжини хвилі світла і діаметра частинок.

2.1.6. Математичний аналіз результатів спостережень

Результати проведених досліджень оброблялися за допомогою методів варіаційної статистики, розраховували середні абсолютних та відносних величин, їх помилки. Застосовували параметричні критерії відмінностей:

М - середня арифметична;

m - помилка середньої арифметичної, висловлює надійність отриманої середньої величини досліджуваної ознаки;

t - довірчий коефіцієнт (критерій достовірності відмінності Стюдента-Фішера);

p - показник рівня значущості;

Для порівняння організованих груп використовували визначення частоти зустрічаємості вивчених критеріїв. Показники якості представлені у вигляді $Q \pm m_q$ (Q - частота появи ознаки, m_q - стандартне відхилення). Статистична значимість була достовірною при $p < 0,05$.

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).

Вся апаратура, на якій проводили дослідження пацієнтів знаходилася під контролем метрологічної служби.

2.2. Методики лікування

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 менше 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 внутрішньовенний Ig G в комплексі стандартної АМБТ та АРВТ

ЛГ-2 складалася з 52 хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл. В залежності від схеми лікування ЛГ-2 була розподілена 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 внутрішньовенний Ig G в комплексі стандартної АМБТ та АРВТ.

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

Внутрішньовенний Ig G (розчин 5 % для внутрішньовенно-краплинного введення 50 мл, Біофарма, Україна, сертифікат про державну реєстрацію медичного імунобіологічного препарату №841/11-300200000 від 8 червня 2011 р). препарат є імунологічно активною білковою фракцією (співвідношення підкласів імуноглобуліну G у препараті: Ig G1: 43 - 75 %, Ig G2: 16 - 48 %, Ig G3: 1,7 - 7,5 %, Ig G4: 0,8 - 11,7 %), граничний вміст імуноглобуліну A у препараті складає 25 мкг/мл. Препарат не містить консерванту та антибіотиків, в ньому відсутні антитіла до ВІЛ-1, ВІЛ-2, до вірусу гепатиту C, поверхневий антиген вірусу гепатиту B. Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, в тому числі гепатиту A і B, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, мікобактерії туберкульозу. Ig G показаний для замісної імунотерапії в процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних станів і пов'язаних з ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, що викликані бактеріальною і вірусною інфекцією [45, 51, 124].

Внутрішньовенний Ig G призначався за наступною схемою: 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 трьох місяців, потім на п'ятий та восьмий місяці інтенсивної фази, та на чотирнадцятий і двадцятий місяці підтримуючої фази лікування ХРТБ/ВІЛ.

2.3. Забезпечення вимог біоетики

При проведенні клінічних випробувань правові і етичні питання розглядаються в українському законодавстві в статтях 7 і 8 закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь хворих в даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі письмової згоди, використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби і ліцензовані методики. Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕНИХ ХВОРИХ

3.1. Епідеміологічна характеристика пацієнтів на ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією

Відповідно до мети та завдань дослідження нами було обстежено 104 хворих на ХРТБ/ВІЛ у віці від 20 до 55 років. У вибірці хворих, які підлягали аналізу, чоловіків було 54,8 %, жінок – 45,2 %. (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на ХРТБ/ВІЛ за віком та статтю відповідно до лікувальних груп

Стать та вік	ЛГ-1 (n=52) CD4+ < 50 кл/мкл		ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 кл/мкл	
	абс	(Q ± m _q) %	абс	(Q ± m _q) %
20 - 28	7	13,5 ± 4,7	3	5,8 ± 3,2*
29 - 37	24	46,2 ± 6,9	24	46,2 ± 6,9
38 - 46	14	26,9 ± 10,0*	20	38,5 ± 6,7
47 - 55	7	13,5 ± 4,7	5	9,6 ± 4,1*
чоловіків	26	50,0 ± 6,9*	31	59,6 ± 6,8
жінок	26	50,0 ± 6,9	21	40,4 ± 6,8*

Примітка. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05).

Розподіл хворих за віковою структурою свідчив, що частіше хворіли пацієнти у віці 29-37 років (46,2 % випадків) та 38-46 років (32,7 % випадків), меншу кількість випадків склали пацієнти у віці 47-55 років (11,5 %), та найменше – у віці 20-28 років (9,6 %).

Лабораторне визначення інфікування вірусом імунодефіциту реєструвалося починаючи з 1995 року. (табл. 3.2).

Давнина та шлях інфікування ВІЛ у хворих з ХРТБ

Період інфікування ВІЛ	ЛГ-1 (n=52) CD4+ < 50 кл/мкл				ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 кл/мкл			
	Шлях інфікування				Шлях інфікування			
	Парентеральний		Статевий		Парентеральний		Статевий	
	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
1995 - 1997	8	15,4 ± 5,0	0	0,0 ± 0,0	7	13,5 ± 4,7	1	1,9 ± 1,9
1998 – 2001	4	7,7 ± 3,7	2	3,8 ± 2,7	5	9,6 ± 4,1	1	1,9 ± 1,9*
2002 - 2006	3	5,8 ± 3,2	3	5,8 ± 3,2*	3	5,8 ± 3,2	6	11,5 ± 4,4
2007 - 2011	3	5,8 ± 3,2	5	9,6 ± 4,1	2	3,8 ± 2,7	6	11,5 ± 4,4
2012 - 2014	1	1,9 ± 1,9*	9	17,3 ± 5,2	2	3,8 ± 2,7	8	15,4 ± 5,0
2015 - 2016	0	0,0 ± 0,0	14	26,9 ± 6,1	1	1,9 ± 1,9	10	19,2 ± 5,5*

Примітка. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05).

Ретроспективно було встановлено, що основним механізмом зараження на ВІЛ-інфекцію у 1995 - 1997 роках був парентеральний шлях, який пов'язувався із застосуванням ін'єкційних наркотичних засобів. Однак, з 2012 року по 2016 рік (період нашого спостереження) відзначено тенденцію до зниження відсотку осіб, що вживали ін'єкційні наркотики, при збільшенні частки хворих, що пов'язували інфікування ВІЛ зі статевим шляхом. Отже, в період з 2015 - 2016 роки в ЛГ-1 було зареєстровано 14 хворих (26,9 %) інфікованих статевим шляхом, а в ЛГ-2 – 10 (19,2 %), (p < 0,05), і, навпаки, парентеральне зараження в 1 групі було відсутнє, а в 2-ій групі мав місце лише один випадок (1,9 %) (див. табл. 3.2).

Від ХРТБ страждають люди різного віку, статі та соціального статусу. Більша частина пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, які приймали участь у дослідженні, були безробітними – 35 пацієнтів (67,3 % випадків) ЛГ-1, та 33 хворих (63,5 % випадків) – ЛГ-2. Працюючих було набагато менше – 4 хворих (7,7 % випадків) в ЛГ-1 та 6 хворих (11,5 % випадків) в ЛГ-2 (табл. 3.3).

Розподіл хворих за соціальним статусом

Соціальний стан		ЛГ-1 (n=52)		ЛГ-2 (n=52)	
		CD4+ < 50 кл/мкл		CD4+ від 200 до 50 кл/мкл	
		абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Безробітні	чоловіки	17	$32,7 \pm 6,5$	19	$36,5 \pm 6,7$
	жінки	18	$34,6 \pm 6,6$	14	$26,9 \pm 6,1$
Працюючі	чоловіки	3	$5,8 \pm 3,2$	3	$5,8 \pm 3,2$
	жінки	1	$1,9 \pm 1,9^*$	3	$5,8 \pm 3,2$
Студенти	чоловіки	3	$5,8 \pm 3,2$	3	$5,8 \pm 3,2$
	жінки	2	$3,8 \pm 2,7$	2	$3,8 \pm 2,7$
Інваліди	чоловіки	4	$7,7 \pm 3,7^*$	6	$11,5 \pm 4,4$
	жінки	4	$7,7 \pm 3,7$	2	$3,8 \pm 2,7^*$

Примітка. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Низький соціальний стан більшості досліджених з ХРТБ/ВІЛ мав суттєве значення у погіршенні якості життя, негативно впливав на стан імунітету, формування імунної відповіді та толерантність організму до сприйняття туберкульозної та інших інфекцій.

Серед багаточислених факторів ризику розвитку ХРТБ провідну роль грали шкідливі звички, серед яких на перше місце посідало паління – у 78,8 % випадків (82 пацієнти). Друге місце, серед факторів ризику захворювання на ХРТБ – малозабезпеченість пацієнтів - 70,2 % випадків (73 хворих), далі – контакт з хворими на ХРТБ - 64,4 % випадків (67 хворих), також, часто реєструвалися такі фактори ризику як зловживання алкоголем – 37,5 % (39 хворих), наркотична залежність та перебування в місцях позбавлення волі – по 34,6 % (36 хворих) (табл. 3.4).

Фактори ризику захворювання на ХРТБ у обстежених хворих

Фактори ризику	ЛГ-1 (n=52) CD4+ < 50 кл/мкл		ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 кл/мкл	
	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
Контакт з хворими на ТБ	32	61,5 ± 6,7 *	35	67,3 ± 6,5
Паління	36	69,2 ± 6,4 *	46	88,5 ± 4,4
Зловживання алкоголем	14	26,9 ± 6,1 *	25	48,1 ± 6,9
Наркоманія в анамнезі	19	36,5 ± 6,7	17	32,7 ± 6,5 *
Звільнені з МПВ	19	36,5 ± 6,7	17	32,7 ± 6,5 *
Малозабезпечені	35	67,3 ± 6,5 *	38	73,1 ± 6,1

Примітка. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05).

Таким чином, вивчення епідеміологічних особливостей формування ХРТБ у сполученні з ВІЛ-інфекцією, підтвердило дані літератури про провідну роль чисельних факторів ризику, що сприяють зараженню ВІЛ, а у подальшому - досягненню стану глибокої імуносупресії, на тлі якого приєднувався ХРТБ [147].

3.2. Характеристика хворих на ХРТБ/ВІЛ за клінічними формами, локалізацією та методами підтвердження ТБ

Важкість перебігу ХРТБ на тлі ВІЛ-інфекції визначалась розповсюдженістю туберкульозного процесу, ступенем його активності й спектром резистентності та відповідала виразності імуносупресії.

При порівнянні клінічних форм легеневого ХРТБ у хворих з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл було визначено, що в першій групі частота генералізованих форм ХРТБ зустрічалася в 3,4 рази частіше, ніж у другій (у 17 випадках проти 5), (p < 0,01) (табл. 3.5).

Розподіл хворих за клінічними формами легеневого ХРТБ

Клінічні форми легеневого ХРТБ	ЛГ-1 (n=52) CD4+ <50 кл/мкл		ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 кл/мкл	
	абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Вогнищевий	0	$0,0 \pm 0,0$	2	$3,8 \pm 2,7$
Інфільтративний	3	$5,8 \pm 3,2^{**}$	12	$23,1 \pm 5,8$
Дисемінований	32	$61,5 \pm 6,7$	33	$63,5 \pm 6,7$
Генералізований	17	$32,7 \pm 6,5$	5	$9,6 \pm 4,1^{**}$

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,05$);
2. **- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,01$).

Дисеміновані форми ХРТБ однаково часто діагностувалися як у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл, так і у хворих з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (32 та 33 випадки відповідно).

Інфільтративні форми ХРТБ в 4 рази частіше визначалися у хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, ніж у хворих з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл (12 випадків проти 3), ($p < 0,01$). Вогнищевий ХРТБ був зареєстрований тільки у 2 хворих з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл.

Важливою ознакою характеристики туберкульозного процесу є наявність чи відсутність деструктивних змін в легенях [98, 104, 127, 136]. В результаті проведення рентгенологічних досліджень органів грудної клітини було встановлено наступне.

Серед випадків вогнищевого ХРТБ, який був визначений лише серед пацієнтів 2-ої групи - 2 випадки (3,8 %), деструктивних явищ в легеневій тканині не було зареєстровано.

У пацієнтів з інфільтративною формою ХРТБ деструкції в легенях мали місце в 6 випадках (11,5 %) у хворих ЛГ-1, та в 1 випадку (1,9 %) – у пацієнтів ЛГ-2, ($p < 0,001$) (табл.3.6).

Деструктивні форми ХРТБ в залежності від рівня імуносупресії

Клінічна форма легеневого ТБ		ЛГ-1 (n=52) CD4+ < 50 кл/мкл		ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 ккл/мкл	
		абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
Вогнищевий	CV+	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
	CV-	0	0,0 ± 0,0	2	3,8 ± 2,7
Інфільтративний	CV+	1	1,9 ± 1,9 ***	6	11,5 ± 4,4
	CV-	2	3,8 ± 2,7 **	6	11,5 ± 4,4
Дисемінований	CV+	3	5,8 ± 3,2 **	8	15,4 ± 5,0
	CV-	29	55,8 ± 6,9	25	48,1 ± 6,9 *
Міліарний	CV+	2	3,8 ± 2,7*	3	5,8 ± 3,2
	CV-	15	28,9 ± 6,3	2	3,8 ± 2,7 ***

Примітки:

CV – деструкція легеневої тканини;

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05);

2. ** - різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,01);

3. *** - різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,001).

У хворих на дисеміновану форму ХРТБ був зареєстрований найбільший відсоток відсутності деструкцій: в 1-ій групі - 55,8 %, в 2-ій – 48,1 % (p < 0,05).

При міліарному ХРТБ деструктивні зміни в легеневій тканині пацієнтів 1-ої лікувальної групи діагностувалися в (3,8 ± 2,7) %, 2-ої лікувальної групи – в (5,8 ± 3,2) % випадків, причому, відсутність деструкцій була відмічена у хворих 1-ої групи в 7,5 разів частіше, ніж 2-ої групи (p < 0,001). Отже, відсутність деструктивних змін при ХРТБ/ВІЛ була притаманна більш важкому імунodefіциту, що відповідає даним інших досліджень [15, 37, 96, 103, 154, 190, 198].

Крім того, у хворих з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл досить часто спостерігалися позалегеневі локалізації ХРТБ (табл. 3.7).

Характерними були ураження лімфатичної системи – ХРТБ внутрішньогрудних лімфовузлів у 31 хворого (59,6 %) 1-ої групи та у 12 хворих (23,1 %) 2-ої групи, ($p < 0,01$); внутрішньочеревних лімфовузлів – тільки в 1-ій групі – 9 випадків (17,3 %), ($p < 0,001$), що нагадує первинні форми ХРТБ та притаманне для лімфогенного шляху розповсюдження туберкульозної інфекції (див. табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Клінічні форми позалегеневого ТБ залежно від рівня імуносупресії

Клінічна форма позалегеневого туберкульозу	ЛГ-1 (n=52) CD4+ <50 кл/мкл		ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 кл/мкл	
	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
Внутрішньогрудні лімфовузли	31	59,6 ± 6,8	12	23,1 ± 5,8 **
Внутрішньочеревні лімфовузли	9	17,3 ± 5,2	0	0,0 ± 0,0
Периферичні лімфовузли	4	7,7 ± 3,7	1	1,9 ± 1,9 ***
Туберкульоз плеври	7	13,5 ± 4,7 *	11	21,2 ± 5,7
Туберкульоз суглобів	1	1,9 ± 1,9	0	0,0 ± 0,0
Туберкульоз хребта	1	1,9 ± 1,9	1	1,9 ± 1,9
Туберкульоз простати	1	1,9 ± 1,9	0	0,0 ± 0,0
Туб. епідідімоорхіт	2	3,8 ± 2,7	1	1,9 ± 1,9*
Туберкульоз шкіри	1	1,9 ± 1,9	0	0,0 ± 0,0
Туб.менінгоенцефаліт	3	5,8 ± 3,2	2	3,8 ± 2,7*
Туб.кишківника	5	9,6 ± 4,1	0	0,0 ± 0,0

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,05$);
2. ** - різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,01$);
3. *** - різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,001$).

Плеврити частіше спостерігалися у хворих 2-ої групи (21,2 %) проти 1-ої групи (13,5 %), ($p < 0,05$).

Розповсюдженість патологічного процесу на опорно-руховий апарат, статеву систему, шкіру, нервову систему та кишківник, частіше були відмічені саме у хворих з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл, ніж у 2-ої групи, імунологічні показники якої знаходилися у діапазоні CD4+ від 200 до 50 кл/мкл. Отримані дані

свідчили, що чим вище була імуносупресія, тим значно більше приєднувалася патологія інших органів та систем, особливо лімфатичної та гепаторенальної, які активно виконують захисну функцію для усього організму.

Поряд із тим, у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+ < 50$ кл/мкл лабораторне підтвердження ХРТБ було затрудненим тому, що серед хворих даної групи частіше реєструвалися дисеміновані та міліарні форми ХРТБ, без деструктивних змін (табл. 3.8).

Найбільш чутливим та інформативним був бактеріологічний метод – МБТ(+), за яким ХРТБ діагностовано у 48 випадках (92,3 %); молекулярно-генетичним методом МБТ виявлені у 46 хворих (88,5 %); найменш чутливим був мікроскопічний методом – МБТ (+) підтверджено лише у 16 випадках (30,8 %) (див. табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Лабораторне підтвердження ТБ у хворих ЛГ-1 з рівнем $CD4^+ < 50$ кл/мкл

Бактеріовиділення	Клінічні форми легеневого ТБ у хворих з рівнем $CD4^+ < 50$ кл/мкл (n=52)									
	Вогнищевий n= 0		Інфільтративний n= 3		Дисемінований n= 32		Міліарний n= 17		Разом n=52	
	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%
М +	0	0	2	3,8 ± 2,7	7	13,5 ± 4,7	7	13,5 ± 4,7	16	30,8 ± 6,4
М -	0	0	1	1,9 ± 1,9	25	48,1 ± 6,9	10	19,2 ± 5,5	36	69,2 ± 6,4
К +	0	0	3	5,8 ± 3,2	29	55,8 ± 6,9	16	30,8 ± 6,4	48	92,3 ± 3,7
К -	0	0	0	0,0 ± 0,0	3	5,8 ± 3,2	1	1,9 ± 1,9	4	7,7 ± 3,7
Мг +	0	0	3	5,8 ± 3,2	28	53,8 ± 6,9	15	28,8 ± 6,3	46	88,5 ± 4,4
Мг -	0	0	0	0,0 ± 0,0	4	7,7 ± 3,7	2	3,8 ± 2,7	6	11,5 ± 4,4

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл вдавалося частіше виявляти збудника ТБ. (табл. 3.9).

Так, практично однаково часто підтверджувалося бактеріовиділення бактеріологічним та молекулярно-генетичним методами – в 47 випадках (90,4 %) та в 46 випадках (88,5 %) відповідно, останній характеризується не тільки високою діагностичною цінністю, але й дозволяє швидко отримати такий важливий показник, як чутливість до АМБП.

Мікроскопічним методом КСБ виявлялися в 1,3 рази частіше у хворих ЛГ-2 у порівнянні з пацієнтами, в яких рівень CD4+ був меншим за 50 кл/мкл (див. табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Лабораторне підтвердження ТБ у хворих ЛГ-2 з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл

Бактеріови-ділення	Клінічні форми легеневого ТБ у хворих з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (n=52)									
	Вогнищевий n= 2		Інфільтративни n= 12		Дисемінований n= 33		Міліарний n= 5		Разом n=52	
	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%	абс	Q±mq%
М+	0	0,0 ± 0,0	4	7,7 ± 3,7	14	26,9 ± 6,1	3	5,8 ± 3,2	21	40,4 ± 6,8
М-	2	3,8 ± 2,7	8	15,4 ± 5,0	19	36,5 ± 6,7	2	3,8 ± 2,7	31	59,6 ± 6,8
К+	2	3,8 ± 2,7	9	17,3 ± 5,2	30	57,7 ± 6,9	5	9,6 ± 4,1	46	88,5 ± 4,4
К -	0	0,0 ± 0,0	3	5,8 ± 3,2	3	5,8 ± 3,2	0	0,0 ± 0,0	6	11,5 ± 4,4
Мг+	1	1,9 ± 1,9	11	21,2 ± 5,7	30	57,7 ± 6,9	5	9,6 ± 4,1	47	90,4 ± 4,1
Мг-	1	1,9 ± 1,9	1	1,9 ± 1,9	3	5,8 ± 3,2	0	0,0 ± 0,0	5	9,6 ± 4,1

Розподіл хворих на ХРТБ/ВІЛ за спектром резистентності МБТ до АМБП, та тип випадку попереднього епізоду був наступним: серед хворих 1-ої групи первинна резистентність була діагностована у 32 хворих (61,5 %) – ВДТБ, невдачі лікування першого курсу (НЛТБ 1) склали 12 випадків (23,1 %), рецидиви ТБ (РТБ) – 8 випадків (15,4 %) (табл. 3.10).

МРТБ було більше у 3 рази - 75 % в порівнянні з ізольованим Риф-ТБ – 25 %. В даній групі РРТБ не був зареєстрований. Частіше за все визначалася резистентність до АМБП 1 ряду HRS – 18 хворих (34,6 %) та HRZES – 10 хворих (19,2 %). Збережена чутливість до АМБП 2 ряду була відмічена у 40,4 %, стійкість до Et у 25 %, до Km – 13,5 %, Ofx – 6,3 % (див. табл. 3.10).

У хворих 2-ої групи, на першому місці по частоті зустрічаємості також були нові випадки ВДТБ – 33 хворих (63,5 %); друге місце займали РТБ – 14 випадків (26,9 %); менше за все було НЛТБ 1 – 5 (9,6 %) (див. табл. 3.10).

За профілем резистентності до АМБП 1 ряду з високою частотою реєстрували стійкість до HRES – 23 (44,2 %) та HRS – 11 (21,2 %), до HRZS – у 1 хворого (1,9 %), причому, резистентності до HRE взагалі не зустрічалося (див. табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Розподіл типів ТБ за спектром резистентності у хворих обох груп

Профіль резистентності до АМБП	ЛГ-1 (n=52) CD4+ < 50 кл/мкл		ЛГ-2 (n=52) CD4+ від 200 до 50 кл/мкл	
	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
HR	3	5,8 ± 3,2	3	5,8 ± 3,2
HRS	18	34,6 ± 6,6	11	21,2 ± 5,7 *
HRE	1	1,9 ± 1,9	0	0 ± 0
HRES	6	11,5 ± 4,4 **	23	44,2 ± 6,9
HRZS	1	1,9 ± 1,9	1	1,9 ± 1,9
HRZES	10	19,2 ± 5,5	3	5,8 ± 3,2 **
Km	7	13,5 ± 4,7 *	10	19,2 ± 5,5
Cm	1	1,9 ± 1,9 **	5	9,6 ± 4,1
Ofx	2	3,8 ± 2,7 **	6	11,5 ± 4,4
Et	13	25,0 ± 6,0	14	26,9 ± 6,1
PAS	1	1,9 ± 1,9 **	4	7,7 ± 3,7
Чутливі до АМБП 2 ряду	21	40,4 ± 6,8	21	40,4 ± 6,8
Риф-ТБ	13	25,0 ± 6,0	9	17,3 ± 5,2 *
МРТБ	39	75,0 ± 6,0 *	41	78,9 ± 5,7
РРТБ	0	0 ± 0	2	3,8 ± 2,7

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05);
2. **- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,01);

Серед АМБП 2 ряду частіше за все визначали резистентність МБТ до Et – 14 випадків (26,9 %), до Km – 10 (19,2 %) та до Ofx – 6 (11,5 %). МРТБ - 41 випадок (78,9 %) було в 4,6 разів більше, ніж Риф-ТБ – 9 (17,3 %), та в 20,5 разів більше, ніж РРТБ – 2 (3,8 %).

3.3. Клінічна характеристика обстежених хворих на ХРТБ/ВІЛ

Клінічний стан хворих на ХРТБ/ВІЛ із виразним імунodefіцитом при надходженні до стаціонарного відділення оцінювався як «вкрай важкий» у 11 хворих ЛГ-1 (21,2 %), та у 7 пацієнтів ЛГ-2 (13,5); «важкий» - у 78,8 % випадках ЛГ-1 (41 пацієнт) та 67,3 % - ЛГ-2 (35 хворих). Стан середньої важкості у пацієнтів ЛГ-1 не реєструвався, проте, серед хворих ЛГ-2 така оцінка стану мала місце у 10 випадках (19,2 %). Задовільного стану у хворих обох лікувальних груп також не було зареєстровано.

До початку прийому АМБТ та АРВТ хворі обох груп пред'являли велику кількість скарг, що було пов'язано, з одного боку, з важким імунodefіцитним станом, обумовленим інфекціями: ВІЛ, генералізованим ТБ з позалегеневими локалізаціями, опортуністичними та грибковими процесами, а, з іншого боку – наявністю різноманітної супутньої соматичної патології, залежностей (алкогольної, наркотичної), та наявності невдалих попередніх епізодів лікування.

Скарги інтоксикаційного характеру (лихоманка, втрата ваги, слабкість, пітливість) домінували над бронхо-легеневими симптомами (кашель, задишка, біль у грудній клітині) (табл. 3.11).

Лихоманка з показником температури тіла вище 38⁰ С реєструвалася у 94,2 % хворих 1-ої групи (49 випадків), та у 78,8 % (41 хворих) 2-ої групи ($p < 0,05$). Такий високий показник хворих з лихоманкою підтверджував те, що більшість пацієнтів мала активні запальні процеси, яки супроводжувалися виразною інтоксикацією, прогресуванням МРТБ, ВІЛ, та інших опортуністичних захворювань на тлі глибокої імуносупресії.

Таблиця 3.11

Характеристика клінічних ознак у пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ

Клінічні ознаки		Хворі з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл (ЛГ-1)						Хворі з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (ЛГ-2)					
		ЛГ-1.1 (n=26)		ЛГ-1.2 (n=26)		Разом (n=52)		ЛГ-2.1 (n=26)		ЛГ-2.2 (n=26)		Разом (n=52)	
		абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
Скарги інтоксикаційного генезу	лихоманка	24	92,3 ± 5,3 #	25	96,2 ± 3,8	49	94,2 ± 3,2	20	76,9 ± 8,4 #	21	80,8 ± 7,9	41	78,8 ± 5,7 *
	втрата ваги	19	73,1 ± 8,9 #	21	80,8 ± 7,9	40	76,9 ± 5,8	14	53,8 ± 10,0 #	15	57,7 ± 9,9	29	55,8 ± 6,9 *
	кахексія	8	30,8 ± 9,2 #	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2 **
	пітливість	20	76,9 ± 8,4 #	22	84,6 ± 7,2	42	80,8 ± 5,5	16	61,5 ± 9,7 #	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7 *
	слабкість	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	52	100,0 ± 0,0	22	84,6 ± 7,2 #	23	88,5 ± 6,4	45	86,5 ± 4,7 *
Респіраторні ознаки	задишка	14	53,8 ± 10,0 #	15	57,7 ± 9,9	29	55,8 ± 6,9	8	30,8 ± 9,2 #	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5 *
	кашель	13	50,0 ± 10,0 #	16	61,5 ± 9,7	29	55,8 ± 6,9	10	38,5 ± 9,7 #	12	46,2 ± 10,0	22	42,3 ± 6,9 *
	біль у грудях	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4 #	7	13,5 ± 4,7	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3 #	5	9,6 ± 4,1 *
Загально-соматичні ознаки	втрата апетиту	22	84,6 ± 7,2 #	23	88,5 ± 6,4	45	86,5 ± 4,7	18	69,2 ± 9,2 #	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3 *
	біль в епігастрії	17	65,4 ± 9,5	15	57,7 ± 9,9 #	32	61,5 ± 6,7	14	53,8 ± 10,0 #	16	61,5 ± 9,7	30	57,7 ± 6,9
	затруд.ковтан.	9	34,6 ± 9,5 #	11	42,3 ± 9,9	20	38,5 ± 6,7	6	23,1 ± 8,4 #	8	30,8 ± 9,2	14	26,9 ± 6,1 *
	діарея	16	61,5 ± 9,7 #	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7	9	34,6 ± 9,5 #	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7 *
	здуття	7	26,9 ± 8,9	6	23,1 ± 8,4 #	13	25,0 ± 6,0	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2 *
	жовтяниця	3	11,5 ± 6,4 #	4	15,4 ± 7,2	7	13,5 ± 4,7	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7 *
	біль у п/підреб.	17	65,4 ± 9,5 #	18	69,2 ± 9,2	35	67,3 ± 6,5	11	42,3 ± 9,9 #	13	50,0 ± 10,0	24	46,2 ± 6,9 *
	головний біль	8	30,8 ± 9,2	7	26,9 ± 8,9 #	15	28,8 ± 6,3	5	19,2 ± 7,9	4	15,4 ± 7,2 #	9	17,3 ± 5,2 *
	дратівливість	11	42,3 ± 9,9 #	14	53,8 ± 10,0	25	48,1 ± 6,9	7	26,9 ± 8,9 #	8	30,8 ± 9,2	15	28,8 ± 6,3 *
	ейфорія	18	69,2 ± 9,2 #	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3	10	38,5 ± 9,7 #	12	46,2 ± 10,0	22	42,3 ± 6,9 *
	безсоння	10	38,5 ± 9,7	9	34,6 ± 9,5 #	19	36,5 ± 6,7	5	19,2 ± 7,9 #	6	23,1 ± 8,4	11	21,2 ± 5,7 *
	судоми	1	3,8 ± 3,8 #	2	7,7 ± 5,3	3	5,8 ± 3,2	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
	зниж.гост.зору	12	46,2 ± 10,0	11	42,3 ± 9,9 #	23	44,2 ± 6,9	8	30,8 ± 9,2 #	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5 *
	набряки н/кінц.	14	53,8 ± 10,0 #	16	61,5 ± 9,7	30	57,7 ± 6,9	7	26,9 ± 8,9 #	8	30,8 ± 9,2	15	28,8 ± 6,3 **
	дизурія	13	50,0 ± 10,0 #	14	53,8 ± 10,0	27	51,9 ± 6,9	6	23,1 ± 8,4 #	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0 *
	збіл.пер.л/вузл.	22	84,6 ± 7,2 #	24	92,3 ± 5,3	46	88,5 ± 4,4	18	69,2 ± 9,2 #	20	76,9 ± 8,4	38	73,1 ± 6,1 *
	висип на шкірі	10	38,5 ± 9,7 #	11	42,3 ± 9,9	21	40,4 ± 6,8	5	19,2 ± 7,9 #	6	23,1 ± 8,4	11	21,2 ± 5,7 **
	біль у спині	7	26,9 ± 8,9 #	8	30,8 ± 9,2	15	28,8 ± 6,3	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2 *
	біль у суглобах	18	69,2 ± 9,2	17	65,4 ± 9,5 #	35	67,3 ± 6,5	11	42,3 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7 #	21	40,4 ± 6,8 *

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,05);
2. **- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 (p < 0,01);
3. #- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ 1.2/ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 (p < 0,05).

Втрата ваги спостерігалася в середньому на $11,0 \pm 3,2$ кг у 40 хворих (76,9 %) ЛГ-1 та у 29 пацієнтів (55,8 %) ЛГ-2 ($p < 0,05$). У деяких хворих була розвинена кахексія: у пацієнтів ЛГ-1 кахектичний стан зустрічався у 32,7 % (17 випадків), проти 17,3 % (9 хворих) ЛГ-2 ($p < 0,01$) (див. табл. 3.11). Значне зниження маси тіла супроводжувалося астенізацією у вельми виразній формі.

Значна слабкість, як одна із самих ранніх скарг, була притаманна всім пацієнтам ЛГ-1 (100 % випадків), та 86,5 % хворих ЛГ-2. Пітливість, особливо в нічний час, також була відмічена у більшій кількості хворих – у 80,8 % ЛГ-1 та 63,5 % ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Серед респіраторних симптомів превалювала задишка, яка реєструвалася у хворих ЛГ-1 у 29 випадках (55,8 %) та у 17 (32,7 %) осіб ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Кашель по характеру був в основному сухий і непродуктивний, із затрудненим виділенням мокротиння, та турбував 29 пацієнтів ЛГ-1 (55,8 %) і 22 (42,3 %) ЛГ-2 ($p < 0,05$) (див. табл. 3.11).

Біль у грудній клітині, що пов'язаний із актом дихання, пояснювався ураженням листків плеви, вона відмічалася у 7 (13,5 %) та 5 (9,6 %) випадках ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,05$).

Пацієнти обох груп пред'являли велику кількість скарг збоку органів шлунково-кишкового тракту: найчастіше турбувала втрата апетиту – 86,5 % хворих ЛГ-1 (45 випадків) та 71,2 % ЛГ-2 (37 осіб) ($p < 0,05$); затруднення ковтання та дискомфорт при проходженні страви через стравохід – 38,5 % хворих ЛГ-1 та 26,9 % ЛГ-2, що було найскладнішим проявом орофарингеального кандидозу (ОФК), за рахунок тотального грибкового ураження слизової оболонки ротової порожнини, язика та стравоходу. Крім того, у багатьох діагностувалося грибкове ураження слизової оболонки кишечника, що клінічно проявлялося діареєю у хворих обох груп (63,5 % ЛГ-1 і 36,5 % ЛГ-2), та здуттям живота – 25 % ЛГ-1 та 17,3 % ЛГ-2 ($p < 0,05$) (див. табл. 3.11).

У пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ у стані виразного імунодефіциту, при обстеженні підтверджувалася наявність поліморбідної патології з ураженням чисельних органів та систем (табл. 3.12).

З боку дихальної системи частіше за все діагностувалася ДН 1 ступеню, яка була визначена у 19 хворих ЛГ-1 (36,5 %) та 11 (21,2 %) ЛГ-2 ($p < 0,05$). Більш виразна за симптомами ДН 2 ступеню мала місце у 10 хворих ЛГ-1 (19,2 %) та 6 ЛГ-2 (11,5 %) ($p < 0,05$).

Хронічний бронхіт у фазі ремісії визначався у 16 хворих (30,8 %) ЛГ-1 та у 15 пацієнтів ЛГ-2 (28,8 %), у стані загострення – у 13 (25 %) та у 7 (13,5 %) осіб відповідно ($p < 0,05$). ХОЗЛ 1 ступеню зустрічалося у 17 хворих (32,7 %) ЛГ-1 та 12 (23,1 %) ЛГ-2 ($p < 0,05$), у порівнянні з більш складним ХОЗЛ 2 ступеню – 11 випадків (21,2 %) ЛГ-1 та 5 (9,6 %) ЛГ-2 ($p < 0,01$) (див. табл. 3.12).

Виразна інтоксикація негативно впливала також і на роботу серцево-судинної системи, та згодом призводила до розвитку кардиту із серцевою недостатністю (СН). СН різного ступеню (1, 2А та 2Б) діагностувалася у 38 хворих ЛГ-1 (73,1 %) та у 23 (44,2 %) ЛГ-2 ($p < 0,05$), та визначалася частіше у 1,7 рази, ніж в групі хворих з більш виразним імунodefіцитом.

Гепато-біліарна система мала певні порушення функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів у хворих обох груп, що було обумовлено наявністю в анамнезі вірусних гепатитів: гепатиту В (38,5 % та 26,9 % хворих, $p < 0,05$), та гепатиту С (63,5 % та 36,5 % випадків, $p < 0,05$) в ЛГ-1 та ЛГ-2 відповідно. Вірусна активність гепатитів не визначалася в умовах протитуберкульозного стаціонару. У 50 % хворих ЛГ-1 та у 32,7 % ЛГ-2 ($p < 0,05$), мав місце хронічний токсичний гепатит, який був обумовлений впливом наркотичних речовин, зловживанням алкоголю, а також прийомом неефективних АМБП в попередніх епізодах лікування до отримання результатів лікарської чутливості (див. табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Супутня патологія у пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії

Системи органів Клінічні діагнози		Хворі з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл (ЛГ-1)						Хворі з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (ЛГ-2)					
		ЛГ-1.1 (n=26)		ЛГ-1.2 (n=26)		Разом (n=52)		ЛГ-2.1 (n=26)		ЛГ-2.2 (n=26)		Разом (n=52)	
1	2	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Дихальна система	Хронічний бронхіт, ст.загострення/ремісії	6/ 7	23,1 ± 8,4 #/ 26,9 ± 8,9 #	7/ 9	26,9 ± 8,9/ 34,6 ± 9,5	13/ 16	25,0 ± 6,0/ 30,8 ± 6,4	3/ 7	11,5 ± 6,4 #/ 26,9 ± 8,9 #	4/ 8	15,4 ± 7,2 30,8 ± 9,2	7/ 15	13,5 ± 4,7 */ 28,8 ± 6,3 *
	Дихальна недостатність 1ст./2ст.	9/ 5	34,6 ± 9,5 #/ 19,2 ± 7,9	10/ 5	38,5 ± 9,7/ 19,2 ± 7,9	19/ 10	36,5 ± 6,7/ 19,2 ± 5,5	5/ 3	19,2 ± 7,9 #/ 11,5 ± 6,4	6/ 3	23,1 ± 8,4/ 11,5 ± 6,4	11/ 6	21,2 ± 5,7 */ 11,5 ± 4,4*
	ХОЗЛ 1 ст./2 ст.	8/ 5	30,8 ± 9,2 #/ 19,2 ± 7,9 #	9/ 6	34,6 ± 9,5/ 23,1 ± 8,4	17/ 11	32,7 ± 6,5/ 21,2 ± 5,7	6/ 2	23,1 ± 8,4 / 7,7 ± 5,3 #	6/ 3	23,1 ± 8,4/ 11,5 ± 6,4	12/ 5	23,1 ± 5,8 */ 9,6 ± 4,1 **
	Пнеumoцист.пневмонія	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Серцево-судинна система	Перикардит	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7 **
	СН 1 ст	13	50,0 ± 10,0#	14	53,8 ± 10,0	27	51,9 ± 6,9	9	34,6 ± 9,5 #	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7 *
	СН 2 А/ СН 2Б	3/ 2	11,5 ± 6,4 #/ 7,7 ± 5,3	4/ 2	15,4 ± 7,2/ 7,7 ± 5,3	7/ 4	13,5 ± 4,7/ 7,7 ± 3,7	2/ 0	7,7 ± 5,3/ 0,0 ± 0,0	2/ 0	7,7 ± 5,3/ 0,0 ± 0,0	4/ 0	7,7 ± 3,7 */ 0,0 ± 0,0
	Гіпертонічна хвороба	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4 #	7	13,5 ± 4,7	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3 #	5	9,6 ± 4,1 *
ШКТ	Орофарінг. кандидоз	22	84,6 ± 7,2 #	23	88,5 ± 6,4	45	86,5 ± 4,7	18	69,2 ± 9,2 #	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3 *
	Хронічний гастрит	17	65,4 ± 9,5	15	57,7 ± 9,9 #	32	61,5 ± 6,7	14	53,8 ± 10,0#	16	61,5 ± 9,7	30	57,7 ± 6,9 *
	Вираз. хв.ДПК, ст.рем.	8	30,8 ± 9,2	7	26,9 ± 8,9 #	15	28,8 ± 6,3	6	23,1 ± 8,4	5	19,2 ± 7,9#	11	21,2 ± 5,7 *
Гепато-біліарна система	Вірусний гепатит В	9	34,6 ± 9,5 #	11	42,3 ± 9,9	20	38,5 ± 6,7	6	23,1 ± 8,4 #	8	30,8 ± 9,2	14	26,9 ± 6,1 *
	Вір. геп. С, не уточ.акт	16	61,5 ± 9,7 #	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7	9	34,6 ± 9,5 #	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7 *
	Хронічний гепатит	12	46,2 ± 10,0#	14	53,8 ± 10,0	26	50,0 ± 6,9	8	30,8 ± 9,2 #	9	34,6 ± 9,5	17	32,7 ± 6,5 *
	Цироз печінки	6	23,1 ± 8,4	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0	3	11,5 ± 6,4 #	4	15,4 ± 7,2	7	13,5 ± 4,7 **
	Асцит	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7 **
	Дискінезія ЖВШ	19	73,1 ± 8,9 #	20	76,9 ± 8,4	39	75,0 ± 6,0	15	57,7 ± 9,9	14	53,8 ± 10,0	29	55,8 ± 6,9 *

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Сечо-видільна система	Хронічний пієлонефрит	7/ 11	26,9 ± 8,9/ 42,3 ± 9,9 #	6/ 12	23,1 ± 8,4 #/ 46,2 ± 10,0	13/ 23	25,0 ± 6,0/ 44,2 ± 6,4	4/ 8	15,4 ± 7,2 #/ 30,8 ± 9,2 #	5/ 9	19,2 ± 7,9/ 34,6 ± 9,5	9/ 17	17,3 ± 5,2 */ 32,7 ± 6,5 *
	Хронічна ниркова недостатність 1-2 ст	16/ 4	61,5 ± 9,7 #/ 15,4 ± 7,2 #	17/ 5	65,4 ± 9,5/ 19,2 ± 7,9	33/ 9	63,5 ± 6,7/ 17,3 ± 5,2	10/ 3	38,5 ± 9,7/ 11,5 ± 6,4 #	10/ 4	38,5 ± 9,7/ 15,4 ± 7,2	20/ 7	38,5 ± 6,7 */ 13,5 ± 4,7 *
Статева система	Простатит	12	46,2 ± 10,0 #	13	50,0 ± 10,0	25	48,1 ± 6,9	6	23,1 ± 8,4 #	8	30,8 ± 9,2	14	26,9 ± 6,1 *
	Епідідимоорхіт	6	23,1 ± 8,4 #	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4#	7	13,5 ± 4,7 **
	Дисплаз. шийки матки	20	76,9 ± 8,4 #	22	84,6 ± 7,2	42	80,8 ± 5,5	13	50,0 ± 10,0#	15	57,7 ± 9,9	28	53,8 ± 6,9 *
Нервова система	Менінгіт	2	7,7 ± 5,3 #	3	11,5 ± 6,4	5	9,6 ± 4,1	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7 **
	Токсоплазм. гол.мозку	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
	Енцефалопатія	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	52	100,0 ± 0,0	18	69,2 ± 9,2 #	19	73,1 ± 8,9	37	71,2 ± 6,3 *
	Полінейропатія	9	34,6 ± 9,5 #	11	42,3 ± 9,9	20	38,5 ± 6,7	6	23,1 ± 8,4 #	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0 *
Орган зору	Увеїти вірусно-бактер.	8	30,8 ± 9,2 #	10	38,5 ± 9,7	18	34,6 ± 6,6	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2 **
Ендокрин. система	Гіпотиреоз ідіопатичн.	16	61,5 ± 9,7 #	17	65,4 ± 9,5	33	63,5 ± 6,7	9	34,6 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2#	17	32,7 ± 6,5 **
	Цукровий діабет, 2тип	2	7,7 ± 5,3 #	3	11,5 ± 6,4	5	9,6 ± 4,1	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7 **
Шкірні захворювання	Псоріаз	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3 #	5	9,6 ± 4,1	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	2	3,8 ± 2,7 **
	Себорея	6	23,1 ± 8,4 #	7	26,9 ± 8,9	13	25,0 ± 6,0	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2 *
	Алергічний дерматит	5	19,2 ± 7,9 #	6	23,1 ± 8,4	11	21,2 ± 5,7	3	11,5 ± 6,4 #	4	15,4 ± 7,2	7	13,5 ± 4,7 *
	Герпес генераліз. 1/2 тип	4	15,4 ± 7,2 #	5	19,2 ± 7,9	9	17,3 ± 5,2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	4	7,7 ± 3,7**
Опорно-рухова система	Артрит	9	34,6 ± 9,5 #	10	38,5 ± 9,7	19	36,5 ± 6,7	7	26,9 ± 8,9	6	23,1 ± 8,4#	13	25,0 ± 6,0 *

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,05$);
2. ** - різниця достовірна між групами ЛГ-1 та ЛГ-2 ($p < 0,01$);
3. # - різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ 1.2/ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

У 13 хворих ЛГ-1 (25 %) та 7 пацієнтів ЛГ-2 (13,5 %), вищезазначені гепатити призвели до формування цирозу печінки, а також асцит у 17,3 % випадках ЛГ-1 та 7,7 % ЛГ-2, ($p < 0,01$) (див. табл. 3.12).

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) розвивалася у пацієнтів обох груп на тлі генералізованої поєднаної інфекції, супроводжувалася гіперкреатинінемією, гіперурикемією та сповільненням швидкості клубочкової фільтрації. ХНН 1 ступеню була зареєстрована у 63,5 % хворих ЛГ-1 та 38,5 % ЛГ-2 ($p < 0,05$), тоді як ХНН 2 ступеню була лише у 17,3 % ЛГ-1 та у 13,5 % ЛГ-2 ($p < 0,05$), що супроводжувалося більшим зростанням показників сечовини та креатиніну (див. табл. 3.12).

З боку нервової системи визначалися супутні захворювання, які в основному були ВІЛ-асоційованими та розвивалися внаслідок активності опортуністичних інфекцій. У 5 хворих ЛГ-1 (9,6 %) та у 2 пацієнтів ЛГ-2 (3,8 %) визначався менінгіт, криптококового, цитомегаловірусного, герпетичного генезу ($p < 0,01$). Токсоплазмоз головного мозку зустрічався лише у пацієнтів ЛГ-1 в 2 випадках (3,8 %). ВІЛ-асоційована енцефалопатія була діагностована у 100 % хворих ЛГ-1, та лише 71,2 % ЛГ-2 ($p < 0,05$), що підтверджує прямий зв'язок стану нервової та імунної систем, остання знаходилася у супресивному стані та неспроможна стримувати активність вірусів-опортуністів, тропних до нервової тканини [89].

Внаслідок дії вірусів та інших інфекційних агентів страждає не тільки нервова система, а й орган зору, що було зареєстровано у 18 пацієнтів ЛГ-1 (34,6 %) та 9 (17,3 %) ЛГ-2 ($p < 0,01$), ураження супроводжувалося застійними явищами диску зорового нерву, набряком рогівки та формуванням на ній преципітатів, формуванням запальних вузлів на райдужці, помутнінням скловидного тіла, розвитком хоріоретинальних вогнищ на очному дні, що врешті призводило до зниження гостроти, або навіть втрати зору (див. табл. 3.12).

З боку ендокринної системи відмічався розвиток гіпотиреозу, в результаті виснаження організму (виражений інтоксикаційний синдром, втрата маси тіла, кахексія), ідіопатичний гіпотиреоз в 1,9 рази частіше зустрічався у пацієнтів з

більш важкими проявами імуносупресії, та мав місце у 33 хворих ЛГ-1 (63,5 %) і у 17 (32,7 %) ЛГ-2 ($p < 0,01$) (див. табл. 3.12).

Отримані клінічні дані дозволили зробити наступні **висновки**

1. У хворих на ХРТБ/ВІЛ при наявності глибокого імунодефіциту, а саме, при рівні $CD4^+ < 50$ кл/мкл, в 3,4 рази частіше реєструвалися міліарні форми ТБ, ніж у пацієнтів з рівнем $CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл, дисемінований ТБ – майже однаково часто діагностувався в ЛГ-1 та ЛГ-2 – 61,5 % та 63,5 % відповідно, і, навпаки, інфільтративний ТБ в 4 рази частіше спостерігався у хворих з показниками $CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл.

2. Для дисемінованого процесу у легенях хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+ < 50$ кл/мкл характерна міліарна гематогенна розповсюдженість МБТ в інші органи та тканини, що призводить до формування позалегенових форм ТБ, серед яких переважали форми з ураженням внутрішньогрудних (59,6 %), внутрішньочеревних лімфовузлів (17,3 %) та плеври (13,5 %), на відміну від пацієнтів з рівнем $CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл, для яких характерно ТБ ураження внутрішньогрудних лімфовузлів в 23,1 %, плеври – в 21,2 % випадків, та відсутність ураження внутрішньочеревних лімфовузлів.

3. У хворих на ХРТБ/ВІЛ при $CD4^+ < 50$ кл/мкл бактеріологічно діагноз ТБ підтверджувався у 92,3 %, молекулярно-генетичним методом – у 88,5 %. В групі хворих із $CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл МБТ виявлялися майже з однаковою частотою як бактеріологічним, так і молекулярно-генетичним методами – у 90,4 % та 88,5 % відповідно, для останнього притаманно не тільки висока діагностична цінність, але й швидкість підтвердження бактеріовиділення та визначення чутливості до АМБП.

4. Дослідженнями встановлено, що вже при ВДТБ як у хворих ЛГ-1 ($CD4^+ < 50$ кл/мкл), так і ЛГ-2 ($CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл) реєструвалася хіміорезистентність (відповідно, у 61,5 % та 63,5 % випадках), що свідчило про наявність первинної стійкості у більшості хворих на ХРТБ/ВІЛ. Причому, у хворих 1-ої групи резистентність до HRS була в 1, 6 разів частіше (34,6 %), ніж у

2-ої групи (21,2 %), а до HRZES – в 3,3 рази більше (19,2 % та 5,8 % відповідно). У 2-ій групі стійкість до HRES була зареєстрована в 3,8 разів частіше (44,2 % проти 1 групи – 11,5 %). Стійкість АМБП 2 ряду, а саме до Et, зустрічалася майже з однаковою частотою, як в 1-ій ($CD4^+ < 50$ кл/мкл), так і в 2-ій групі ($CD4^+$ від 200 до 50 кл/мкл), (у 25 % та 26,9 % відповідно).

5. Симптоми інтоксикації у досліджуваних хворих зустрічалися частіше, ніж ознаки респіраторного походження. Так, лихоманка реєструвалася у 94,2 % хворих 1-ої групи (49 випадків), та у 78,8 % (41 хворих) 2-ї групи, втрата ваги у 40 хворих (76,9 %) ЛГ-1 та 29 пацієнтів (55,8 %) ЛГ-2. Виразна слабкість була у 100 % випадків 1-ої лікувальної групи, а в 2-ій групі – лише у 86,5 % хворих. Серед респіраторних симптомів превалювала задишка, яка реєструвалася частіше у хворих ЛГ-1 (29 осіб – 55,8 %), ніж у пацієнтів ЛГ-2 (17 осіб – 32,7 %). Кашель реєструвався у 29 пацієнтів ЛГ-1 (55,8 %) та 22 (42,3 %) ЛГ-2. Біль у грудній клітині турбував 7 (13,5 %) та 5 (9,6 %) хворих ЛГ-1 та ЛГ-2.

6. Численні скарги збоку інших систем органів були представлені наступним чином: втрата апетиту 86,5 % ЛГ-1 (45 випадків) та 71,2 % ЛГ-2 (37 хворих), затруднення ковтання та дискомфорт при проходженні страви через стравохід у 38,5 % хворих ЛГ-1 та 26,9 % ЛГ-2, діарея у 63,5 % ЛГ-1 і 36,5 % ЛГ-2, здуття – 25 % ЛГ-1 та 17,3 % ЛГ-2; біль у правому підребер'ї у 67,3 % ЛГ-1 та 46,2 % ЛГ-2; набряки 57,7 % ЛГ-1 та 28,8 % ЛГ-2; безсоння - 36,5 % та 21,2 % 1-ої та 2-ої групи відповідно.

7. У хворих на ХРТБ/ВІЛ діагностовано багато форм супутньої патології у вигляді: дихальної та серцевої недостатності, орофарінгеального кандидозу, хронічного гастриту, виразкової хвороби ДПК, вірусних гепатитів С, В та гепатитів інтоксикаційного генезу, явищ цирозу, гіпотиреозу, хронічної ниркової недостатності на тлі ниркової патології, захворювань статевих органів (простатити, дисплазії шийки матки), енцефалопатії з явищами полінейропатії, вірусно-бактеріальних увеїтів, уражень шкіри й опорно-рухового апарату та ін. Усе це вказує на наявність поліорганної патології, що більш виразна у хворих у

стані глибокої імуносупресії (при вмісті CD4+ лімфоцитів від 50 мкл/мл та нижче).

Список друкованих праць за розділом

1. Капрош А. В. Особливості хіміорезистентного туберкульозу у ВІЛ інфікованих хворих з глибокою імуносупресією та обґрунтування призначення їм імунозамісної терапії / А. В. Капрош, Мацегора Н. А. // Вісник морської медицини. 2017; 3 (76):126-131.

2. Капрош А. В. Характеристика показників бактеріовиділення у хворих на хіміорезистентний туберкульоз і вірус імунодефіциту людини залежно від рівня імуносупресії / А. В. Капрош, Мацегора Н. А. // Досягнення біології та медицини. 2017; 2 (30):49-52.

3. Капрош А. В. Різноманітність клінічних форм серед хворих на хіміорезистентний туберкульоз і вірус імунодефіциту людини залежно від ступеня виразності імуносупресії / А. В. Капрош, Мацегора Н. А. // Одеський медичний журнал. 2017; 6 (164):41-44.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРТБ/ВІЛ З РІВНЕМ CD4+ ЛІМФОЦИТІВ < 50 КЛ/МКЛ

На сьогоднішній день основним аспектом лікувальної тактики ХРТБ/ВІЛ є тривала полікомпонентна хіміотерапія АМБП другого ряду з наступним приєднанням АРВТ. Але за даними ВООЗ середній показник успішності лікування таких хворих складає лише 55 % [8, 13]. З метою оптимізації фармакотерапії хворих на ХРТБ/ВІЛ на тлі стандартних схем АМБП другого ряду та АРВТ нами був застосований внутрішньовенний імуноглобулін Ig G. Обґрунтуванням такого призначення стали дані досліджень, у яких вказується, що під впливом імуноглобуліну G у кровотік хворих надходять готові антитіла, які зв'язують та виводять антигени вірусно-бактеріальної природи, тим самим зменшуючи інфекційно-токсичне навантаження на системи органів інфекційних хворих [96, 113]. Імунозамісна дія імуноглобуліну G у комплексному лікуванні такого хронічного інфекційного захворювання, як ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл, раніше не досліджувалася.

4.1. Динаміка загально-клінічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл

Досліджено 52 хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл, кількість жінок і чоловіків була в однаковому співвідношенні - по 26 осіб. Середній вік склав: у жінок – $(39,2 \pm 3,17)$ років, у чоловіків – $(36,5 \pm 2,84)$ років.

В результаті динамічного спостереження відмічено, що вже після першого введення Ig G у пацієнтів ЛГ-1.2 відбувалися позитивні клінічні зміни у вигляді зменшення проявів інтоксикації, а саме, кількість хворих з лихоманкою зменшувалася в 1,3 рази, та складала 16 випадків (61,5 %). В контрольній групі, навпаки, прояви інтоксикації наростали, гіпертермія після призначення АМБП

спостерігалася в усіх хворих, що передбачалося нами як наслідок посилення бактеріємії (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка клінічних ознак у пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ <50 кл/мкл (ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2)

Клінічні ознаки	Групи	До лікування		Протягом лікування					
		абс	Q ± m _q %	1-й місяць		8-й місяць		20-й місяць	
				абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %
Скарги інтоксикаційного генезу	ЛГ-1.1	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	18	69,2 ± 9,2	10	38,5 ± 9,7
	ЛГ-1.2	26	100,0 ± 0,0	19	73,1 ± 8,9 *	11	42,3 ± 9,9 *	6	23,1 ± 8,4 *
Респіраторні ознаки	ЛГ-1.1	19	73,1 ± 8,9	18	69,2 ± 9,2	14	53,8 ± 10,0	10	38,5 ± 9,7
	ЛГ-1.2	17	65,4 ± 9,5	13	50,0 ± 10,0 *	9	34,6 ± 9,5 *	7	26,9 ± 8,9 *
Симптоми з боку органів черевної порожнини	ЛГ-1.1	18	69,2 ± 9,2	23	88,5 ± 6,4	21	80,8 ± 7,9	14	53,8 ± 10,0
	ЛГ-1.2	21	80,8 ± 7,9	20	76,9 ± 8,4 *	18	69,2 ± 9,2 *	11	42,3 ± 9,9 *
Скарги з боку нервової системи	ЛГ-1.1	18	69,2 ± 9,2	19	73,1 ± 8,9	16	61,5 ± 9,7	12	46,2 ± 10,0
	ЛГ-1.2	19	73,1 ± 8,9	17	65,4 ± 9,5 *	13	50,0 ± 10,0 *	8	30,8 ± 9,2 *
Скарги з боку сечо-видільної системи	ЛГ-1.1	13	50,0 ± 10,0	12	46,2 ± 10,0	9	34,6 ± 9,5	5	19,2 ± 7,9
	ЛГ-1.2	14	53,8 ± 10,0	8	30,8 ± 9,2 *	6	23,1 ± 8,4 *	3	11,5 ± 6,4 *

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 (p < 0,05).

Скарги респіраторного характеру через місяць лікування були менш вираженими у пацієнтів ЛГ-1.2, та складали 50 %, проти 69,2 % в групі ЛГ-1.1 (p < 0,05). Наприкінці лікування найчастішою респіраторною ознакою залишався сухий періодичний кашель, який пояснювався наявністю хронічного бронхіту, ХОЗЛ та/або палінням хворих.

Скарги з боку органів черевної порожнини за місяць прийому АМБТ та АРВТ зберігалися у більшості пацієнтів ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 – у 88,5 % та 76,9 % відповідно. На 20-му міс. лікування вони залишалися у (53,8 ± 10,0) % 1-ої й (42,3 ± 9,9) % 2-ої груп хворих. Частіше за все це були: нудота та біль в епігастрії,

пов'язані з вживанням АМБП та АРВТ, завдяки розвитку токсичної побічної дії останніх [97, 108, 166] (див. табл. 4.1).

Аналогічна природа була у скарг з боку нервової системи внаслідок нейротоксичної дії АМБП 2 ряду та деяких АРВТ [12, 54].

Ознаки патології сечовидільної системи в процесі лікування в 1-ої групі зменшилися вдвічі, в 2-ій – втричі (див. табл. 4.1).

Тобто, клінічна ефективність лікування за провідними синдромами показала переважання ЛГ-1.2 над ЛГ-1.1, причому, у групі хворих 1.1 мала місце двофазна динаміка: у перші 3-4 міс – погіршення соматичного стану, а надалі – послідовне відновлення самопочуття. Проте, у групі хворих 1.2 спостерігалася позитивна клінічна динаміка вже з 1-го міс лікування, що привело до кращих показників на 20-му міс, відсутності відмов від лікування та виразних побічних реакцій на АМБП і АРВТ.

4.2. Динаміка показників припинення бактеріовиділення

Припинення бактеріовиділення (підтверджено мікроскопічно) наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) та основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) у хворих основної групи (ЛГ-1.2) спостерігалася в 1,2 рази частіше, ніж у хворих контрольної групи (ЛГ-1.1) ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл

Хворі з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл, ЛГ-1.1 (n=26), ЛГ-1.2 (n=26)							
Метод діагностики	Групи хворих	Кількість бактеріовиділювачів		Припинення бактеріовиділення			
				8-й міс		20-й міс	
		абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
Мікроскопія	ЛГ- 1.1	10	38,5 ± 9,7	5	19,2 ± 7,9	5	19,2 ± 7,9
	ЛГ- 1.2	6	23,1 ± 8,4 *	6	23,1 ± 8,4	6	23,1 ± 8,4
Бактеріолог.	ЛГ- 1.1	26	100,0 ± 0	20	76,9 ± 8,4	14	53,8 ± 10,0
	ЛГ- 1.2	22	84,6 ± 7,2	22	84,6 ± 7,2	17	65,4 ± 9,5

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

Припинення бактеріовиділення 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 ($p < 0,05$) (див. табл. 4.2).

4.3 Динаміка рентгенологічних проявів

За даними рентгенологічних досліджень, деструктивні зміни реєструвалися лише в 2-х випадках основної групи хворих. На фоні додаткового призначення внутрішньовенного Ig G було відмічено рубцювання каверн починаючи з 4-го міс лікування, зі стабільністю до кінця ОКХТ. Тоді як із 4-х хворих з деструктивними змінами контрольної групи (15,4 %), рубцювання деструкцій відбулося лише в 3-х випадках (11,5 %) після 4-го міс лікування (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Рентгенологічна динаміка хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл

Рентгенологічна динаміка	Хворі з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл ЛГ-1.1 (n=26), ЛГ-1.2 (n=26)				
	Групи хворих	8-й місяць		20-й місяць	
		абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Розсмоктування	ЛГ - 1.1	11	$42,3 \pm 9,9 *$	9	$34,6 \pm 9,5 *$
	ЛГ - 1.2	14	$53,8 \pm 10,0$	14	$53,8 \pm 10,0$
Рубцювання деструкцій	ЛГ - 1.1	3	$11,5 \pm 6,4$	3	$11,5 \pm 6,4$
	ЛГ - 1.2	2	$7,7 \pm 5,3 *$	2	$7,7 \pm 5,3 *$

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у хворих з додатковим призначенням внутрішньовенного Ig G більш активно 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 (53,8 % проти 34,6 %, $p < 0,05$).

4.4. Динаміка гематологічних показників

Гематологічні ускладнення при ХРТБ/ВІЛ на тлі виразної імуносупресії спостерігалися у кожного хворого, що погіршувало прогноз коморбідного стану [9, 17, 66]. Гематологічні показники хворих на ХРТБ/ВІЛ до початку АМБТ характеризувалися тим, що у пацієнтів як ЛГ-1.1, так й ЛГ-1.2 (однаково) в 3,2 рази частіше спостерігався лейкоцитоз, ніж лейкопенія (50 % проти 15,4 %); лімфопенія – в 7,3 рази перевищувала лімфоцитоз в 1-ій групі та в 9,3 рази – у 2-ій (табл. 4.4). Моноцитопенія відмічалася у 76,9 %, моноцитоз – у 15,4 % хворих 1-ої групи, та у 73,1 % і 15,4 % хворих 2 групи відповідно. Тобто, майже у 5 разів частіше реєструвалася моноцитопенія. Еозинофілія визначалася в обох групах із частотою 15,4 %. Збільшення рівня нейтрофілів відбувалося в 69,2 % та 73,1 % хворих ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 відповідно.

Анемія легкого та середнього ступеню реєструвалася в однаковій кількості – у 38,5 % хворих ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2, а анемія важкого ступеню – у 11,5 % в 1-ій групі та у 15,4 % - в 2-ій групі досліджених.

Тромбоцитопенія діагностована у 34,6 % та 38,5 % хворих 1-ї та 2-ї груп. Підвищення показника ШОЕ визначалося у 100 % досліджених хворих при середньому рівні $(42,5 \pm 10,4)$ мм/год та $(42,7 \pm 10,1)$ мм/год контрольної та основної груп (див. табл. 4.2). Протягом курсу лікування спостерігалися наступні гематологічні зміни. У $(53,8 \pm 10,0)$ % хворих ЛГ-1.1 (контрольній) з явищами лейкоцитозу, що отримували стандартне лікування АМБП другого ряду з АРВТ, визначалося поступове зростання частоти лейкоцитозу: через 1 міс він реєструвався у 57,7 %, через 2 міс – у 65,4 % та залишався після 3-го міс у 61,5 % хворих. Але, наприкінці 4 міс спостерігалася стабільне зниження його у 2 рази (до рівня 38,5 % й через 5 міс – до 30,8 %). Після 8 міс. лікування явища лейкоцитозу зберігалися у 11,5 % пацієнтів (див. табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Гемограма хворих з рівнем CD4 + лімфоцитів < 50 кл/мкл, (ЛГ-1.1 n=26; ЛГ-1.2 n=26)

Показ- ник	Гру- пи	До лікування		2 тижні		1 міс		3 міс		4 міс		5 міс		8 міс	
		абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %	абс	Q ± m _q %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Лейко- цитоз	ЛГ- 1.1	13	50,0 ± 10,0	14	53,8 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7	10	38,5 ± 9,7	8	30,8 ± 9,2	3	11,5 ± 6,4
	ЛГ- 1.2	13	50,0 ± 10,0	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8***	1	3,8 ± 3,8	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Лейко- пенія	ЛГ- 1.1	4	15,4 ± 7,2	7	26,9 ± 8,9 *	8	30,8 ± 9,2 *	9	34,6 ± 9,5*	8	30,8 ± 9,2	4	15,4 ± 7,2 *	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ- 1.2	4	15,4 ± 7,2	17	65,4 ± 9,5	19	73,1 ± 8,9	20	76,9 ± 8,4	8	30,8 ± 9,2	12	46,2 ± 10,0	1	3,8 ± 3,8
Лімфо- цитоз	ЛГ- 1.1	3	11,5 ± 6,4	6	23,1 ± 8,4	7	26,9 ± 8,9	11	42,3 ± 9,9	10	38,5 ± 9,7	5	19,2 ± 7,9*	2	7,7 ± 5,3*
	ЛГ- 1.2	2	7,7 ± 5,3	3	11,5 ± 6,4**	10	38,5 ± 9,7	14	53,8 ± 10,0	4	15,4 ± 7,2**	9	34,6 ± 9,5	3	11,5 ± 6,4
Лімфо- пенія	ЛГ- 1.1	20	76,9 ± 8,4	18	69,2 ± 9,2	16	61,5 ± 9,7	15	57,7 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	8	30,8 ± 9,2	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ- 1.2	21	80,8 ± 7,9	4	15,4 ± 7,2**	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Моно- цитоз	ЛГ- 1.1	4	15,4 ± 7,2	5	19,2 ± 7,9**	5	19,2 ± 7,9**	9	34,6 ± 9,5*	6	23,1 ± 8,4	4	15,4 ± 7,2 *	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ- 1.2	4	15,4 ± 7,2	13	50,0 ± 10,0	14	53,8 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	5	19,2 ± 7,9	8	30,8 ± 9,2	1	3,8 ± 3,8
Моно- цитопе нія	ЛГ- 1.1	20	76,9 ± 8,4	17	65,4 ± 9,5	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7	10	38,5 ± 9,7	8	30,8 ± 9,2	2	7,7 ± 5,3
	ЛГ- 1.2	19	73,1 ± 8,9	8	30,8 ± 9,2 *	5	19,2 ± 7,9**	2	7,7 ± 5,3***	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Еозино- філія	ЛГ- 1.1	4	15,4 ± 7,2	6	23,1 ± 8,4	8	30,8 ± 9,2	12	46,2 ± 10,0	9	34,6 ± 9,5	7	26,9 ± 8,9	2	7,7 ± 5,3
	ЛГ- 1.2	4	15,4 ± 7,2	3	11,5 ± 6,4 *	2	7,7 ± 5,3***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Нейтроф ільоз	ЛГ- 1.1	18	69,2 ± 9,2	19	73,1 ± 8,9	21	80,8 ± 7,9	23	88,5 ± 6,4	18	69,2 ± 9,2	15	57,7 ± 9,9	3	11,5 ± 6,4
	ЛГ- 1.2	19	73,1 ± 8,9	8	30,8 ± 9,2 *	6	23,1 ± 8,4**	2	7,7 ± 5,3***	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0
Анемія легк.ст	ЛГ- 1.1	10	38,5 ± 9,7	8	30,8 ± 9,2	6	23,1 ± 8,4	4	15,4 ± 7,2	7	26,9 ± 8,9	6	23,1 ± 8,4	4	15,4 ± 7,2
	ЛГ- 1.2	10	38,5 ± 9,7	5	19,2 ± 7,9 *	4	15,4 ± 7,2 *	2	7,7 ± 5,3 *	2	7,7 ± 5,3 **	2	7,7 ± 5,3 **	0	0,0 ± 0,0
Анемія серед. ст.	ЛГ- 1.1	10	38,5 ± 9,7	13	50,0 ± 10,0	14	53,8 ± 10,0	16	61,5 ± 9,7	12	46,2 ± 10,0	10	38,5 ± 9,7	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ- 1.2	10	38,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9 *	5	19,2 ± 7,9**	4	15,4 ± 7,2 **	3	11,5 ± 6,4**	3	11,5 ± 6,4 **	0	0,0 ± 0,0
Анемія важк. ст.	ЛГ- 1.1	3	11,5 ± 6,4	4	15,4 ± 7,2	4	15,4 ± 7,2	6	23,1 ± 8,4	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ- 1.2	4	15,4 ± 7,2	2	7,7 ± 5,3*	2	7,7 ± 5,3*	1	3,8 ± 3,8**	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Тромбоц итопенія	ЛГ- 1.1	9	34,6 ± 9,5	11	42,3 ± 9,9	12	46,2 ± 10,0	16	61,5 ± 9,7	10	38,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9	2	7,7 ± 5,3
	ЛГ- 1.2	10	38,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9*	5	19,2 ± 7,9**	4	15,4 ± 7,2 **	2	7,7 ± 5,3 **	2	7,7 ± 5,3 **	0	0,0 ± 0,0
Підвищ ШОЕ	ЛГ- 1.1	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	25	96,2 ± 3,8	14	53,8 ± 10,0

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$);
2. **- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,01$);
3. *** - різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,001$).

Динаміка рівня лейкоцитів віддзеркалювала характер відповіді цього показника гемограми на стандартне лікування та свідчила про агресивний характер перебігу ХРТБ/ВІЛ у досліджених хворих у перші 3 місяці терапії (див. табл. 4.4) [98, 74].

У хворих ЛГ-1.2 (основної), які додатково в комплексній терапії отримували внутрішньовенний Ig G, вже через 2 тижні лікування частота лейкоцитозу зменшилася у 6,5 разів та склала 7,7 % ($p < 0,001$) зі стабільним зниженням цього показника після 1-го, 2-го, 3-го міс до 3,8 % та відсутністю ознак лейкоцитозу при дослідженні протягом останніх 4-го-8-го міс нагляду, що було ознакою раннього зниження активності запального процесу (див. табл. 4.4).

У той же час, вже після 2 тижня лікування частота лейкопенії у хворих 1-ої групи збільшилася майже у 2 рази та трималася на рівні (34,6 – 30,8) % до 4-го міс. Після 5-го міс вона знизилася, та реєструвалася у 15,4 %, а наприкінці 8-го міс – у 3,8 % пацієнтів. Проте, частота лейкопенії у хворих 2-ої групи з 2-го тижня зростає значніше, ніж у контролі – в 4,3 рази (проти двократного у 1-ій групі, за рахунок збільшення лейкоцитозу) і досягла частоти 65,4 % та трималася на високому рівні (73,1 – 76,9) % до 4-го міс лікування (див. табл. 4.4).

Дослідження, що проведені після 4-го міс, показали зниження частоти лейкопенії до 30,8 %, а після 5-го міс – до 46,2 % із послідовним прогресуючим її падінням протягом 6-8 міс терапії (див. табл. 4.4).

Лімфоцитоз збільшувався ($p < 0,01$) одночасно у хворих як 1-ої, так й 2-ої груп, але з 1-го міс лікування – більш прогресивно у пацієнтів 2-ої групи, в якій він залишався у 11,5 % осіб, у той час, як у контрольній групі – у 7,7 %.

Поряд із тим, у хворих 1-ої групи висока частота лімфопенії зберігалася протягом усього часу спостереження (76,9 - 69,2 – 61,5 – 57,7 – 46,2 – 30,8 – 26,9) %, й тільки після 8-го міс цей показник знизився до 3,8 % (залишався один випадок) (див. табл. 4.4).

На відміну від описаної вище динаміки лімфопенії пацієнтів контрольної групи, у хворих 2-ої групи відбувалося раннє та стрімке зменшення випадків лімфопенії, а саме, починаючи з кінця 2-го тижня – в 5,3 ($p < 0,001$), 1-3-го міс. – в

10,5 разів ($p < 0,001$); після 4 міс. спостереження залишався тільки 1 випадок (3,8 %), і надалі лімфопенія не визначалася.

Вміст моноцитів віддзеркалює ступінь запальних процесів в організмі та його захисну спроможність [77, 84, 165]. У хворих 2-ої групи з другого тижня до кінця першого міс. цей показник підвищувався майже у 3, а після 2-го, 3-го та 5-го міс – у 2 рази, що спостерігалось на тлі зниження випадків моноцитопенії.

Висока частота моноцитопенії спостерігалася у хворих 1-ої групи до 7-го міс лікування та досягла 19,2 % ($p < 0,001$) (див. табл. 4.4).

Кількість еозинофілів була підвищена до 5 місяця лікування включно у 26,9 % хворих 1-ої групи, у той час, як серед хворих 2-ої групи еозинофілія вже після 1-міс суттєво знизилася (до 7,7 %) та після 3 міс була відсутня і надалі, до кінця 8 міс, не реєструвалася ($p < 0,001$).

Частота нейтрофілозу хворих контрольної групи залишалася стабільно високою протягом усього терміну спостереження. У хворих 2-ої групи – цей показник після 2-х тижнів зменшився у 2, після першого місяця лікування – у 3 рази, а 3-го міс – у 9,5 разів ($p < 0,001$).

Відмічені більш позитивні зміни клітин гранулоцитарного, моноцитарного та лімфоїдного рядів хворих 2-ої групи свідчили про зростання фагоцитарної активності, завдяки якій реалізуються антимікробні, антитоксичні, антитілоутворюючі та інші важливі компоненти системи захисту організму від чужорідних агентів [56].

З боку червоної крові в обох групах переважали легкий та середній ступені анемії (у 88,5 й 84,6 % 1-ої та 2-ої груп). Проведене лікування показало, що анемія легкого ступеню у хворих 1-ої групи визначалася у 38,5 % та залишалася до кінця 7 міс. на рівні – 26,9 % і тільки після 8 міс. знизилася до 15,4 % (див. табл.4.4).

У той же час, у хворих 2-ої групи частоту випадків анемії 15,4 % було досягнуто вже після 1-го міс терапії із послідовним зниженням після 3-го міс та відсутністю наприкінці 8-го міс ($p < 0,001$). Виявлення анемії середнього ступеню у продовж лікування активніше ($p < 0,01$) знижувалося також у хворих 2-ої групи.

Анемія важкого ступеню регресувала у хворих 2-ої групи у 2,5 разів швидше (за даними результатів досліджень після 1-2-го та 3-4-го міс спостереження), ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,01$).

Тромбоцитопенія також довше визначалася у хворих 1-ої групи: після 3 міс лікування – у 61,5 % осіб (див. табл. 4.4).

У хворих 2-ої групи тромбоцитопенія реєструвалася з кожним місяцем у значно меншій кількості хворих та після 2-го та 3-го міс складала 15,4 %, що у 4 рази нижче, ніж у контрольній групі; та надалі, з початку 7 місяця лікування не була зареєстрована у жодного хворого.

Підвищення показника ШОЕ у 100 % хворих 1-ої групи до лікування несуттєво знизилося після 5 міс. лікування та зберігалось у 96,2 % пацієнтів, на 8-му міс у 53,8 % випадків.

У хворих 2-ої групи вже через 2 тижні лікування було відмічено зменшення кількості випадків підвищення рівня ШОЕ (у 92,3 %) при прогресивному скороченні його відсотку з кожним місяцем (до 38,5 %), і на 5-му місяці лікування цей показник в 2,5 рази був нижчим, ніж у 1 групі, це свідчило про суттєве зниження активності інфекційного запалення у хворих, що вживали додатково Ig G у порівнянні з пацієнтами, які отримували стандартну АМБТ та АРВТ (див. табл. 4.4).

Таким чином, у хворих ЛГ-1.1 вже після 2 тижнів лікування спостерігалось подальше зростання лейкоцитозу, нейтрофілозу, лімфопенії, еозинофілії, моноцитопенії, тромбоцитопенії, рівня ШОЕ, що пов'язане з наростанням інтоксикаційного синдрому, викликаному ендогенною інтоксикацією речовинами зруйнованих МБТ, формуванням системного запалення, а також побічною токсичною дією АМБП.

У хворих ЛГ-1.2, яким до курсу лікування додавалося внутрішньовенне введення Ig G, було відмічено зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, показника ШОЕ, підвищення рівня моноцитів та тенденція до нормалізації лімфоцитів, що пояснюється його протизапальною дією. Призначення імуноглобуліну сприяло

зменшенню проявів анемії за рахунок зниження токсичного навантаження на органи кровотворення, що мало велике значення для стабілізації стану хворого.

4.5. Динаміка біохімічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл

Біохімічні показники функціонального стану печінки та нирок у пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл були підвищені у більшості випадків ще до початку прийому АМБП та АРВТ, а саме: гіпербілірубінемія була зареєстрована у пацієнтів обох груп: у 22 осіб 1-ої (84,6 %) та у 21-ї – 2-ої (80,8 %). В середньому рівень загального білірубіну складав $(25,9 \pm 4,8)$ мкмоль/л та $(28,3 \pm 3,9)$ мкмоль/л у 1-ої та 2-ої групи відповідно.

Підвищення тимолової проби визначалося у 100 % пацієнтів обох груп, у середньому (до $9,1 \pm 2,5$) Од.Н (1 група) та $(12,1 \pm 2,3)$ Од.Н (2 група) і досягало 2,5-3-х кратного значення відносно норми. Активність АЛТ була підвищена у 1/2 хворих обох груп; АСТ – у 76,9 % та 80,8 % хворих контрольної та основної груп. Слід відмітити, що гіперферментемія (АЛТ та АСТ) не досягала двократного рівня. Показник активності ферменту ГГТП був вище за норму у більшості хворих обох груп (92,3 % та 96,2 % 1-ї і 2-ї групи). Висока частота випадків підвищення АСТ та ГГТП віддзеркалювала наявність інтоксикаційного синдрому [6, 25, 87]. (табл.4.5).

Рівень креатиніну в 1-ій групі був підвищений у 20 (76,9 %), у 2-ій групі – у 21 (80,8 %) хворих й складав у середньому $(123,0 \pm 11,7)$ мкмоль/л та $(129,8 \pm 9,7)$ мкмоль/л, відповідно. Сечовина сироватки крові була вище за норму у 19 хворих 1-ої групи (73,1 %) та у 20 хворих – 2-ої (76,9 %), і досягала рівня $(9,3 \pm 0,7)$ ммоль/л та $(9,8 \pm 1,3)$ ммоль/л.

Вищезазначені біохімічні характеристики вказували на те, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл до початку призначення АМБП та АРВТ, як етіотропного лікування, мав місце активний інфекційний процес із виразним інтоксикаційним синдромом.

Таблиця 4.5

Біохімічні показники крові хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4<50 кл/мкл (0 – 8 міс), (ЛГ-1.1 n=26; ЛГ-1.2 n=26)

Показник	Групи хворих	До лікування		2 тижні		1 міс		3 міс	
		абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %
Підвищення рівня білірубіну (мкмоль/л)	ЛГ-1.1	22	84,6 ± 7,2	24	92,3 ± 5,3	25	96,2 ± 3,8	26	100,0±0,0
	ЛГ-1.2	21	80,8 ± 7,9	19	73,1 ± 8,9	17	65,4 ± 9,5 *	14	53,8 ± 10,0 *
Підвищення рівня тимолової проби (Од.Н)	ЛГ-1.1	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0
	ЛГ-1.2	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0	25	96,2 ± 3,8
Підвищення рівня АЛТ (Од/л)	ЛГ-1.1	12	46,2 ± 10,0	13	50,0 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	16	61,5 ± 9,7
	ЛГ-1.2	13	50,0 ± 10,0	8	30,8 ± 9,2 *	8	30,8 ± 9,2 *	4	15,4 ± 7,2 **
Підвищення рівня АСТ (Од/л)	ЛГ-1.1	20	76,9 ± 8,4	22	84,6 ± 7,2	23	88,5 ± 6,4	24	92,3 ± 5,3
	ЛГ-1.2	21	80,8 ± 7,9	18	69,2 ± 9,2 *	16	61,5 ± 9,7 *	15	57,7 ± 9,9 *
Підвищення рівня ГГТП (Од/л)	ЛГ-1.1	24	92,3 ± 5,3	25	96,2 ± 3,8	26	100,0 ± 0,0	26	100,0 ± 0,0
	ЛГ-1.2	25	96,2 ± 3,8	24	92,3 ± 5,3	22	84,6 ± 7,2 *	21	80,8 ± 7,9 *
Підвищення рівня креатиніну (мкмоль/л)	ЛГ-1.1	20	76,9 ± 8,4*	23	88,5 ± 6,4	24	92,3 ± 5,3	26	100,0 ± 0,0
	ЛГ-1.2	21	80,8 ± 7,9	19	73,1 ± 8,9 *	18	69,2 ± 9,2 *	17	65,4 ± 9,5 *
Підвищення рівня сечовини(ммоль/л)	ЛГ-1.1	19	73,1±1,77*	21	80,8 ± 7,9	22	84,6 ± 7,2	23	88,5 ± 6,4
	ЛГ-1.2	20	76,9 ± 8,4	18	69,2 ± 9,2 *	17	65,4 ± 9,5 *	15	57,7 ± 9,9*

Продовження таблиці 4.5

Показник	Групи хворих	4 міс		5 міс		7 міс		8 міс	
		абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Підвищення рівня білірубіну (мкмоль/л)	ЛГ-1.1	26	$100,0 \pm 0,0$	20	$76,9 \pm 8,4$	12	$46,2 \pm 10,0$	10	$38,5 \pm 9,7$
	ЛГ-1.2	10	$38,5 \pm 9,7^{**}$	9	$34,6 \pm 9,5^{**}$	6	$23,1 \pm 1,9^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^*$
Підвищення рівня тимолової проби (Од.Н)	ЛГ-1.1	26	$100,0 \pm 0,0$	26	$100,0 \pm 0,0$	26	$100,0 \pm 0,0$	26	$100,0 \pm 0,0$
	ЛГ-1.2	25	$96,2 \pm 3,8^*$	24	$92,3 \pm 5,3^*$	24	$92,3 \pm 5,3^*$	24	$92,3 \pm 5,3^*$
Підвищення рівня АЛТ (Од/л)	ЛГ-1.1	15	$57,7 \pm 9,9$	12	$46,2 \pm 10,0$	9	$34,6 \pm 9,5$	5	$19,2 \pm 7,9$
	ЛГ-1.2	3	$11,5 \pm 6,4^{**}$	3	$11,5 \pm 6,4^{**}$	2	$7,7 \pm 5,3^{**}$	2	$7,7 \pm 5,3^{**}$
Підвищення рівня АСТ (Од/л)	ЛГ-1.1	25	$96,2 \pm 3,8$	21	$80,8 \pm 7,9$	18	$69,2 \pm 9,2$	16	$61,5 \pm 9,7$
	ЛГ-1.2	11	$42,3 \pm 9,9^{**}$	10	$38,5 \pm 9,7^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$
Підвищення рівня ГГТП (Од/л)	ЛГ-1.1	26	$100,0 \pm 0,0$	24	$92,3 \pm 5,3$	20	$76,9 \pm 8,4$	19	$73,1 \pm 8,9$
	ЛГ-1.2	19	$73,1 \pm 8,9^*$	15	$57,7 \pm 9,9^*$	10	$38,5 \pm 9,7^*$	8	$30,8 \pm 9,2^*$
Підвищення рівня креатиніну (мкмоль/л)	ЛГ-1.1	26	$100,0 \pm 0,0$	21	$80,8 \pm 7,9$	15	$57,7 \pm 9,9$	14	$53,8 \pm 10,0$
	ЛГ-1.2	15	$57,7 \pm 9,9^{**}$	10	$38,5 \pm 9,7^{**}$	7	$26,9 \pm 8,9^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$
Підвищення рівня сечовини (ммоль/л)	ЛГ-1.1	24	$92,3 \pm 5,3$	21	$80,8 \pm 7,9$	12	$46,2 \pm 10,0$	10	$38,5 \pm 9,7$
	ЛГ-1.2	13	$50,0 \pm 10,0^*$	10	$38,5 \pm 9,7^*$	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^*$

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$);
2. ** - різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,01$).

Після початку прийому АМБП протягом перших 2-х тижнів, у хворих 1-ої групи спостерігалось наростання явищ інтоксикації та небажаних токсичних ефектів АМБП, що визначалося як клінічними і гематологічними ознаками, та підтверджувалося біохімічними показниками (див. табл. 4.5).

За 2 тижні лікування в 1-ій групі хворих частота гіпербілірубінемії збільшилася з 84,6 % до 92,3 % та надалі стабільно зростала щомісяця, на 3-му міс гіпербілірубінемія визначалася вже у 100 % пацієнтів з середнім рівнем $(41,6 \pm 14,1)$ мкмоль/л. Починаючи з 5-го місяця кількість випадків з підвищеним рівнем білірубіну зменшилася в 1,3 рази, та склала 76,9 % при рівні $(29,0 \pm 4,8)$ мкмоль/л. На 8-му міс лікування підвищення загального білірубіну залишалося у 10 хворих (38,5 %) та наблизилось до норми $(23,2 \pm 2,3)$ мкмоль/л (див. табл. 4.5).

У 2-ій групі пацієнтів, навпаки, вже на 2-му тижні лікування рівень частоти випадків гіпербілірубінемії знизився з 80,8 % до 73,1 %. Надалі з кожним місяцем кількість випадків гіпербілірубінемії скорочувалася: на 3-му місяці реєструвалася лише у 53,8 % ($p < 0,01$), на 5-му – у 34,6 %, 8-му міс – у 23,1 % (6 пацієнтів) при нормалізації показника пігментного обміну в 76,9 % хворих ($p < 0,001$) (див. табл. 4.5), в останніх пацієнтів рівень білірубіну перевищував норму на 2-4 мкмоль/л.

Тимолова проба була підвищена у 100 % хворих обох груп, але на тлі лікування на кінець 3-го міс у пацієнтів 1-ої групи відмічався подальше зростання ступеня виразності показника: з 2-ох до 3-ох кратного значення ($p < 0,01$). Надалі рівень тимолової проби щомісячно поступово знижувався та на 8-му міс у 2 рази перевищував норму ($p < 0,01$).

У той же час, в 2-ій групі, вже з перших контрольних аналізів спостерігалось зниження показника з $(12,1 \pm 2,3)$ Од.Н до лікування до $(6,3 \pm 1,4)$ Од.Н – на кінець 8-го міс ($p < 0,01$). Крім того, у в одного хворого (3,8 %) з досліджуваних 2-ої групи спостерігали нормалізацію тимолової проби ще на 3-му міс лікування, та у 2-х пацієнтів (7,7 %) – з 5-го по 8-ий міс включно.

Таким чином, показник тимолового помутніння, який віддзеркалює стан білкового обміну у печінці, мав більш послідовно виразну позитивну динаміку у

хворих, що отримували додатково імуноглобулін G, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,01$) (див. табл.4.5).

Динаміка активності цитолітичних ферментів АЛТ та АСТ була наступною (див. табл. 4.5). До лікування підвищений рівень АЛТ реєструвався у 1/2 частини хворих обох груп. В процесі лікування пацієнтів 1-ої групи кількість випадків гіперферментемії (АЛТ) на кінець 3-го міс. збільшилася на 11,5 %, та досягла 61,5 %; рівень – з 1,5-2-ох до 3-ох кратного, але в наступні 4-8 міс частота підвищення АЛТ починала знижуватися з 57,7 % випадків на 4-му міс до 46,2 % на 5-му, до 34,6 % 7-му міс, та на кінець 8-го міс. залишалася у $(19,2 \pm 7,9)$ % хворих ($p < 0,05$).

У пацієнтів 2-ої групи кількість випадків підвищення АЛТ знижувалася вже з 2-го тижня лікування до 30,8 %, на 3-му міс – до 15,4 %, на 4-5-му – до 11,5 %, й на 7-8-му міс – до 7,7 % (залишалася у 2-х хворих) Останнє відрізнялося від даних спостереження пацієнтів 1-ої групи у 2,5 рази ($p < 0,01$).

Частота випадків збільшення активності АСТ у досліджених хворих на ХРТБ/ВІЛ до проведення АМБТ та АРВТ досягала 80 %. На тлі лікування за стандартною методикою протягом 4-х перших міс вона підіймалася до 96,2 % та з 5-го до 8-го міс знижувалася до 61,5 %. Протягом лікування у хворих 2-ої групи підвищений рівень АСТ почав знижуватися навіть з перших 2 тижнів вимірювань, та продовжував позитивну динаміку щомісячно. На 8-му міс лікування чисельність випадків підвищення АСТ у хворих 2-ої групи складала $(23,1 \pm 8,4)$ %, внаслідок чого нормальний рівень АСТ відновився у $(76,9 \pm 8,4)$ % хворих (проти 38,5 % в 1-ій групі), $p < 0,05$ (див. табл. 4.5). Отримані дані динаміки АЛТ та АСТ свідчили про ураження гепатоцитів, тобто синдром цитолізу, а також підтверджували наявність вираженого інтоксикаційного синдрому [44, 85, 91].

Динаміка ГГТП, що віддзеркалює наявність і ступінь внутрішньопечінкового холестазу та інтоксикаційного синдрому [2, 85, 97], була наступною: до лікування у більшості хворих обох груп (92,3 % та 96,2 % 1-ої та 2-ої, відповідно) відмічалася помірне підвищення ГГТП. Надалі в 1-ій групі спостерігалася зростання випадків підвищення показника до 100 % з 1-го до 4-го

міс включно, а починаючи з 5-го до 8-го міс лікування – зменшення випадків до $(73,1 \pm 8,9) \%$.

В 2-ій групі – визначалося скорочення частоти підвищених значень ГГТП вже з 2-го тижня лікування. Ця позитивна динаміка відмічалася щомісячно, внаслідок цього на 8-му міс лікування вдалося досягти нормалізації вмісту ферменту у $(69,2 \pm 9,2) \%$, в 1-ій групі – у $(26,9 \pm 8,9) \%$ (див. табл. 4.5).

Рівень креатиніну був підвищений більше, ніж у 80 % хворих досліджених. У процесі лікування пацієнтів за стандартною методикою цей показник зростав та на 3-му – 4-му міс складав 100 %, проте, з 5-го міс кількість випадків підвищеного рівня креатиніну поступово зменшувалася і на 8-му міс лікування залишалася у 53,8% хворих.

У той же час, вже з 2-го тижня лікування частота випадків підвищення креатиніну у хворих 2-ої групи мала чітку позитивну динаміку на зниження, та наприкінці 8-го міс склала 23,1 % пацієнтів ($p < 0,01$). Тобто, нормалізацію функціонального стану нирок досягнуто у $(76,9 \pm 8,4) \%$ хворих 2-ої групи, тоді, як в 1-ої – в $(46,2 \pm 10,0) \%$.

Рівень сечовини також був підвищеним у більшості хворих. Динаміка цього показника у досліджених 1-ої групи відповідала динаміці креатиніну: зростання у перші 4 міс (до 92,3 %) із помірним зниженням на 5-8-му міс лікування до 38,5 %.

Більш виразний темп зниження сечовини спостерігався у пацієнтів 2-ої групи: з $(76,9 \pm 8,4) \%$ на початку лікування, до $(23,1 \pm 8,4) \%$ на 8-му міс. Таким чином, нормальний рівень сечовини був досягнутий у хворих 1-ої групи в $(61,5 \pm 9,7) \%$, 2-ої – в $(76,9 \pm 8,4) \%$.

Вищезазначені біохімічні зміни свідчили про те, що у досліджуваних контрольної групи, вже після 2-х тижнів прийому АМБП спостерігалася посилення інтоксикаційного синдрому, що було односпрямованим з підвищенням печінкових та ниркових проб. На нашу думку, це відбувалося за рахунок того, що поряд із циркуляцією живих бактерій, на тлі призначення АМБП другого ряду ВІЛ-інфікованим хворим відбувається руйнування мікобактерії із вивільненням ендотоксину [96, 187, 190]. Через подальші імунні дисфункції відбувається

активація бактеріально-вірусних інфекцій, що посилює інтоксикаційний синдром, що й призводить до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, порушенням активності амінотрансфераз, розвитку ниркової недостатності з азотемією і олігоурією.

Все це перешкоджало призначенню АРВТ в ранні терміни, та відтягувало час її призначення. У пацієнтів основної групи, які в комплексній терапії отримували внутрішньовенний Ig G, клінічна картина була більш сприятливою, тому ці хворі вже після двох тижнів прийому АМБП додатково отримували АРВТ, що значно підвищувало їхні шанси на виживання під час лікування такої важкої коморбідної патології як ХРТБ/ВІЛ на тлі глибокої імуносупресії [3, 45, 97].

Враховуючи зміни клінічних, гематологічних та біохімічних показників у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл, представлялося необхідним дослідити ознаки клітинної та гуморальної ланки імунітету.

4.6. Динаміка імунологічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл

Динаміка імунологічних показників клітинної ланки імунітету хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл

Аналіз показників імунограми включав визначення рівня субпопуляцій лімфоцитів методом моноклональних антитіл (за CD-маркерами) за абсолютними та відсотковими величинами, що віддзеркалювало стан клітинного імунітету, й гуморальну ланку, яка відображає якість виконання лімфатичними клітками їх функцій [14, 75, 69]. Дослідження імунного стану хворих на ХРТБ/ВІЛ, в яких значення субпопуляцій лімфоцитів CD4+ в крові не перевищували 50 кл/мкл, були проведені у динаміці протягом 20 місяців лікування, результати показали наступне (табл. 4.6).

Початково рівень субпопуляцій лімфоцитів CD3+ в крові у 100 % хворих обох груп був у 2 рази нижчий за норму (норма 690 - 2540 кл/мкл) та складав (372

$\pm 68,1$) кл/мкл й $(380 \pm 71,2)$ кл/мкл, відповідно, у 1-ій та 2-ій групах, що у відсотковому значенні досягало $(32,5 \pm 5,1) \%$ і $(32,0 \pm 4,9) \%$, при нормі $(55 - 84) \%$. Вже на 3-му міс лікування нормальний вміст субпопуляцій лімфоцитів CD3+ клітин у крові $(30,8 \pm 9,2) \%$ хворих 2-ої групи зріс до норми й лише у $(7,7 \pm 5,3) \%$ - у контрольній; на 5-му міс – у $(73,1 \pm 8,9) \%$ та $(30,8 \pm 9,2) \%$ відповідно ($p < 0,05$); на 8-му міс дослідження спостерігали 100 % відновлення вмісту CD3+ клітин у хворих 2-ої групи, у той час, як у контрольній лише в $(61,5 \pm 9,7) \%$ ($p < 0,05$).

Отримані позитивні результати лікування пацієнтів 2-ої групи із застосуванням Ig G зберігалися і на 14-му та 20-му міс, проте, у хворих контрольної групи нормалізація вмісту CD3+ клітин визначалася у $(73,1 \pm 8,9) \%$ на 14-му міс та у $(76,9 \pm 8,4) \%$ осіб – на 20 міс ($p < 0,05$) (див. табл. 4.6).

Т-хелпери (Т-х) перші 8 міс лікування в усіх досліджених хворих залишалися нижче нормальних значень (див. табл. 4.6), але наприкінці 8-го міс мало місце поступове зростання до $(395 \pm 8,41)$ кл/мкл в 2-ій групі та до $(115 \pm 11,2)$ кл/мкл – у 1-ій. На 14-му міс комбінованої терапії визначено підвищення Т-х до норми в $(19,2 \pm 7,9) \%$ випадків та збільшення до субнормальних значень $(403 \pm 4,2)$ кл/мкл у $(80,8 \pm 7,9) \%$ хворих 2-ої групи. У пацієнтів контрольної групи даний показник на 14-му міс лікування досягав рівня $(135 \pm 14,8)$ кл/мкл, що суттєво відрізнялося від норми $(410 - 1590)$ кл/мкл. Наприкінці 20-го міс спостереження в $(26,9 \pm 8,9) \%$ осіб 2-ої групи відбулася нормалізація Т-х до середніх значень $(522 \pm 11,3)$ кл/мкл та в $(73,1 \pm 8,9) \%$ - зростання до субнормального рівня $(407 \pm 2,6)$ кл/мкл (див. табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Оцінка субпопуляції лімфоцитів у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл протягом 0-8 міс. лікування (ЛГ-1.1 n=26; ЛГ-1.2 n=26)

Показник			0 міс		3 міс		5 міс	
Групи хворих			Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m
Т-лімфоцити (CD3 +), абс. N= 690 -2540 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	372 ± 68,1	92,3 ± 5,3 #	360 ± 65,4	69,2 ± 9,2 #	352±53,7
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	380 ± 71,2	69,2 ± 9,2 *#	491 ± 79,5	26,9 ± 8,9 **#	571±82,2
Т-лімфоцити (CD3 +), % N= 55 -84 %	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	32,5 ± 5,1	92,3 ± 5,3 #	30,4 ± 4,6	69,2 ± 9,2 #	30,1±4,4
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	32,0 ± 4,9	69,2 ± 9,2 *#	47,1 ± 3,8	26,9 ± 8,9 **#	51,3±3,6
Т-хелпери (CD4 +), абс. N= 410-1590 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	28,0 ± 5,7	100,0 ± 0,0	53,0 ± 7,4	100,0 ± 0,0	98±10,5
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	29,0 ± 5,6	100,0 ± 0,0	116,0 ± 11,2	100,0 ± 0,0	235±41,1
Т-хелпери (CD4+), %. N= 31-60 %.	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	2,1 ± 0,7	100,0 ± 0,0	3,8 ± 1,1	100,0 ± 0,0	6,9±1,7
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	2,0 ± 0,6	100,0 ± 0,0	9,0 ± 2,0	100,0 ± 0,0	19,2±3,1
Т-супресори (CD8 +), абс. N= 372 -974 кл/мкл	Вище норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	1146± 135,2	100,0 ± 0,0	1216 ±149,7	100,0 ± 0,0	1252±150,6
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	1261± 164,3	100,0 ± 0,0	1044 ± 59,5	84,6 ± 7,2 *#	1028±51,3
Т-супресори (CD8 +), % N= 19-5%	Вище норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	86,0 ± 2,9	100,0 ± 0,0	87,2 ± 2,0	100,0 ± 0,0	88,2±1,3
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	87,0 ± 2,1	100,0 ± 0,0	81,0 ± 2,7	100,0 ± 0,0	70,0±2,9
Імунорег. індекс (CD4 +/ CD8 +). N= 1.2–2.1 ум.од.	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	0,02 ± 0,01	100,0 ± 0,0	0,04 ± 0,02	100,0 ± 0,0	0,08±0,03
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	0,02 ± 0,01	100,0 ± 0,0	0,11 ± 0,03	100,0 ± 0,0	0,27±0,09

Продовження таблиці 4.6

Показник Групи хворих			8 міс		14 міс		20 міс	
			Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m
Т-лімфоцити (CD3+), абс N= 690 -2540 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-1.1	38,5 ± 9,7	521±115,2	26,9 ± 8,9 #	613±76,4	23,1 ± 8,4 #	639±50,2
		ЛГ-1.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	Вище норми	ЛГ-1.1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
		ЛГ-1.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	15,4 ± 7,2	2578±37,2
Т-лімфоцити (CD3+), % Норма 55 -84 %	Нижче норми	ЛГ-1.1	38,5 ± 9,7	46,4±4,7	26,9 ± 8,9 #	49,5±4,9	23,1 ± 8,4 #	51,2±3,7
		ЛГ-1.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	Вище норми	ЛГ-1.1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
		ЛГ-1.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	15,4 ± 7,2	86,2±1,8
Т-хелпери (CD4 +),абс. N= 410-1590 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ±0,0	115±11,2	100,0 ±0,0	135±14,8	100,0 ± 0,0	254±12,3
		ЛГ-1.2	100,0 ±0,0	395±8,4	80,8 ± 7,9 *#	403±4,2	73,1 ± 8,9 *#	407±2,6
Т-хелпери (CD4 +), %. N= 31-60 %	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ±0,0	9,2±1,4	100,0 ±0,0	11,0±2,7	100,0 ±0,0	17,2±3,4
		ЛГ-1.2	100,0 ±0,0	26,0±2,2	80,8 ± 7,9 *#	27,0±3,1	57,7 ± 9,9 *#	27,4±2,8
Т-супресори (CD8 +), абс. N=372-974кл/мкл	Вище норми	ЛГ-1.1	76,9 ± 8,4	1092±71,5	65,4 ± 9,5 #	1007±24,5	53,8 ± 10,0 #	1001±18,3
		ЛГ-1.2	65,4 ± 9,5*	1023±28,6	38,5 ± 9,7 *#	997±19,3	23,1 ± 8,4 *#	983±8,2
Т-супресори (CD8+), %. N=19-35%	Вище норми	ЛГ-1.1	100,0 ±0,0	87,4±1,3	100,0 ± 0,0	82,1±1,8	92,3 ± 5,3 #	67,8±2,9
		ЛГ-1.2	100,0 ±0,0	67,4±2,7	92,3 ± 5,3 *#	66,8±1,5	73,1 ± 8,9 *#	66,2±1,2
Імунорег. індекс (CD4+/CD8 +) N= 1.2–2.1 ум.од.	Нижче норми	ЛГ-1.1	100,0 ±0,0	0,11±0,05	100,0 ± 0,0	0,13±0,06	100,0 ±0,0	0,25±0,08
		ЛГ-1.2	100,0 ±0,0	0,39±0,08	100,0 ± 0,0	0,40±0,09	73,1 ± 8,9 *#	0,68±0,11

Примітки:

- 1.*- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$);
2. **- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,01$);
3. ***- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,001$);
4. #- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,05$);
5. ##- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,01$);
6. ###- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,001$).

Проте, у контрольній групі цей показник залишався зниженим й на 20-й міс, та становив $(254 \pm 12,3)$ кл/мкл, що май же в 2 рази менше за норму (див. табл. 4.6). Відносний (відсотковий) вміст показника Т-х відновився у хворих 2-ої групи в $(19,2 \pm 7,9)$ % випадків на 14-му міс лікування і в $(42,3 \pm 9,9)$ % – на 20-му міс; в жодної із осіб 1-ої групи не визначався нормальний рівень до кінця курсу лікування (норма 31 - 60 %).

Абсолютний показник Т-супресорів (Т-с) до лікування у 100 % хворих обох груп перевищував норму. На 5-му міс – у 4-х пацієнтів $(15,4 \pm 7,2)$ % 2-ої групи було визначено фізіологічне значення $(372 - 974)$ кл/мкл; проте, у хворих 1-ої групи рівень даного показника навіть не наближався до норми. На 8-му міс у $(34,6 \pm 9,5)$ % хворих 2-ої групи, та у $(23,1 \pm 8,4)$ % 1-ої групи реєструвалася норма. Надалі, на 14-му міс, ці ознаки нормалізувалися, відповідно, у $(61,5 \pm 9,7)$ % та $(34,6 \pm 9,5)$ % пацієнтів, а наприкінці 20-го міс – у $(76,9 \pm 8,4)$ % і $(46,2 \pm 10,0)$ %, 2-ої та 1-ої груп відповідно (див. табл. 4.6).

Відносний (відсотковий) показник на 14-му міс досяг фізіологічного рівня $(19 - 35)$ % у $(7,7 \pm 5,3)$ % хворих 2-ої групи та на 20-му – у $(26,9 \pm 8,9)$ %, проте, в контрольній групі лише на 20-му міс лікування спостерігали поодинокі позитивні зміни у $(7,7 \pm 5,3)$ % хворих.

Імунорегуляторний індекс ($CD4+/CD8+$) в усіх хворих до лікування був нижче норми, у середньому $(0,02 \pm 0,01)$ ум. од., при нормі 1,2 – 2,1 ум. од. Низький рівень зберігався протягом 14 міс в обох групах спостереження. У хворих 2-ої групи на 20-му міс лікування в $(26,9 \pm 8,9)$ % визначено норму $(1,23 \pm 0,03)$ ум. од., а у $(73,1 \pm 8,9)$ % досліджених – імунорегуляторний індекс зріс до $(0,68 \pm 0,11)$ ум. од. У 100 % пацієнтів 1-ої групи співвідношення $CD4+/CD8+$ на 20 міс лікування залишалося нижче 1,0, з низьким середнім значенням – $(0,25 \pm 0,08)$ ум. од. (див. табл. 4.6).

Динаміка імунологічних показників гуморальної ланки імунітету хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем $CD4^+$ лімфоцитів < 50 кл/мкл

Гуморальну ланку імунітету характеризують рівні В-лімфоцитів у різні фази дозрівання, а також рівні імуноглобулінів різних класів (Ig M, Ig G, Ig E, сироваткового і секреторного Ig A), ЦІК.

Рівень вмісту в крові сироваткових імуноглобулінів різних класів є цілком самостійним параметром, який дозволяє оцінити функціональну активність гуморальної ланки імунної системи, тобто результат роботи В-лімфоцитів [31, 50, 114].

Дослідженнями гуморальної ланки імунітету у хворих на ХРТБ/ВІЛ встановлено наступне (табл. 4.7).

До початку лікування у $(26,9 \pm 6,1)$ % пацієнтів 1-ої групи і $(23,1 \pm 8,4)$ % 2-ої вміст Ig M сироватки крові перевищував норму ($p < 0,05$), що відповідало високій активності запального процесу [120].

На тлі призначення комплексної терапії, що включала стандартну АМБТ та АРВТ у хворих 1-ої групи, протягом 5 міс відбувалося зростання рівня Ig M сироватки крові: на 3-му міс у $(34,6 \pm 9,5)$ % та на 5-му – у $(38,5 \pm 9,7)$ % пацієнтів; на 8-му міс він дещо знизився, але залишався підвищеним у $(30,8 \pm 9,2)$ %. Надалі, на 14-му міс спостереження кількість випадків підвищення Ig M сироватки крові складала $(19,2 \pm 7,9)$ % та на 20-му міс – $(11,5 \pm 6,4)$ % (див. табл. 4.7).

У хворих 2-ої групи, яким на тлі базової терапії додатково був призначений Ig G, вже з 3-го міс мало місце достовірне ($p < 0,05$) і послідовне зниження істотно підвищених показників вмісту Ig M сироватки крові: на 3-му міс – на 1/3, на 5-му – в 2 рази $(11,5 \pm 6,4)$ %, на 8-му та на 14-му міс – підвищення рівня було тільки у 2-х пацієнтів (в $7,7 \pm 5,3$ %), на 20-му міс – в одного $(3,8 \pm 3,8)$ %, що призвело до нормалізації вмісту Ig M у $(96,2 \pm 3,8)$ % осіб. Аналогічний показник у хворих 1-ої групи був нижчим та досяг $(88,5 \pm 6,4)$ % ($p < 0,05$) (див. табл. 4.7).

Антитіла Ig G притаманні для періодів регресу клінічних проявів і реконвалесценції запального процесу, протягом яких кількість патогену

зменшується. У зв'язку з цим Ig G є більш специфічним антитілом, ніж Ig M, саме цей клас антитіл продукує клітини імунної пам'яті [68]. До лікування у $(73,1 \pm 8,9)$ % 1-ої та у $(76,9 \pm 8,4)$ % 2-ої груп хворих на ХРТБ/ВІЛ визначалося підвищення Ig G ($p < 0,05$) (див. табл.4.7), що характерно для антитіл пізньої фази імунної відповіді, які починають синтезуватися після періоду переважання Ig M, тобто, патологічний процес був тривалим, у стані гострої та/або загострення хронічної фази активності [74, 156].

На тлі комплексної терапії із додатковим включенням Ig G (2-га група хворих), щомісячно спостерігалось зниження вмісту антитіл Ig G до 11,5 % на 20-му міс. Навпаки, у хворих, що отримували стандартну АМБП та АРВТ, визначалося достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту Ig G: на 3-му міс у $(84,6 \pm 7,2)$ % та на 5-му – у $(92,3 \pm 5,3)$ % випадків (див. табл. 4.7), й тільки на 8-му міс реєструвалося початкове зниження частоти збільшеного показника у $(76,9 \pm 8,4)$ %, подальше, на 14-му – до $(53,8 \pm 10,0)$ %, та на 20-му – до $(46,2 \pm 10,0)$ % ($p < 0,05$) (див. табл. 4.7).

Кінцевий рівень антитіл Ig G, що відповідав фізіологічній нормі, склав $(80,8 \pm 7,9)$ % та $(53,8 \pm 10,0)$ % у хворих 2-ої та 1-ої груп відповідно ($p < 0,05$).

В проведеному дослідженні вміст Ig A більше, ніж у 50 % хворих перевищував норму (див. табл. 4.7). У пацієнтів ЛГ-1.1 перші 5 міс рівень Ig A сироватки крові збільшився у $(65,4 \pm 9,5)$ %, а надалі, на 8-му міс зменшився до $(46,2 \pm 10,0)$ % ($p < 0,05$), на 14-му – до $(38,5 \pm 9,7)$ % ($p < 0,05$), на 20-му – до $(19,2 \pm 7,9)$ % ($p < 0,05$) й досяг середніх значень $(8,29 \pm 0,15)$ г/л, що удвічі відрізнялося від норми (див. табл. 4.7).

У хворих ЛГ-1.2 щомісячно кількість випадків підвищеного значення Ig A суттєво зменшувалася та на 20-му міс залишалася тільки у 1-го $(3,8 \pm 3,8)$ % хворого на субнормальному рівні $(5,04 \pm 0,18)$ г/л (при нормі 0.70 – 4.00 г/л). Наприкінці 20-місячного лікування нормальні показники вмісту Ig A у сироватці крові визначені у $(96,2 \pm 3,8)$ % хворих ЛГ-1.2 та у $(80,8 \pm 7,9)$ % хворих ЛГ-1.1 ($p < 0,05$).

Таблиця 4.7

**Показники гуморального імунітету та функціональної активності ЦІК у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+
нижче 50 кл/мкл протягом 20 міс. лікування (ЛГ-1.1 n=26; ЛГ-1.2 n=26)**

Показник Групи хворих			0 міс		3 міс		5 міс	
			Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m
Імуноглобулін М (Ig М, сироватка) N= 0.40 – 2.30 г/л	Вище норми	ЛГ-1.1	26,9 ± 8,9 #	4,36±0,39	34,6 ± 9,5 #	4,41±0,42	38,5 ± 9,7	4,56±0,37
		ЛГ-1.2	23,1 ± 8,4 *	4,35±0,37	15,4 ± 7,2*#	4,28±0,32	11,5 ± 6,4**#	3,98±0,28
Імуноглобулін G (Ig G, сироватка) N= 7.00 – 16.00 г/л	Вище норми	ЛГ-1.1	73,1 ± 8,9*#	27,4±1,57	84,6 ± 7,2 #	29,6±1,64	92,3 ± 5,3	32,4±1,58
		ЛГ-1.2	76,9 ± 8,4	28,2±1,45	61,5 ± 9,7*#	22,1±1,82	46,2 ± 10,0*#	20,8±1,97
Імуноглобулін А (Ig А, сироватка) N= 0.70 – 4.00 г/л	Вище норми	ЛГ-1.1	53,8±10,0*#	7,24±0,45	61,5 ± 9,7#	8,30±0,37	65,4 ± 9,5	10,15±0,23
		ЛГ-1.2	57,7 ± 9,9	7,38±0,47	30,8 ± 9,2*#	6,42±0,39	23,1 ± 8,4 *#	6,08±0,37
Імуноглобулін Е (Ig Е загальний, сироватка) N= до 100,0 МО/мл	Вище норми	ЛГ-1.1	19,2 ± 7,9*#	175,4±19,5	34,6 ± 9,5 #	196,5±18,2	42,3 ± 9,9	215,8±14,1
		ЛГ-1.2	23,1 ± 8,4	182,9±18,7	15,4±7,2**#	178,1±14,2	11,5 ± 6,4**#	165,4±11,3
Циркулюючі імунні клітини (великі) N= до 20 опт. од.	Вище норми	ЛГ-1.1	69,2 ± 9,2*#	37,0±6,51	88,5 ± 6,4 #	39,0±5,72	96,2 ± 3,8	41,0±4,32
		ЛГ-1.2	73,1 ± 8,9	38,0±6,44	53,8±10,0*#	36,0±5,13	38,5 ± 9,7**#	32,0±4,78
Циркулюючі імунні клітини (середні) N= 60 -90 опт. од	Вище норми	ЛГ-1.1	84,6 ± 7,2 #	135,0±15,7	92,3 ± 5,3 #	141,0±11,0	100,0 ± 0,0	156,0±9,8
		ЛГ-1.2	80,8 ± 7,9 *	137,0±15,1	73,1 ± 8,9*#	128,5±12,3	61,5 ± 9,7*#	120,0±10,6
Циркулюючі імунні клітини (дрібні) N= 130 –160 опт. од	Вище норми	ЛГ-1.1	100,0 ± 0,0	184,0±17,5	100,0 ± 0,0	187,0±14,2	100,0 ± 0,0	192,0±12,9
		ЛГ-1.2	100,0 ± 0,0	186,0±16,9	100,0 ± 0,0	182,0±13,1	92,3 ± 5,3 *#	180,0±11,5

Продовження таблиці 4.7

Показник Групи хворих			8 міс		14 міс		20 міс	
			Q±mq%	M±m	Q±mq%	M±m	Q±mq%	M±m
Імуноглобулін М (Ig М, сироватка) N= 0.40 – 2.30 г/л	Вище норми	ЛГ-1.1	30,8 ± 9,2	4,25±0,32	19,2 ± 7,9#	4,09±0,30	11,5 ± 6,4 #	3,95±0,27
		ЛГ-1.2	7,7 ± 5,3 **	3,87±0,26	7,7 ± 5,3 **	3,24±0,24	3,8±0,76***#	3,01±0,22
Імуноглобулін G (Ig G, сироватка) N= 7.00 – 16.00 г/л	Вище норми	ЛГ-1.1	76,9 ± 8,4	29,6±1,55	53,8±10,0#	27,2±1,52	46,2±10,0#	21,5±1,50
		ЛГ-1.2	34,6 ± 9,5 **	19,40±1,91	26,9 ± 8,9*#	18,50±1,86	19,2±7,9***#	17,90±1,78
Імуноглобулін А (Ig А, сироватка) N= 0.70 – 4.00 г/л	Вище норми	ЛГ-1.1	46,2 ± 10,0	9,13±0,18	38,5 ± 9,7 #	8,76±0,16	19,2 ± 7,9#	8,29±0,15
		ЛГ-1.2	11,5 ± 6,4 **	5,64±0,23	7,7 ± 5,3***#	5,17±0,19	3,8±0,76***#	5,04±0,18
Імуноглобулін Е (Ig Е загальний, сироватка) N= до 100,0 МО/мл	Вище норми	ЛГ-1.1	26,9 ± 8,9	195,7±13,8	15,4 ± 7,2 #	164,2±12,5	7,7 ± 5,3 #	147,9±11,8
		ЛГ-1.2	11,5 ± 6,4 **	152,1±11,0	7,7 ± 5,3 *#	140,9±10,6	3,8±0,76*#	132,5±10,2
Циркулюючі імунні клітини (великі) N= до 20 опт. од	Вище норми	ЛГ-1.1	76,9 ± 8,4	38,0±4,30	65,4 ± 9,5 #	35,0±4,25	30,8 ± 9,2#	31,0±4,18
		ЛГ-1.2	30,8 ± 9,2*	29,0±4,72	26,9±8,9***#	27,0±4,28	15,4 ± 7,2*#	24,0±3,75
Циркулюючі імунні клітини (середні) N= 60 – 90 опт. од	Вище норми	ЛГ-1.1	88,5 ± 6,4	148,0±9,75	76,9 ± 8,4 #	134,0±9,68	61,5±9,7#	127,0±9,54
		ЛГ-1.2	53,8±10,0*	117,0±10,45	46,2±10,0*#	112,0±10,26	34,6 ± 9,5*#	105,0±10,12
Циркулюючі імунні клітини (дрібні) N= 130 – 160 опт. од	Вище норми	ЛГ-1.1	96,2 ± 3,8	185,0±12,7	88,5 ± 6,4 #	183,0±12,1	80,8 ± 7,9 #	180,0±11,9
		ЛГ-1.2	76,9 ± 8,4*	176,0±11,3	65,4 ± 9,5*#	174,0±10,3	38,5±9,7***#	171,0±9,5

Примітки:

- 1.*- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$);
2. **- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,01$);
3. ***- різниця достовірна між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,001$);
4. #- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,05$);
5. ##- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,01$);
6. ###- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,001$).

Ig E є антитілами другого рівня захисту слизових оболонок, які продукуються в мигдалинах, лімфовузлах, солітарних лімфатичних фолікулах, що призводить до дегрануляції хмароподібних клітин і розвитку запалення слизової оболонки.

Нормальний вміст Ig E у сироватці крові реєструвався у більшості хворих обох груп: в ЛГ-1.1 – у $(80,8 \pm 7,9) \%$, в ЛГ-1.2 – у $(76,9 \pm 8,4) \%$ випадків ($p < 0,05$). В процесі 20-місячного курсу лікування цей показник послідовно збільшувався до $(96,2 \pm 3,8) \%$ у пацієнтів ЛГ-1.2. У хворих ЛГ-1.1 мала місце двофазна реакція імунологічної відповіді на лікування: перші 5 міс – достовірне зниження кількості нормальних значень вмісту Ig E за рахунок збільшення чисельності випадків наднормального рівня, й з 8-го до 20 міс – підвищення відсотку фізіологічних рівнів, що наприкінці лікування відбувалося у $(92,3 \pm 5,3) \%$ ($p < 0,05$) хворих (див. табл. 4.7). Збільшення концентрації в крові Ig E вважається передвісником розвитку алергічної патології або наявності алергічного компоненту в даному захворюванні [13, 48].

ЦІК - складаються з комплексів антигенів-антитіл і пов'язаних з ними компонентів комплементу C3, C4, C1q. Визначення вмісту імунних комплексів у сироватці крові має важливе значення в діагностиці гострих запальних процесів і алергічних реакцій III типу, при яких рівень ЦІК підвищується, а також при оцінці ефективності проведеного лікування [5, 69, 74].

Вміст ЦІК (великих) до лікування був підвищений у $(73,1 \pm 8,9) \%$ 1-ої та у $(69,2 \pm 9,2) \%$ хворих 2-ої груп. В процесі терапії в ЛГ-1.2 він щомісячно знижувався та на 20-му міс залишався у $(15,4 \pm 7,2) \%$ випадків на середньому рівні $(24,0 \pm 3,75)$ оптичних од., що наближалось до норми (до 20 оптич. од.), але її не досягло. У пацієнтів ЛГ-1.1 за перші 5 міс реєструвалося суттєве збільшення високомолекулярних ЦІК у $(96,2 \pm 3,8) \%$, а вже на 8-му міс – реєструвалося зниження показника до $(76,9 \pm 8,4) \%$, на 14-му – до $(65,4 \pm 9,5) \%$ і на 20-му – до $(30,8 \pm 6,4) \%$, останнє було на рівні $(31,0 \pm 4,18)$ оптич.од., що суттєво (у 1,5 разів) перевищувало фізіологічний рівень. Нормальні показники великих ЦІК

після лікування визначалися у $(69,2 \pm 9,2)$ % хворих ЛГ-1.1 та у $(84,6 \pm 7,2)$ % – ЛГ-1.2 (див. табл. 4.7).

До початку комбінованої терапії середньомолекулярні ЦІК перевищували норму більше, ніж у 80 % досліджених. Протягом лікування у хворих ЛГ-1.2 спостерігали зменшення цих випадків до $(34,6 \pm 9,5)$ % при середньому рівні $(105,0 \pm 10,12)$ оптич.од. (норма 60 - 90 оптич.од.) ($p < 0,05$). У пацієнтів ЛГ-1.1 частота випадків підвищеного вмісту ЦІК (середніх) на 5-му міс досягла 100 %, з 8-го до 20-го міс скоротилася до $(127,0 \pm 9,54)$ оптич.од. у $(61,5 \pm 9,7)$ % хворих ($p < 0,05$) (див. табл. 4.7).

Вміст низькомолекулярних ЦІК до лікування у 100 % хворих перевищував норму. Надалі, починаючи з 5-го міс спостереження, у пацієнтів ЛГ-1.2 він зменшувався та по закінченню лікування (на 20-му міс) зустрічався у $(38,5 \pm 9,7)$ % ($p < 0,05$) на середньому рівні $(171,0 \pm 9,5)$ оптич.од (норма 130,0 – 160,0 оптич. од.). У хворих контрольної групи зниження вмісту дрібних ЦІК починалося із 8-го міс дослідження й на 20-му залишалося у $(80,8 \pm 7,9)$ % на середньому рівні $(180,0 \pm 11,9)$ %, оптич.од., тобто, позитивна динаміка в ЛГ-1.1 була незначною; різниця позитивної динаміки ЛГ-1.2 відносно ЛГ-1.1 була достовірною ($p < 0,05$) (див. табл. 4.7).

Таким чином, відзначено найбільш виражене підвищення показників усіх видів ЦІК в порівнянні з фізіологічним рівнем. Після проведеного традиційного лікування вміст великих ЦІК нормалізувався у $(69,2 \pm 9,2)$ % хворих ЛГ-1.1 та у $(84,6 \pm 7,2)$ %. Значення середньомолекулярних ЦІК досягли норми у 39 % хворих ЛГ-1.1 та у 65 % ЛГ-1.2. Низькомолекулярні ЦІК були в нормі у 19.2 % пацієнтів ЛГ-1.1 та у 61,5 % ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

Отже, за даними імунологічних досліджень хворих на ХРТБ/ВІЛ встановлено, що досліджені знаходилися у стані глибокої імуносупресії з вторинною імунною недостатністю та порушенням як клітинної, так і гуморальної ланки імунітету. Проведене лікування за стандартною методикою, що включає АМБТ та АРВТ, та з додатковим призначенням Ig G до комплексу лікування.

4.7. Результати лікування досліджуваних хворих

Ефективність лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ <50 кл/мкл 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 $(80,8 \pm 7,9)$ % основної групи проти $(53,8 \pm 10)$ % хворих контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Результати лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ <50 кл/мкл

Результат лікування	Хворі з рівнем CD4+ <50 кл/мкл, ЛГ-1.1 (n=26), ЛГ-1.2 (n=26)		
	Групи хворих	абс	$Q \pm m_q \%$
Вилікування	ЛГ-1.1	14	$53,8 \pm 10,0$ *
	ЛГ-1.2	21	$80,8 \pm 7,9$
Перерва лікування	ЛГ-1.1	8	$30,8 \pm 9,2$
	ЛГ-1.2	5	$19,2 \pm 7,9$ *
Невдача лікування	ЛГ-1.1	0	$0,0 \pm 0,0$
	ЛГ-1.2	0	$0,0 \pm 0,0$
Летальний наслідок	ЛГ-1.1	4	$15,4 \pm 7,2$
	ЛГ-1.2	0	0 ± 0

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

Зниження ефективності лікування у хворих ЛГ-1.1 відбулось за рахунок перерв у лікуванні $(30,8 \pm 9,2)$ %, 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 $(15,5 \pm 7,2)$ % випадків.

У пацієнтів основної групи, які в комплексній терапії отримували внутрішньовенний імуноглобулін Ig G, динаміка клінічних ознак, показники гемограм, біохімічних та імунологічних досліджень, були більш сприятливими. Тому ці хворі, вже після двох тижнів прийому АМБП, додатково отримували АРВТ, що значно підвищувало ефективність лікування та прогноз на виживання, у той час як пацієнтам ЛГ-1.1 призначення АРВТ було можливим в більш пізні терміни - через 1 міс (15,4 %), через 2 міс (42,3 %), через 3 міс (15,4 %), через 4

міс (26,9 %) прийому АМБП, що було обумовлено клініко-лабораторною нестабільністю.

Отримані дані загально-клінічних, бактеріологічних, рентгенологічних, біохімічних, імунологічних показників дослідження дали підстави зробити наступні **висновки**:

1. Клінічна ефективність лікування за провідними синдромами показала переважання ЛГ-1.2 над ЛГ-1.1, причому, у групі хворих 1.1 мала місце двофазна динаміка: у перші 3-4 міс – погіршення соматичного стану, а надалі – послідовне відновлення самопочуття. Проте, у групі хворих 1.2, яким додатково внутрішньовенно призначався Ig G, спостерігалася позитивна клінічна динаміка вже з 1-го міс лікування та надалі, що забезпечило кращі показники на 20-му міс, зниження перерв лікування та зменшення виразних побічних реакцій на АМБТ і АРВТ.

2. У хворих ЛГ-1.1 вже після 2 тижнів лікування за стандартом АМБТ та АРВТ спостерігалася подальше зростання лейкоцитозу, нейтрофілії, лімфопенії, еозинофілії, моноцитопенії, тромбоцитопенії, ШОЕ, анемії, що пов'язано з наростанням інтоксикаційного синдрому, викликаного ендогенною інтоксикацією речовинами зруйнованих МБТ, з формуванням системного запалення, а також побічною токсичною дією АМБП. Проте, у хворих ЛГ-1.2 було відмічено динамічне зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів, ШОЕ, підвищення рівня моноцитів та з тенденцією до нормалізації лімфоцитів і еритроцитів, що можна пояснити протизапальною та антитоксичною дією Ig G.

3. Дані біохімічних досліджень також вказували на те, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл до початку призначення АМБП та АРВТ мав місце активний інфекційний процес із виразним інтоксикаційним синдромом (гіпербілірубінемія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП, тимолової проби, креатиніну, сечовини), що пояснювало наявність великої кількості патологічних ознак з боку більшості органів та систем.

4. В процесі лікування за стандартною схемою у хворих ЛГ-1.1 спостерігалася двофазна динаміка біохімічних показників: у перші 3-4 міс наступало погіршення ознак, що віддзеркалювало активацію запального та інтоксикаційного синдромів, але у наступні 5-8 міс лікування відмічалася зниження активності патологічних ознак, зі значним клінічним поліпшенням самопочуття хворих. Причому, слід підкреслити, що більшість гематологічних та біохімічних показників на 8-му міс досягали лише 30 % від норми. На відміну від ЛГ-1.1, у хворих, що лікувалися в ЛГ-1.2, вже з перших 2-х тижнів та надалі реєструвалася позитивна динаміка лабораторних показників, які на 8-му міс досягали норми, або субнормальних значень.

5. Припинення бактеріовиділення 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 ($p < 0,05$).

6. Рубцювання деструкцій відбувалося починаючи з 4-го міс лікування, зі стабільністю до кінця ОКХТ. Тоді як із 4-х хворих з деструктивними змінами контрольної групи (15,4 %), рубцювання деструкцій відбулося лише в 3-х випадках (11,5 %) після 4-го міс лікування.

7. В проведених дослідженнях хворих на ХРТБ/ВІЛ імунограми відповідали і клінічній картині захворювання, і анамнезу, і результатам гематологічних та біохімічних досліджень. Супроводжувалися порушенням клітинної та гуморальної ланок імунітету, формуванням прогресуючого дефіциту лімфоцитів у крові в результаті різкого зниження вмісту Т-лімфоцитів за рахунок зниження абсолютної кількості CD4+ лімфоцитів (< 50 мкл/мл). Зниженню імунорегуляторного індексу відповідало стану глибокої імуносупресії.

8. Призначення комплексної стандартної АМБТ та АРВТ (ЛГ-1.1) супроводжувалося двофазним характером відповіді клітинної та гуморальної ланок імунітету, а саме: збільшенням рівня Ig M, Ig G, Ig A та Ig E і ЦІК у перші

5-8 міс лікування, та поступове поліпшення показників протягом 8-го – 20-го міс спостереження.

9. Призначення комплексної стандартної АМБТ та АРВТ з додатковим застосуванням IgG, сприяло суттєвій позитивній динаміці показників як клітинного, так і гуморального імунітету, причому, ці зміни відбувалися послідовно та були більш виразними, ніж у хворих ЛГ-1.1: вміст великих ЦІК нормалізувався у $(69,2 \pm 9,2)$ % хворих ЛГ-1.1 та у $(84,6 \pm 7,2)$ % ЛГ-1.2. Значення середньомолекулярних ЦІК досягли норми у 39 % хворих ЛГ-1.1 та у 65 % ЛГ-1.2. Низькомолекулярні ЦІК були в нормі у 19,2 % пацієнтів ЛГ-1.1 та у 61,5 % ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

10. Застосування внутрішньовенного Ig G, як засобу патогенетичної та імунозамісної терапії, призводить до зменшення проявів інтоксикації, дає змогу в більш рані терміни призначати АРВТ, та попереджувати розвиток системного запалення у хворих на ХРТБ/ВІЛ з виразною імуносупресією, підтверджує імуномодулюючий ефект імуноглобуліну, але без загрози для стану хворого. Завдяки імунологічній підтримці хворим основної групи АРВТ успішно призначалася вже за 2 тижні з початку прийому АМБТ, у той час, як хворим контрольної групи призначення АРВТ було можливим в більш пізні терміни - через 1 міс (15,4 %), через 2 міс (42,3 %), через 3 міс (15,4 %), через 4 міс (26,9 %) прийому АМБП, що було обумовлено клініко-лабораторною нестабільністю.

Список друкованих робіт за темою розділу:

1. Пат. № 102241 Україна, № у 2015 03249. 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. 26.10.2015, Бюл. №20. – 4с.

2. Пат. № 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. – 4с. 3. Капрош А.В. Ефективність застосування

імуноглобуліну G у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії, за даними гематологічних досліджень / Мацегора Н.А., А. В. Капрош // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018; 2 (33):41-47.

4. Капрош А.В. Застосування імуноглобулінів у лікуванні хворих на МРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії: метод. рекомендації / уклад.: Мацегора Н. А., Капрош А. В., Лекан О.Я, Бабуріна О.А., Шпота О. Є. – Одеса-2018 – С- 24.

5. Капрош А.В. Клінічний приклад застосування імуноглобуліну G при хіміорезистентному туберкульозі у поєднанні з ВІЛ-інфекцією в стані тяжкої імуносупресії / Мацегора Н.А., А. В. Капрош // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2019; 1 (36):46-51.

6. 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 B. Antonenko // International Journal of Mycobacteriology. 2019; 8(4):374-380.

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРТБ/ВІЛ З РІВНЕМ CD4+ ЛІМФОЦИТІВ ВІД 200 ДО 50 КЛ/МКЛ

5.1. Динаміка загально-клінічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл

У дослідженні приймали участь 52 хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, віком від 20 до 55 років, середній вік складав $37,2 \pm 7,8$ років. Клінічне спостереження показало, що вже протягом перших двох тижнів лікування у пацієнтів, які отримували у складі комплексної терапії внутрішньовенний Ig G, відбувалася стабілізація клінічного стану з подальшою послідовно позитивною динамікою, а саме: кількість хворих з проявами інтоксикації за 1 місяць зменшилася в 1,5 рази (з 84,6 % до 57,7 %), на 8-му міс – майже у 3 рази (залишалися у 30,8 %) та на 20-му міс – більш, ніж у 4 рази (визначалися у 19,2 % осіб). Причому, ступінь виразності ознак інтоксикації суттєво зменшилася. У той же час, у хворих контрольної групи, що лікувалися за стандартною схемою (ЛГ-2.1), кількість випадків з наявністю інтоксикаційного синдрому на 1-му міс. майже не змінилася і залишалася у 20 пацієнтів (80,8 % до лікування, за 1 міс – 76,9 %), на 8-му міс – знизилася до 50,0 % і на 20-му – до 34,6 % осіб, що у 2 рази було нижчі за результати ЛГ-2.2 (табл. 5.1).

Динаміка інших клінічних синдромів протягом лікування була аналогічною. Так, через місяць лікування респіраторні скарги у пацієнтів ЛГ-2.2 зменшилися з 61,5 % до 38,5 %; на 8-му – до 30,8 %, на 20-му – до 15,4 % випадків зі зниженням інтенсивності останніх. У хворих ЛГ-2.1 динаміка скарг збоку органів дихання розподілилася так: на початку – 57,7 %, надалі – 53,8 % – 42,3 % – 26,9 %, відповідно 1-му, 8-му, 20-му міс спостереження ($p < 0,05$) (див. табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка клінічних ознак у пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 від 200 до 50 кл/мкл

Клінічні ознаки	Групи	До лікування		Протягом лікування					
		абс	Q±m _q %	1-й місяць		8-й місяць		20-й місяць	
				абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %
Скарги інтоксикаційного генезу	ЛГ-2.1	21	80,8±7,9	20	76,9±8,4	13	50,0±10,0	9	34,6±9,5
	ЛГ-2.2	22	84,6±7,2	15	57,7±9,9*	8	30,8±9,2 *	5	19,2±7,9 *
Респіраторні ознаки	ЛГ-2.1	15	57,7±9,9	14	53,8±10,0	11	42,3±9,9	7	26,9±8,9
	ЛГ-2.2	16	61,5±9,7	10	38,5±9,7*	8	30,8±9,2 *	4	15,4±7,2 *
Симптоми з боку органів черевної порожнини	ЛГ-2.1	14	53,8±10,0	19	73,1±8,9	16	61,5±9,7	10	38,5±9,7
	ЛГ-2.2	16	61,5±9,7	15	57,7±9,9*	11	42,3±9,9 *	7	26,9±8,9 *
Скарги з боку сечовидільної системи	ЛГ-2.1	6	23,1±8,4	9	34,6±9,5	7	26,9±8,9	3	11,5±6,4
	ЛГ-2.2	7	26,9±8,9	6	23,1±8,4*	4	15,4±7,2*	2	7,7±5,3 *
Скарги з боку нервової системи	ЛГ-2.1	10	38,5±9,7	15	57,7±9,9	10	38,5±9,7	6	23,1±8,4
	ЛГ-2.2	12	46,2±10,0	11	42,3±9,9 *	7	26,9±8,9*	3	11,5±6,4*

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 (p < 0,05).

Найбільша кількість скарг реєструвалася з боку органів черевної порожнини, що пояснювалося значним інтоксикаційним навантаженням внаслідок важкого перебігу ХРТБ/ВІЛ, яке посилювалося токсичними ефектами АМБП та АРВТ. Протягом лікування у хворих ЛГ-2.2 такі прояви зменшилися з 61,5 % до 57,7 % на 1-му міс, до 42,3 % на 8-му та до 26,9 % - на 20-му. В той час, як в ЛГ-2.1 ця динаміка була такою: 53,8 % істотно, надалі – 73,1 % – 61,5 % – 38,5 %. Слід відмітити, що деякі скарги зберігалися і наприкінці лікування: втрата апетиту та нудота реєструвалася в (38,5 ± 9,7) % випадках ЛГ-2.1, та в (26,9 ± 8,9) % у хворих ЛГ-2.2 (табл. 5.1). Це підтверджувалося гастро- та гепатотоксичною дією АМБП 2 другого ряду та АРВТ [25, 67, 69, 147].

Ознаки порушення роботи нервової системи за період лікування зменшилися в 1,7 рази в ЛГ-2.1 та в 4 рази в ЛГ-2.2, що пояснювалося

зменшенням кількості препаратів в підтримуючу фазу, які чинили нейротоксичний вплив [36, 47, 49, 74, 91].

З боку органів сечо-видільної системи наприкінці лікування визначалися дизуричні явища та набряки кінцівок у 3-х випадках (11,5 %) 1-ої групи та в 2-х випадках (7,7 %) – у 2-ій групі хворих ($p < 0,05$).

Отже, більш динамічні зміни клінічних ознак відмічалися у пацієнтів ЛГ-2.2 у порівнянні з ЛГ-2.1, які у хворих, що лікувалися в ЛГ-2.2, виникали з самого початку лікування, а у хворих 1-ої групи – лише після 3-4-го місяців прийому АМБТ та АРВТ.

5.2. Динаміка показників припинення бактеріовиділення

У хворих, які отримували додатково внутрішньовенний Ig G в комплексі з АМБТ та АРВТ (ЛГ-2.2), через 8 міс лікування та наприкінці ОКХТ відбувалося припинення бактеріовиділення (підтверджено мікроскопічно) в 2,2 рази частіше, ніж у хворих контрольної групи (ЛГ-2.1), що отримували стандартну АМБТ та АРВТ ($p < 0,05$), (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл

Хворі з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, ЛГ-2.1 (n=26), ЛГ-2.2 (n=26)							
Метод діагно- стики	Групи хворих	Кількість бактеріо- виділювачів		Припинення бактеріовиділення			
				8-й міс		20-й міс	
		абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Мікро- скопія	ЛГ - 2.1	8	$30,8 \pm 9,2 *$	6	$23,1 \pm 8,4*$	6	$23,1 \pm 8,4*$
	ЛГ - 2.2	13	$50,0 \pm 10,0 *$	13	$50,0 \pm 10,0$	13	$50,0 \pm 10,0$
Бакте- ріоло- гічний	ЛГ - 2.1	21	$80,8 \pm 7,9$	18	$69,2 \pm 9,2$	16	$61,5 \pm 9,7$
	ЛГ - 2.2	25	$96,2 \pm 3,8$	25	$96,2 \pm 3,8$	22	$84,6 \pm 7,2$

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

Припинення бактеріовиділення (підтверджено бактеріологічно) через 8 міс.застосування Ig G разом з АМБТ та АРВТ у хворих основної групи досягалося в 1,4 рази частіше (96,2 %), ніж у пацієнтів контрольної групи (69,2 %), що отримували АМБТ та АРВТ, ($p < 0,05$). На 20-му міс ОКХТ у хворих основної групи відбувалося припинення бактеріовиділення в 1,4 рази частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи – 84,6 % проти 61,5 % ($p < 0,05$).

5.3. Динаміка рентгенологічних проявів

Деструктивні зміни спостерігалися до початку лікування у 16 хворих обох груп. 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 %), $p < 0,05$, (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Рентгенологічна динаміка у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 від 200 до 50 кл/мкл

Рентгенологічна динаміка	Хворі з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, ЛГ-2.1 (n=26), ЛГ-2.2 (n=26)				
	Групи хворих	8-й місяць		20-й місяць	
		абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Розсмоктування	ЛГ - 2.1	11	$42,3 \pm 9,9^*$	11	$42,3 \pm 9,9^*$
	ЛГ - 2.2	16	$61,5 \pm 9,7$	16	$61,5 \pm 9,7$
Рубцювання деструкцій	ЛГ - 2.1	5	$19,2 \pm 7,9^*$	5	$19,2 \pm 7,9^*$
	ЛГ - 2.2	7	$26,9 \pm 8,9$	7	$26,9 \pm 8,9$

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

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 спостерігалося в 61, 5 % випадків ЛГ – 2.2 проти 42, 3 % ЛГ – 2.1 ($p < 0,05$).

5.4. Динаміка гематологічних показників.

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл гематологічні показники до початку призначення АМБТ характеризувалися тим, що у пацієнтів обох груп частіше визначався лейкоцитоз, ніж лейкопенія, тобто: в 3,5 рази частіше у хворих ЛГ-2.1 (26,9 % проти 7,7 %), та в 9,1 рази в ЛГ-2.2 (34,6 % проти 3,8 %); лімфопенія – в 2 рази перевищувала лімфоцитоз в 1-ій групі та однаково вираженою була у 2-ій групі (табл. 5.4). Моноцитопенія відмічалася у 3,8 %, моноцитоз реєструвався в 4 рази частіше в ЛГ-2.1, та в 1,5 рази - в ЛГ-2.2. Еозинофілія за частотою досягала рівнів 15,4 % та 11,5 %, в першій та другій групах відповідно. Збільшення рівня нейтрофілів відбувалося у 30,8 % і 38,5 % хворих ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 відповідно.

Анемія легкого ступеню реєструвалася частіше в обох групах, ніж анемія середнього ступеню – в 2 рази частіше в 1-й (46,2 % проти 23,1 %), та 2-й групі (53,8 % проти 26,9 %), а анемія важкого ступеню – у 3,8 % в 1-ій групі та у 7,7 % - в 2-ій групі досліджених.

У 26,9 % хворих ЛГ-2.1, що отримували стандартне лікування АМБП другого ряду у комплексі з АРВТ, визначалося поступове зростання частоти лейкоцитозу: через 2 тижня він реєструвався у 38,5 %, через 1 міс – у 46,2 %, через 3 міс – у 50 %, але, через 4 міс. спостерігалось стабільне зниження його в 1,6 разів до рівня 30,8 % та через 5 міс в 2 рази – до 23,1 %. Наприкінці 8-го міс лікування явища лейкоцитозу зберігалися у 3,8 % пацієнтів (див. табл. 5.4).

У хворих ЛГ-2.2, які додатково в комплексній терапії отримували внутрішньовенний Ig G, вже через 2 тижні лікування частота лейкоцитозу зменшилася в 3 рази та склала 11,5 % ($p < 0,01$) зі стабільним зниженням цього показника після 1-го, 2-го, 3-го міс до 3,8 % та відсутністю ознак лейкоцитозу при дослідженні протягом останніх 4-го – 8-го міс нагляду, що було ознакою раннього зниження активності запального процесу [47, 65, 88].

Таблиця 5.4

Гемограма хворих з рівнем CD4 + лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, (ЛГ-2.1 n=26; ЛГ-2.2 n=26)

Показник	Група хворих	0 міс		2 нед		1 міс		3 міс		4 міс		5 міс		8 міс	
		абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %	абс	Q±m _q %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Лейкоцитоз	ЛГ-2.1	7	26,9 ± 8,9	10	38,5 ± 9,7	12	46,2 ± 10,0	13	50,0 ± 10,0	8	30,8 ± 9,2	6	23,1 ± 8,4	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ-2.2	9	34,6 ± 9,5	3	11,5 ± 6,4**	3	11,5 ± 6,4**	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Лейкопенія	ЛГ-2.1	2	7,7 ± 5,3	4	15,4 ± 7,2 *	3	11,5 ± 6,4**	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ-2.2	1	3,8 ± 3,8 *	8	30,8 ± 9,2	14	53,8 ± 10,0	10	38,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9	4	15,4 ± 7,2	1	3,8 ± 3,8
Лімфоцитоз	ЛГ-2.1	1	3,8 ± 3,8 *	3	11,5 ± 6,4 *	2	7,7 ± 5,3***	4	15,4 ± 7,2**	3	11,5 ± 6,4	2	7,7 ± 5,3	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ-2.2	2	7,7 ± 5,3	9	34,6 ± 9,5	11	42,3 ± 9,9	13	50,0 ± 10,0	5	19,2 ± 7,9	3	11,5 ± 6,4	0	0,0 ± 0,0
Лімфопенія	ЛГ-2.1	2	7,7 ± 5,3	7	26,9 ± 8,9	9	34,6 ± 9,5	12	46,2 ± 10,0	8	30,8 ± 9,2	7	26,9 ± 8,9	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ-2.2	2	7,7 ± 5,3	1	3,8 ± 3,8***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Моноцитоз	ЛГ-2.1	4	15,4 ± 7,2	4	15,4 ± 7,2 *	6	23,1 ± 8,4 *	9	34,6 ± 9,5 *	4	15,4 ± 7,2 *	2	7,7 ± 5,3 *	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ-2.2	3	11,5 ± 6,4	8	30,8 ± 9,2	10	38,5 ± 9,7	14	53,8 ± 10,0	6	23,1 ± 8,4	4	15,4 ± 7,2	0	0,0 ± 0,0
Моноцитопенія	ЛГ-2.1	1	3,8 ± 3,8 *	3	11,5 ± 6,4	4	15,4 ± 7,2	7	26,9 ± 8,9	5	19,2 ± 7,9	3	11,5 ± 6,4	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ-2.2	2	7,7 ± 5,3	2	7,7 ± 5,3	1	3,8 ± 3,8 **	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Еозинофілія	ЛГ-2.1	4	15,4 ± 7,2	6	23,1 ± 8,4	7	26,9 ± 8,9	8	30,8 ± 9,2	5	19,2 ± 7,9	3	11,5 ± 6,4	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ-2.2	3	11,5 ± 6,4	1	3,8 ± 3,8***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Нейтрофілоз	ЛГ-2.1	8	30,8 ± 9,2	13	50,0 ± 10,0	15	57,7 ± 9,9	17	65,4 ± 9,5	10	38,5 ± 9,7	6	23,1 ± 8,4	2	7,7 ± 5,3
	ЛГ-2.2	10	38,5 ± 9,7	3	11,5 ± 6,4**	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 0,76***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Анемія легк.ст	ЛГ-2.1	12	46,2 ± 10,0	11	42,3 ± 9,9	8	30,8 ± 9,2	5	19,2 ± 7,9	6	23,1 ± 8,4	5	19,2 ± 7,9	3	11,5 ± 6,4
	ЛГ-2.2	14	53,8 ± 10,0	10	38,5 ± 9,7	7	26,9 ± 8,9	1	3,8 ± 3,8**	2	7,7 ± 5,3 **	1	3,8 ± 3,8**	0	0,0 ± 0,0
Анемія серед. ст	ЛГ-2.1	6	23,1 ± 8,4	7	26,9 ± 8,9	9	34,6 ± 9,5	8	30,8 ± 9,2	4	15,4 ± 7,2	2	7,7 ± 5,3	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ-2.2	7	26,9 ± 8,9	5	19,2 ± 7,9	3	11,5 ± 6,4**	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Анемія важк.ст	ЛГ-2.1	1	3,8 ± 3,8 *	1	3,8 ± 3,8	2	7,7 ± 5,3	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
	ЛГ-2.2	2	7,7 ± 5,3	1	3,8 ± 3,8	1	3,8 ± 3,8 *	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Тромбоцитопенія	ЛГ-2.1	6	23,1 ± 8,4	8	30,8 ± 9,2	8	30,8 ± 9,2	11	42,3 ± 9,9	7	26,9 ± 8,9	4	15,4 ± 7,2	1	3,8 ± 3,8
	ЛГ-2.2	5	19,2 ± 7,9	3	11,5 ± 6,4**	4	15,4 ± 7,2*	2	7,7 ± 5,3***	1	3,8 ± 3,8***	0	0,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0
Підв. ШОЕ	ЛГ-2.1	18	69,2 ± 9,2	19	73,1 ± 8,9	21	80,8 ± 7,9	22	84,6 ± 7,2	20	76,9 ± 8,4	15	57,7 ± 9,9	8	30,8 ± 9,2
	ЛГ-2.2	17	65,4 ± 9,5	18	69,2 ± 9,2	14	53,8 ± 10,0*	11	42,3 ± 9,9*	8	30,8 ± 9,2*	6	23,1 ± 8,4*	3	11,5 ± 6,4 *

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$);
2. ** - різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,01$);
3. *** - різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,001$).

У той же час, вже після 2-го тижня лікування частота лейкопенії у хворих ЛГ-2.1 збільшилася майже у 2 рази (з 7,7 % до 15,4 %) та поступово знижалася після 1-го міс лікування з 11,5 % до 6 % на 3-му міс, з 4-го міс не відмічалася у жодного з хворих (див. табл. 5.4).

Частота лейкопенії у хворих ЛГ-2.2 з 2-го тижня реєструвалася значно частіше, ніж у контролі (у 8 разів проти двократного в ЛГ-2.1) і досягла 30,8 % випадків та зберігалася на високому рівні (53,8 % – 46,2 %) до 3-го міс спостереження включно. Дослідження, що проведені після 3-го та 5-го міс, показали виразний темп скорочення частоти лейкопенії з 38,5 % до 15,4 %, а після 6 - 8 міс – з 7,7 % до 3,8 % відповідно.

Лімфоцитоз збільшувався ($p < 0,05$) одночасно у хворих як 1-ої, так й 2-ої груп, але з 1-го міс лікування – більш прогресивно у пацієнтів 2-ої групи, в якій значення досягли 42,3 %, у той час, як у контрольній – 7,7 % (див. табл. 5.4).

Слід підкреслити, що у хворих ЛГ-2.1 висока частота лімфопенії зберігалася протягом усього часу спостереження (7,7 – 26,9 – 34,6 – 34,6 – 46,2 – 30,8 – 26,9) %, й тільки після 8-го міс цей показник знизився до 3,8 % (залишався один випадок) (див. табл. 5.4).

У хворих ЛГ-2.2 відбувалося раннє та стрімке зменшення частоти лімфопенії: починаючи з кінця 2-го тижня до 2-го місяця спостереження в 2 рази ($p < 0,001$), із залишком тільки 1 випадку (3,8 %), але з 3-го міс й надалі лімфопенія не визначалася.

Вміст моноцитів у хворих ЛГ-2.2 з другого тижня до кінця третього міс підвищувався в 4,8 разів, а після 3-го міс поступово знижувався, та становив 15,4 % на 5-му міс та 3,8 % на 7-му міс (див. табл. 5.4).

Висока частота моноцитопенії (26,9 %) спостерігалася у хворих ЛГ-2.1 до 3-го міс лікування, та знизилася після 4-го міс до 19,2 %, після 7-го – до 7,7 % та після 8-го – до 3,8 % (1 випадку).

Кількість еозинофілів підвищувалася до 3 місяця лікування включно у 30,8 % хворих 1-ої групи, у той час, як серед хворих 2-ої групи еозинофілія вже після

перших 2-х тижнів суттєво (до 3,8 %) знизилася, а після 1 міс була відсутня та надалі (до кінця 8 міс) не реєструвалася (див. табл. 5.4).

Частота нейтрофілозу у хворих контрольної групи залишалася стабільно високою протягом усього терміну спостереження. У хворих ЛГ-2.2 – цей показник зменшився вже після 2-х тижнів в 3,3 рази, після першого місяця лікування – в 5, а після 3-го міс – в 10 разів ($p < 0,001$).

З боку червоної крові в більшості хворих обох груп спостерігалася анемія (у 73,1 % та 88,4 % хворих 1-ої і 2-ої груп). Проведене лікування показало, що анемія легкого ступеню у хворих ЛГ-2.1 визначалася у 46,2 % через 2 тижні та повільно знижувалася до кінця 3-го міс до $(19,2 \pm 7,9) \%$ і тільки після 8-го міс скоротилася до 11,5 %.

У той же час, у хворих ЛГ-2.2 спостерігали зниження частоти анемії легкого ступеню з 53,8 % до 38,5 % вже після 1-го міс терапії із послідуєчим зменшенням випадків наприкінці 2-го міс та відсутністю після 7-го міс ($p < 0,001$). Частота виявлення анемії середнього ступеню у продовж лікування активніше ($p < 0,01$) зменшувалася також у хворих ЛГ-2.2 (див. табл. 5.4).

Анемія важкого ступеню регресувала у хворих ЛГ-2.2 у 2 рази швидше (за даними результатів досліджень після 1-2-го та 3-го міс спостереження), ніж у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Тромбоцитопенія також довше реєструвалася у хворих ЛГ-2.1, та після 3-го міс лікування зберігалася у 42,3 % осіб.

У хворих ЛГ-2.2 тромбоцитопенія відмічалася з кожним місяцем у значно меншій кількості хворих, а після 2-го та 3-го міс відзначалася відповідно у $(7,7 \pm 5,3) \%$ та $(3,8 \pm 3,8) \%$ хворих, що в 5 та 11 раз нижчі, ніж у контрольній групі. Надалі, починаючи з 6 міс лікування, тромбоцитопенія не була зареєстрована у жодного хворого (див. табл. 5.4).

Підвищення показника ШОЕ реєструвалося більше, ніж в 2/3 хворих обох груп спостереження. Лікування протягом 4-х міс пацієнтів ЛГ-2.1 (за стандартною схемою) не призвело до позитивної динаміки підвищеного рівня ШОЕ. Проте, у хворих ЛГ-2.2 вже за 2 тижні лікування було відмічено зменшення кількості

випадків підвищення ШОЕ (до 57,7 %), при прогресивному скороченні його відсотку з кожним місяцем (до 23,1 %); на 5-му міс лікування цей показник в 2,5 рази був нижчим, ніж у 1 групі (див. табл. 5.4).

Отже, отримані результати віддзеркалювали суттєве зменшення активності інфекційного запалення у хворих, що отримували додатково Ig G у порівнянні з пацієнтами, що лікувалися за загально прийнятою стандартною методикою (АМБТ та АРВТ) лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ.

5.5. Динаміка біохімічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл

На початку прийому АМБТ та АРВТ показники біохімічних досліджень у більшості пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл перевищували норму (табл.5.5).

Так, гіпербілірубінемія реєструвалася у 53,8 % ЛГ-2.1 та у 50 % хворих ЛГ-2.2, й досягала у середньому $(24,6 \pm 2,7)$ мкмоль/л і $(25,6 \pm 2,8)$ мкмоль/л, відповідно в 1-ій та в 2-ій групах, що свідчило про наявність холестатичного синдрому.

Тимолова проба була підвищена в 96,2 % випадків, однаково в ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2, в середньому до $(8,9 \pm 2,8)$ Од.Н та $(8,9 \pm 1,9)$ Од.Н, що віддзеркалювало наявність порушень білкового обміну та дистрофії гепатоцитів [55, 81].

Присутність цитолітичного печінкового синдрому підтверджувалася гіперферментемією у значної кількості хворих. Так, активність АЛТ перевищувала норму у 30,8 % 1-ої та у 34,6 % 2-ої групах хворих (див. табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Біохімічні показники крові хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (0 – 8 міс),
(ЛГ-2.1 n=26; ЛГ-2.2 n=26)**

Показник	Групи хворих	До лікування		2 тижні		1 міс		3 міс	
		абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$	абс	$Q \pm m_q\%$
Підвищення рівня білірубіну (мкмоль/л)	ЛГ-2.1	14	$53,8 \pm 10,0$	16	$61,5 \pm 9,7$	17	$65,4 \pm 9,5$	19	$73,1 \pm 8,9$
	ЛГ-2.2	13	$50,0 \pm 10,0$	12	$46,2 \pm 10,0 *$	10	$38,5 \pm 9,7 *$	8	$30,8 \pm 9,2 *$
Підвищення рівня тимолової проби (Од.Н)	ЛГ-2.1	25	$96,2 \pm 3,8$	26	$100,0 \pm 0,0$	26	$100,0 \pm 0,0$	26	$100,0 \pm 0,0$
	ЛГ-2.2	25	$96,2 \pm 3,8$	25	$96,2 \pm 3,8 *$	25	$96,2 \pm 3,8 *$	25	$96,2 \pm 3,8 *$
Підвищення рівня АЛТ (Од/л)	ЛГ-2.1	8	$30,8 \pm 9,2$	9	$34,6 \pm 9,5$	11	$42,3 \pm 9,9$	15	$57,7 \pm 9,9$
	ЛГ-2.2	9	$34,6 \pm 9,5$	8	$30,8 \pm 9,2 *$	7	$26,9 \pm 8,9 *$	3	$11,5 \pm 6,4 **$
Підвищення рівня АСТ (Од/л)	ЛГ-2.1	14	$53,8 \pm 10,0$	15	$57,7 \pm 9,9$	16	$61,5 \pm 9,7$	17	$65,4 \pm 9,5$
	ЛГ-2.2	15	$57,7 \pm 9,9$	13	$50,0 \pm 10,0 *$	11	$42,3 \pm 9,9 *$	8	$30,8 \pm 9,2 **$
Підвищення рівня ГГТП (Од/л)	ЛГ-2.1	11	$42,3 \pm 9,9$	12	$46,2 \pm 10,0$	13	$50,0 \pm 10,0$	15	$57,7 \pm 9,9$
	ЛГ-2.2	12	$46,2 \pm 10,0$	11	$42,3 \pm 9,9 *$	11	$42,3 \pm 9,9 *$	9	$34,6 \pm 9,5 *$
Підвищення рівня креатиніну (мкмоль/л)	ЛГ-2.1	13	$50,0 \pm 10,0$	15	$57,7 \pm 9,9$	16	$61,5 \pm 9,7$	19	$73,1 \pm 8,9$
	ЛГ-2.2	14	$53,8 \pm 10,0$	12	$46,2 \pm 10,0 *$	10	$38,5 \pm 9,7 *$	7	$26,9 \pm 8,9 **$
Підвищення рівня сечовини(ммоль/л)	ЛГ-2.1	10	$38,5 \pm 9,7$	11	$42,3 \pm 9,9$	12	$46,2 \pm 10,0$	14	$53,8 \pm 10,0$
	ЛГ-2.2	11	$42,3 \pm 9,9$	10	$38,5 \pm 9,7 *$	8	$30,8 \pm 9,2 *$	5	$19,2 \pm 7,9 **$

Продовження таблиці 5.5

Показник	Групи хворих	4 міс		5 міс		7 міс		8 міс	
		абс	$Q \pm m_q \%$	абс	$Q \pm m_q \%$	абс	$Q \pm m_q \%$	абс	$Q \pm m_q \%$
Підвищення рівня білірубіну (мкмоль/л)	ЛГ-2.1	16	$61,5 \pm 9,7$	14	$53,8 \pm 10,0$	9	$34,6 \pm 9,5$	7	$26,9 \pm 8,9$
	ЛГ-2.2	7	$26,9 \pm 8,9^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$	4	$15,4 \pm 7,2^{**}$	2	$7,7 \pm 5,3^{**}$
Підвищення рівня тимолової проби (Од.Н)	ЛГ-2.1	25	$96,2 \pm 3,8$	25	$96,2 \pm 3,8$	24	$92,3 \pm 5,3$	24	$92,3 \pm 5,3$
	ЛГ-2.2	24	$92,3 \pm 5,3^*$	24	$92,3 \pm 5,3^*$	23	$88,5 \pm 6,4^*$	23	$88,5 \pm 6,4^*$
Підвищення рівня АЛТ (Од/л)	ЛГ-2.1	12	$46,2 \pm 10,0$	10	$38,5 \pm 9,7$	7	$26,9 \pm 8,9$	4	$15,4 \pm 7,2$
	ЛГ-2.2	2	$7,7 \pm 5,3^{***}$	2	$7,7 \pm 5,3^{***}$	1	$3,8 \pm 3,8^{***}$	1	$3,8 \pm 3,8^{**}$
Підвищення рівня АСТ (Од/л)	ЛГ-2.1	17	$65,4 \pm 9,5$	15	$57,7 \pm 9,9$	10	$38,5 \pm 9,7$	8	$30,8 \pm 9,2$
	ЛГ-2.2	7	$26,9 \pm 8,9^{**}$	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$	4	$15,4 \pm 7,2^{**}$	3	$11,5 \pm 6,4^{**}$
Підвищення рівня ГГТП (Од/л)	ЛГ-2.1	15	$57,7 \pm 9,9$	13	$50,0 \pm 10,0$	10	$38,5 \pm 9,7$	10	$38,5 \pm 9,7$
	ЛГ-2.2	8	$30,8 \pm 9,2^*$	7	$26,9 \pm 8,9^*$	5	$19,2 \pm 7,9^{**}$	4	$15,4 \pm 7,2^{**}$
Підвищення рівня креатиніну (мкмоль/л)	ЛГ-2.1	18	$69,2 \pm 9,2$	16	$61,5 \pm 9,7$	12	$46,2 \pm 10,0$	10	$38,5 \pm 9,7$
	ЛГ-2.2	6	$23,1 \pm 8,4^{**}$	4	$15,4 \pm 7,2^{**}$	2	$7,7 \pm 5,3^{***}$	2	$7,7 \pm 5,3^{***}$
Підвищення рівня сечовини(ммоль/л)	ЛГ-2.1	14	$53,8 \pm 10,0$	12	$46,2 \pm 10,0$	9	$34,6 \pm 9,5$	7	$26,9 \pm 8,9$
	ЛГ-2.2	4	$15,4 \pm 7,2^{**}$	3	$11,5 \pm 6,4^{**}$	2	$7,7 \pm 5,3^{**}$	1	$3,8 \pm 3,8^{***}$

Примітки:

1. *- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$);
2. ** - різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,01$);
3. *** - різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,001$).

Збільшену активність АСТ виявлено у 14 (53,8 %) випадках контрольної і 15 (57,7 %) – основної груп, до середніх значень в 1,5 рази вище за норму. Показник ферменту ГГТП був вище норми у 42,3 % та 46,2 % хворих ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2, в яких середній рівень його досягав $(56,5 \pm 12,8)$ Од/л та $(56,5 \pm 8,2)$ Од/л (див. табл. 5.5).

Отже, ураження печінки супроводжувалося формуванням явищ холестазу, дистрофії та цитолізу гепатоцитів.

Крім того, визначалося підвищення креатиніну у 13 (50 %) та у 14 (53,8 %) пацієнтів ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 відповідно, яке в середньому складало $(123,1 \pm 3,6)$ мкмоль/л та $(127,6 \pm 7,2)$ мкмоль/л (див. табл. 5.5).

Сечовина сироватки крові була вище норми в 38,5 % хворих 1-ої та в 42,3 % 2-ої груп, й досягала рівня $(9,1 \pm 0,4)$ ммоль/л та $(9,3 \pm 0,6)$ ммоль/л, відповідно.

Зміни показників сечовини та креатиніну у бік зростання відображали наявність підвищення токсичного навантаження на сечовидільну систему, з переважанням меж нормальних значень та розвитком ниркової недостатності.

Таким чином, біохімічні показники до початку АМБТ та АРВТ були відхилені від норми у більшій кількості хворих, що свідчило про високий рівень інтоксикаційного впливу на органи гепато-біліарної та сечо-видільної систем у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, навіть до прийому високотоксичного етіотропного лікування. Отримані результати односпрямовано співпадають із даними авторів [9, 14, 85].

На тлі проведеного стандартного лікування (ЛГ-2.1) спостерігалось наростання явищ інтоксикації та небажаних токсичних ефектів АМБТ та АРВТ. Розвиток клінічної симптоматики супроводжувався відповідними лабораторними змінами у вигляді підвищення всіх показників біохімічного дослідження (див. табл. 5.5).

Так, гіпербілірубінемія за 2 тижні від початку призначення АМБТ реєструвалася частіше на 7,7 % ($p < 0,05$) та надалі, після приєднання АРВТ стабільно зростала щомісяця і на 4-му місяці прийому АМБТ та АРВТ мала місце у 73,1 % пацієнтів, досягаючи середнього значення $(38,7 \pm 12,1)$ мкмоль/л.

Починаючи з 5-го міс кількість випадків з підвищеним рівнем білірубіну поступово зменшилася в 1,4 рази та залишалася у 26,9 % випадків на 8-му міс при середньому значенні ($22,3 \pm 1,6$) мкмоль/л ($p < 0,01$) (див. табл. 5.5).

В ЛГ-2.2, навпаки, з кожним наступним місяцем лікування кількість випадків з гіпербілірубінемією зменшувалася: через місяць лікування вони були відмічені лише у 38,5 %, на початку 5-го міс – у 23,1 % хворих ($p < 0,01$), а на 8-му міс – тільки у 2 пацієнтів – 7,7 % ($p < 0,01$).

Підвищення тимолової проби після двох тижнів лікування спостерігалось у 100 % випадків хворих 1-ої групи та у 96,2 % хворих 2-ої, але зростання середнього показника відмічалось лише в контролі, до рівня ($10,3 \pm 2,6$) Од.Н; в 2-ій групі, навпаки, спостерігалось зниження цього показника до ($8,6 \pm 1,6$) Од.Н. Надалі, протягом курсу лікування, зменшувалися ступені підвищення тимолової проби у хворих обох груп ($p < 0,01$), але більш значно у хворих 2-ої групи (див. табл. 5.5).

Перші 2 тижні зростання рівня АЛТ відбувалося в 1,1 рази частіше в ЛГ-2.1 у порівнянні з ЛГ-2.2 (34,6 % та 30,8 % відповідно) ($p < 0,05$); на 3-му міс – в 5 разів частіше (у 57,7 % проти 11,5 %) ($p < 0,01$). Починаючи з 5-го міс підвищений рівень АЛТ реєструвався у 38,5 % хворих ЛГ-2.1 та лише у 7,7 % ЛГ-2.2, що вказувало на більш активну нормалізацію АЛТ у пацієнтів ЛГ-2.2. На 8-му міс підвищення АЛТ значно рідше визначалося в обох групах хворих, але було в 4,1 рази частіше зареєстровано також у хворих ЛГ-2.1: у 15,4 % проти 3,8 % випадків ЛГ-2.2 ($p < 0,01$) (див. табл. 5.5).

Збільшення активності АСТ протягом лікування було ще більш виразним, й після 2-х перших тижнів у хворих ЛГ-2.1 підвищений рівень її зустрічався в 1,2 рази частіше, ніж у ЛГ-2.2 (у 57,7 % проти 50 %) ($p < 0,05$). Причому, чисельність випадків підвищення АСТ у хворих ЛГ-2.1 з кожним місяцем зростала та на 4-му міс лікування реєструвалася вже у 65,4 %. В ЛГ-2.2 цей показник наприкінці 4 міс знизився у 2,4 рази й склав 26,9 % ($p < 0,01$).

Після 5-го, 6-7-го та 8-го міс лікування підвищення АСТ спостерігалось послідовно рідше в обох групах, але переважало в ЛГ-2.1 (30,8 %) у порівнянні з ЛГ-2.2 (11,5 %) ($p < 0,01$) (див. табл. 5.5).

Тобто, зростання активності цитолітичних ферментів АЛТ та АСТ продовжувалося тільки у досліджуваних ЛГ-2.1, проте, у пацієнтів ЛГ-2.2 відмічалася стабілізація показника, або зниження активності амінотрансфераз.

Підвищення рівня ГГТП спостерігалось навіть до початку лікування у більшості хворих обох груп, що, поряд із гіпербілірубінемією, підтверджувало присутність як холестатичного, так і інтоксикаційного синдромів [3, 12, 19, 54, 99, 127]. В перші 2 тижні в 1-ій групі визначалося зростання показника до $(59,5 \pm 14,7)$ Од/л, і, починаючи з 1-го міс, він був підвищений вже у 50 % хворих. Із 5-го міс рівень ГГТП в них поступово знижувався, але залишався вище норми у 13 (50 %) випадках та наприкінці 8-го міс – у 10 (38,5 %) пацієнтів.

У 2-ій групі реєструвалося стабільне зниження рівня ГГТП щомісяця ($p < 0,01$), на 3-му міс підвищенні значення залишалися у 9 (34,6 %), на 5-му – у 7 (26,9 %), на 8-му міс – у 4 випадках (15,4 %) (див. табл. 5.5).

Нормалізація та/або зниження АЛТ, АСТ, ГГТП вказувала на суттєве зниження інтоксикаційного синдрому, що було підґрунтям для кращого сприйняття АМБТ та АРВТ у хворих із додатковим застосуванням імуноглобулінотерапії.

Через 2 тижні лікування гіперкреатиніємія визначалася у 15 хворих (57,7 %) ЛГ-2.1 до $(131,7 \pm 20,1)$ мкмоль/л, у порівнянні з 12 хворими (46,2 %) ЛГ-2.2 – до $(125,9 \pm 8,5)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Через 3 міс лікування у пацієнтів ЛГ-2.1 цей показник зростає, та реєструвався вищим за норму у 73,1 % випадків на $(145,4 \pm 21,5)$ мкмоль/л, та на 5-му міс вміст креатиніну поступово зменшувався, але залишався підвищеним у 61,5 % хворих, і на 8-му місяці лікування – у 38,5 % $(121,5 \pm 9,5)$ мкмоль/л (див. табл. 5.5).

У той же час, у хворих ЛГ-2.2 вже після 2 тиж. лікування частота підвищення креатиніну зменшилася з 53,8 % до 46,2 % випадків, після 5-го міс – у 15,4 %, а з 8-го міс – у 7,7 % пацієнтів ($p < 0,001$).

Рівень підвищення сечовини у хворих 1-ої групи прогресивно збільшувався з 1-го по 4-ий міс спостереження ($p < 0,01$) та зберігався у 53,8 %. Біохімічні дослідження хворих 1-ої групи, що були проведені після 5-го та 8-го міс, показали зниження частоти випадків наднормального рівня сечовини з 46,2 % до 26,9 % відповідно.

Більш виразний темп зниження вмісту в крові сечовини спостерігався у пацієнтів 2-ої групи – в 3,5 рази (15,4 %) на 4-му місяці та в 4 рази – на 5-му міс (11,5 %), й в 7,1 рази (3,8 %) – на 8-му міс лікування ($p < 0,001$) (див. табл. 5.5).

Аналіз результатів біохімічних досліджень хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл, що були проведені до початку призначення АМБТ та АРВТ, показали наступне: у більш, ніж 50 % випадків визначено підвищення рівня білірубіну (свідчило про наявність холестазу), в 1/3 – АЛТ, в 57 % - АСТ, в 40 % - ГГТП (віддзеркалювали активацію цитолітичних процесів у печінці), в 96,2 % пацієнтів більш, ніж у 2 рази - тимолової проби (що є ознакою порушень білкового обміну внаслідок дистрофії гепатоцитів), у 50 % - рівню креатиніну й 40 % - сечовини (як речовин азотистого обміну зі зниженням функціонального стану нирок) [22, 36, 84].

Вищенаведені дані свідчили про високий рівень інтоксикаційного впливу даної коморбідної патології на органи гепато-біліарної та сечо-видільної систем.

Вивчена динаміка змін біохімічних показників протягом лікування показала наступне: у пацієнтів контрольної групи, вже після перших 2-х тижнів прийому АМБП, формувалося тривале збільшення інтоксикаційного навантаження на органи гепато-біліарної та сечо-видільної систем, що призводило до дисфункції печінки з гіпербілірубінемією, підвищенням активності трансаміназ, реакції тимолового помутніння (внаслідок порушення білкового обміну), розвитку ниркової недостатності з гіперкреатинінемією, гіперурикемією, азотемією і олігоурією. Вищезазначені процеси сприяли розвитку побічних реакцій вже після перших тижнів застосування АМБП другого ряду, внаслідок чого своєчасне призначення АРВТ знаходилося під загрозою та здійснювалося набагато пізніше бажаних термінів.

Лікування хворих на коморбідну патологію ХРТБ/ВІЛ, які в комплексній терапії отримували внутрішньовенний імуноглобулін G, супроводжувалося позитивною клінічною та лабораторною динамікою, що створювало умови для залучення АРВТ вже після другого тижня комплексної терапії.

5.6. Динаміка імунологічних показників хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл

Динаміка імунологічних показників клітинної ланки імунітету хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл

До початку лікування рівень субпопуляції лімфоцитів CD3+ в крові досягав ($637 \pm 31,5$) кл/мкл у 80,8 % хворих ЛГ-2.1 та ($629 \pm 30,7$) кл/мкл у 84,6 % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$), в обох випадках даний показник був меншим за нижню межу норми (норма 690 - 2540 кл/мкл), та становив ($50,2 \pm 2,8$) % і ($50,1 \pm 2,6$) %, при нормі (55 – 84) % відповідно хворих ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2.

Надалі, у ($50 \pm 10,0$) % пацієнтів ЛГ-2.2 вже на 3-му міс лікування реєструвався нормальний рівень субпопуляції лімфоцитів CD3+ у крові, тоді як в ЛГ-2.1 – лише у ($30,8 \pm 9,2$) % ($p < 0,05$); на 5-му міс – у ($80,8 \pm 7,9$) % та ($46,2 \pm 10,0$) % відповідно основної та контрольної груп ($p < 0,05$); на 8-му міс спостереження визначалося відновлення вмісту CD3+ клітин у 100 % хворих ЛГ-2.2, та у ($61,5 \pm 9,7$) % – ЛГ-2.1 ($p < 0,05$) (табл. 5.6).

На 14-му та 20-му міс комплексного лікування з додаванням Ig G, у жодного хворого ЛГ-2.2 не було відмічено зниження рівня CD3+ клітин, проте, у хворих контрольної групи зниження вмісту показника визначалося у ($19,2 \pm 7,9$) % на 14-му міс та у ($11,5 \pm 6,4$) % осіб – на 20-му міс ($p < 0,05$) (див. табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Оцінка субпопуляції лімфоцитів в крові хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл
(ЛГ-2.1 n=26; ЛГ-2.2 n=26)**

Показник		Групи хворих	0 міс		3 міс		5 міс	
			Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m
Т-лімфоцити, абс. (CD3 +) N= 690 -2540 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-2.1	80,8 ± 7,9 *	637±31,5	69,2 ± 9,2 #	624±29,2	53,8 ± 10,0#	618±25,7
		ЛГ-2.2	84,6 ± 7,2	629±30,7	50,0±10,0*#	641±32,4	19,2±7,9***##	657±32,6
	Вище норми	ЛГ-2.1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
		ЛГ-2.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Т-лімфоцити % (CD3+) N= 55 -84 %	Нижче норми	ЛГ-2.1	76,9 ± 8,4 *	50,2±2,8	65,4 ± 9,5 #	49,7±2,6	53,8 ± 10,0#	49,2±2,4
		ЛГ-2.2	80,8 ± 7,9	50,1±2,6	46,2±10,0*#	51,8±2,5	15,4 ±7,2 ***##	52,7±2,1
	Вище норми	ЛГ-2.1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
		ЛГ-2.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Т-хелпери, абс. (CD3+ CD4+) N= 410-1590 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	90±14,2	100,0 ± 0,0	125±16,3	100,0 ± 0,0	217±19,4
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	90±13,5	100,0 ± 0,0	275±14,9	100,0 ± 0,0	367±18,7
Т-хелпери % (CD3+ CD4+) N= 31-60 %.	Нижче норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	5,6±1,2	100,0 ± 0,0	7,9±1,7	100,0 ± 0,0	14,2±2,9
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	5,7±1,1	100,0 ± 0,0	18,4±1,9	100,0 ± 0,0	23,1±2,7
Т-супресори, абс. (CD3+ CD8+) N= 372 -974 кл/мкл	Вище норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	1059±74,2	76,9 ± 8,4 #	1080±81,6	65,4 ± 9,5 #	1085±83,7
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	1062±72,8	53,8±10,0*#	994±18,9	19,2±7,9***##	997±18,5
Т-супресори % (CD3+ CD8+) N= 19 -35 %	Вище норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	66,4±3,2	100,0 ± 0,0	68,3±2,8	100,0 ± 0,0	71,6±2,5
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	67,3±3,1	100,0 ± 0,0	66,5±2,4	100,0 ± 0,0	62,4±2,1
Імунорегуляторн.інд. (CD4 +/CD8 +) N= 1.2 – 2.1 ум. од.	Нижче норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	0,08±0,02	100,0 ± 0,0	0,12±0,02	100,0 ± 0,0	0,20±0,04
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	0,08±0,02	100,0 ± 0,0	0,28±0,06	100,0 ± 0,0	0,37±0,08

Продовження таблиці 5.6

Показник		Групи хворих	8 міс		14 міс		20 міс	
			Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m
Т-лімфоцити абс. (CD3 +) N= 690 -2540 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-2.1	30,8 ± 9,2	629 ± 27,1	19,2 ± 7,9#	672 ± 15,2	11,5 ± 6,4 #	681 ± 8,5
		ЛГ-2.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	Вище норми	ЛГ-2.1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	7,7 ± 5,3	2586±41,7
		ЛГ-2.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	23,1 ± 8,4	2591±42,5
Т-лімфоцити % (CD3 +) N= 55 -84 %	Нижче норми	ЛГ-2.1	26,9 ± 8,9	49,8±2,9	19,2 ± 7,9#	51,3±2,7	11,5 ± 6,4 #	52,8±2,2
		ЛГ-2.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
	Вище норми	ЛГ-2.1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	7,7 ± 5,3 *	86,7±1,5
		ЛГ-2.2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	15,4 ± 7,2	86,9±1,6
Т-хелпери, абс. (CD3+ CD4+) N= 410-1590 кл/мкл	Нижче норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	324±19,8	100,0 ± 0,0	362±10,4	57,7 ± 9,9 #	392±10,2
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	402±7,5	69,2±9,2*#	407±2,9	30,8 ± 9,2*##	408±1,6
Т-хелпери % (CD3+ CD4+) N= 31-60 %.	Нижче норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	19,7±3,1	100,0 ± 0,0	21,0±2,2	65,4 ± 9,5 #	23,0±1,9
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	27,5±2,8	69,2±9,2*#	29,2±1,7	38,5 ± 9,7*#	30,6±0,2
Т-супресори, абс. (CD3+ CD8+) N= 372 -974 кл/мкл	Вище норми	ЛГ-2.1	61,5 ± 9,7	1049±59,5	61,5 ± 9,7#	1024±40,2	53,8 ± 10,0 #	998±21,3
		ЛГ-2.2	23,1 ± 8,4	991±14,7	23,1 ± 8,4	988±13,5	23,1 ± 8,4	984±11,2
Т-супресори % (CD3+ CD8+) N= 19 -35 %	Вище норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	63,8±2,4	76,9 ± 8,4#	59,4±2,3	61,5 ± 9,7 #	56,7±2,1
		ЛГ-2.2	84,6 ± 7,2 *	62,1±2,0	61,5±9,7*#	58,8±1,9	34,6±1,90*#	50,1±1,8
Імунорегуляторн. інд. (CD4 +/CD8 +) Норма 1.2 – 2.1 ум.од.	Нижче норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	0,31±0,11	100,0 ± 0,0	0,35±0,12	76,9 ± 8,4 #	0,40±0,15
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	0,44±0,14	69,2±9,2*#	0,50±0,16	42,3 ± 9,9*#	0,61±0,21

Примітки:

- 1.*- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$);
- 2.**- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,01$);
- 3.***- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,001$);
- 4.#- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,05$);
- 5.##- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,01$);
- 6.###- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,001$).

Рівень Т-хелперів (Т-х) (CD3+ CD4+) в усіх хворих ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 у 100 % був істотно нижчим за норму. Наприкінці 5-го міс спостереження відбувалося поступове зростання показника до $(367 \pm 18,7)$ кл/мкл в ЛГ-2.2 та до $(217 \pm 19,4)$ кл/мкл – в ЛГ-2.1 ($p < 0,05$), на 14-му міс комплексного лікування вміст Т-х у $(30,8 \pm 9,2)$ % хворих ЛГ-2.2 нормалізувався, а у $(69,2 \pm 9,2)$ % - зріс до субнормальних значень $(407 \pm 2,9)$ кл/мкл, тоді як ні в жодного із пацієнтів контрольної групи даний показник на 14-му міс лікування не досягав нормального рівня ($p < 0,01$). Наприкінці 20-го міс спостереження відмічалася нормалізація рівня Т-х у $(69,2 \pm 9,2)$ % осіб ЛГ-2.2, що досягала середніх значень $(830 \pm 15,2)$ кл/мкл, при зростанні до субнормального рівня $(408 \pm 1,6)$ кл/мкл – в $(30,8 \pm 9,2)$ % пацієнтів ($p < 0,05$). Проте, нормалізація показника Т-х в контрольній групі була відмічена на 20-му місяці тільки у $(42,3 \pm 9,9)$ % хворих, та складала $(670 \pm 14,5)$ кл/мкл ($p < 0,05$) (див. табл. 5.6).

Відносний (відсотковий) рівень показника Т-х досягнув нормальних значень у $(30,8 \pm 9,2)$ % випадків хворих ЛГ-2.2 на 14-му міс лікування і в $(61,5 \pm 9,7)$ % ($p < 0,05$) – на 20-му міс; у пацієнтів ЛГ-2.1 відновлення показника визначалося лише в кінці лікування у $(34,6 \pm 9,5)$ % осіб на 20-му міс ($p < 0,05$).

До початку лікування абсолютне число Т-супресорів-кіллерів (Т-с-к) було вище за норму у 100 % хворих обох груп і становило $(1059 \pm 74,2)$ кл/мкл та $(1062 \pm 72,8)$ кл/мкл (при нормі 372 - 974 кл/мкл). Вже на 3-му міс у 12 пацієнтів $(46,2 \pm 10,0)$ % 2-ої групи абсолютна кількість Т-с-к була в межах норми, що майже у 2 рази перевищувало аналогічний показник контрольної групи $(23,1 \pm 8,4)$ % ($p < 0,05$). Усі послідуєчі місяці тенденція до нормалізації абсолютного рівня Т-с була незмінною – 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 ($p < 0,05$), (див. табл. 5.6).

Позитивна динаміка відносного (відсоткового) показника Т-с-к у порівнянні з абсолютним числом відбувалася значно повільніше. А саме, відносний рівень Т-

с-к був вищим за норму протягом перших 5-ти міс у 100 % хворих обох груп. Подальше спостереження показало, що у осіб 1-ої групи відбувалося зростання середнього рівня показника до $(71,6 \pm 2,5) \%$ ($p < 0,05$), а в 2-ій групі – навпаки, з кожним місяцем реєструвалося поступове зниження відсоткового показника Т-с-к з $(67,3 \pm 3,1) \%$ до $(62,4 \pm 2,1) \%$ ($p < 0,05$). Починаючи з 8-го міс у хворих 2-ї групи почали реєструватися випадки з нормальним відносним рівнем Т-с-к, у $(15,4 \pm 7,2) \%$ осіб, при відсутності таких ознак у 1-ої групи ($p < 0,001$).

Починаючи з 8-го міс, у хворих 1-ої групи було відмічено тенденцію щодо зниження середнього відсоткового рівня Т-с-к з $(63,8 \pm 2,4) \%$ до $(56,7 \pm 2,1) \%$ на 20-му міс ($p < 0,05$); в осіб 2-ої групи – з $(62,1 \pm 2,0) \%$ до $(50,1 \pm 1,8) \%$ у відповідні місяці ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що у хворих 2-ої групи на 14-му міс лікування було досягнуто фізіологічного рівня показника Т-с-к (19 - 35 %) у $(38,5 \pm 9,7) \%$ та на 20-му – у $(65,4 \pm 9,5) \%$ ($p < 0,05$). В контрольній групі нормальний рівень був зафіксований з початку 14-го міс лікування у $(23,1 \pm 8,4) \%$ хворих, на 20-му міс у $(38,5 \pm 9,7) \%$ ($p < 0,05$) (див. табл. 5.6).

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 ($p < 0,05$), (див. табл. 5.6).

Таким чином, застосування імуноглобуліну G в комплексному лікуванні хворих на ХРТБ/ВІЛ (ЛГ-2.2) сприяло відновленню клітинної ланки імунітету за рахунок зростання до субнормального рівня Т-х $(408 \pm 1,6)$ кл/мкл – в $(30,8 \pm 9,2) \%$ пацієнтів ($p < 0,05$) та нормалізації у $(69,2 \pm 9,2) \%$ осіб при зниженні до норми 76,9 % Т-супресорів, що призвело до нормалізації імунорегуляторного індексу на 20-му міс у 57,7 % хворих.

Динаміка імунологічних показників гуморальної ланки імунітету хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл

Початковий рівень показника гострофазового білка Ig M сироватки крові був підвищений у $(19,2 \pm 7,9) \%$ хворих ЛГ-2.1 (контрольної групи) та у $(23,1 \pm 8,4) \%$ ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

У пацієнтів контрольної групи протягом перших 5-ти міс лікування було відмічено динамічне зростання вмісту Ig M сироватки крові, а саме, на 3-му міс $(26,9 \pm 8,9) \%$ та на 5-му міс – у $(34,6 \pm 9,5) \%$ осіб ($p < 0,05$); починаючи з 8-го міс підвищення рівня Ig M реєструвалося в меншій кількості випадків – у $(23,1 \pm 8,4) \%$; на 14-му міс спостереження – у $(11,5 \pm 6,4) \%$ та на 20-му міс – у $(3,8 \pm 3,8) \%$ ($p < 0,01$). Показники вмісту Ig M сироватки крові у пацієнтів ЛГ-2.2, які на тлі базової терапії додатково отримували внутрішньовенний Ig G, значно знижувалися: підвищений рівень Ig M на 3-му міс залишався у $(11,5 \pm 6,4) \%$ ($p < 0,05$), на 5-му міс – у $(7,7 \pm 5,3) \%$ ($p < 0,01$), на 8-му – у $(3,8 \pm 3,8) \%$ осіб ($p < 0,001$), та починаючи з 14-го й до 20-го міс спостереження в усіх хворих цей показник відповідав фізіологічній нормі. Тобто, явища гострофазової активності патологічного процесу не реєструвалися (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Показники гуморального імунітету та функціональної активності ЦІК у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (ЛГ-2.1 n=26; ЛГ-2.2 n=26)

Показник		Групи хворих	0 міс		3 міс		5 міс	
			Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m	Q ± m _q %	M ± m
Імуноглобулін М (Ig M, сироватка) N= 0.40 – 2.30 г/л	Вище норми	ЛГ-2.1	19,2 ± 7,9 *#	3,21±0,37	26,9 ± 8,9 #	3,85±0,39	34,6 ± 9,5	3,97±0,38
		ЛГ-2.2	23,1 ± 8,4	3,28±0,35	11,5 ± 6,4 *##	2,95±0,31	7,7 ± 5,3 **#	2,44±0,26
Імуноглобулін G (Ig G, сироватка) N= 7.00 – 16.00 г/л	Вище норми	ЛГ-2.1	61,5 ± 9,7 *#	19,8±1,54	73,1 ± 8,9	22,6±1,58	76,9 ± 8,4	24,5±1,55
		ЛГ-2.2	65,4 ± 9,5	20,6±1,41	53,8 ± 10,0*#	19,1±1,38	38,5 ± 9,7 *#	18,5±1,27
Імуноглобулін А (Ig A, сироватка) N= 0.70 – 4.00 г/л	Вище норми	ЛГ-2.1	38,5 ± 9,7 *#	5,95±0,41	42,3 ± 9,9#	6,78±0,35	50,0 ± 10,0	8,12±0,21
		ЛГ-2.2	42,3 ± 9,9	5,98±0,43	26,9 ± 8,9 *#	5,74±0,35	15,4 ± 7,2 **#	5,25±0,34
Імуноглобулін Е (Ig Е загальний, сироватка) N= до 100,0 МО/мл	Вище норми	ЛГ-2.1	11,5 ± 6,4 *##	128,6±18,3	23,1 ± 8,4#	134,7±18,6	34,6 ± 9,5	158,8±18,9
		ЛГ-2.2	15,4 ± 7,2	139,1±17,5	11,5 ± 6,4 *#	125,6±12,8	7,7 ± 5,3 **#	116,4±10,1
Циркулюючі імунні клітини (великі) N= до 20 оптич.од.	Вище норми	ЛГ-2.1	50,0 ± 10,0 *#	30±6,24	61,5 ± 9,7 #	33±5,02	69,2 ± 9,2	37±4,25
		ЛГ-2.2	53,8 ± 10,0	32±6,26	42,3 ± 9,9 *#	28±4,92	30,8 ± 9,2*#	25±4,13
Циркулюючі імунні клітини (середні) N= 60 - 90 оптич.од	Вище норми	ЛГ-2.1	61,5 ± 9,7 *#	121±14,6	73,1 ± 8,9	134±10,5	76,9 ± 8,4*	145±9,2
		ЛГ-2.2	65,4 ± 9,5	125±14,3	57,7 ± 9,9 *#	119±11,9	42,3 ± 9,9 #	117±9,5
Циркулюючі імунні клітини (дрібні) N=130 –160 оптич.од.	Вище норми	ЛГ-2.1	100,0 ± 0,0	171±16,2	100,0 ± 0,0	177±13,8	88,5 ± 6,4#	182±12,7
		ЛГ-2.2	100,0 ± 0,0	178±16,7	92,3 ± 5,3*	170±9,6	76,9 ± 8,4*#	168±7,1

Продовження таблиці 5.7

Показник		Групи хворих	8 міс		14 міс		20 міс	
			$Q \pm m_q\%$	$M \pm m$	$Q \pm m_q\%$	$M \pm m$	$Q \pm m_q\%$	$M \pm m$
Імуноглобулін М (Ig M, сироватка) N= 0.40 – 2.30 г/л	Вище норми	ЛГ-2.1	$23,1 \pm 8,4$	$3,65 \pm 0,31$	$11,5 \pm 6,4 \#$	$3,58 \pm 0,28$	$3,8 \pm 3,8 \##$	$3,56 \pm 0$
		ЛГ-2.2	$3,8 \pm 3,8 \text{***}$	$2,41 \pm 0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
Імуноглобулін G (Ig G, сироватка) N= 7.00 – 16.00 г/л	Вище норми	ЛГ-2.1	$65,4 \pm 9,5$	$23,2 \pm 1,52$	$46,2 \pm 10,0 \#$	$21,4 \pm 1,49$	$38,5 \pm 9,7 \#$	$21,1 \pm 1,47$
		ЛГ-2.2	$23,1 \pm 8,4 \text{**}$	$18,1 \pm 1,24$	$11,5 \pm 6,4 \text{**}\#$	$17,8 \pm 1,22$	$11,5 \pm 6,4 \text{***}\###$	$17,2 \pm 1,2$
Імуноглобулін А (Ig A, сироватка) N= 0.70 – 4.00 г/л	Вище норми	ЛГ-2.1	$26,9 \pm 8,9$	$7,85 \pm 0,17$	$19,2 \pm 7,9 \#$	$7,54 \pm 0,15$	$7,7 \pm 5,3 \##$	$7,12 \pm 0,14$
		ЛГ-2.2	$7,7 \pm 5,3 \text{**}$	$5,03 \pm 0,22$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
Імуноглобулін Е (Ig Е загальний, сироватка) N= до 100,0 МО/мл	Вище норми	ЛГ-2.1	$15,4 \pm 7,2$	$154,6 \pm 18,5$	$7,7 \pm 5,3 \#$	$151,2 \pm 12,1$	$3,8 \pm 3,8 \#$	$136,4 \pm 0$
		ЛГ-2.2	$3,8 \pm 3,8 \text{**}$	$113,1 \pm 0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$
Циркулюючі імунні клітини (великі) N= до 20 оптич. од.	Вище норми	ЛГ-2.1	$57,7 \pm 9,9$	$36 \pm 4,22$	$38,5 \pm 9,7 \#$	$32 \pm 4,12$	$19,2 \pm 7,9 \#$	$29 \pm 4,07$
		ЛГ-2.2	$23,1 \pm 8,4 \text{*}$	$24 \pm 3,87$	$15,4 \pm 7,2 \text{*}\#$	$23 \pm 2,81$	$3,8 \pm 3,8 \text{***}\###$	22 ± 0
Циркулюючі імунні клітини (середні) N= 60 – 90 оптич.од.	Вище норми	ЛГ-2.1	$65,4 \pm 9,5$	$141 \pm 9,11$	$46,2 \pm 10,0 \#$	$130 \pm 8,90$	$34,6 \pm 9,5 \#$	$122 \pm 7,81$
		ЛГ-2.2	$30,8 \pm 9,2 \text{*}$	$112 \pm 8,90$	$23,1 \pm 8,4 \text{*}\#$	$109 \pm 8,52$	$15,4 \pm 7,2 \text{*}\#$	$101 \pm 7,33$
Циркулюючі імунні клітини (дрібні) N= 130 – 160 оптич.од.	Вище норми	ЛГ-2.1	$80,8 \pm 1,58$	$180 \pm 12,5$	$73,1 \pm 8,9 \#$	$178 \pm 11,9$	$61,5 \pm 9,7 \#$	$175 \pm 10,8$
		ЛГ-2.2	$61,5 \pm 9,7 \text{*}$	$166 \pm 5,8$	$50,0 \pm 10,0 \text{*}\###$	$165 \pm 4,7$	$26,9 \pm 8,9 \text{*}\#$	$163 \pm 2,6$

Примітки:

- 1.*- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$);
- 2.**- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,01$);
- 3.***- різниця достовірна між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,001$);
- 4.#- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,05$);
- 5.##- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,01$);
- 6.###- різниця динаміки показників всередині групи достовірна ($p < 0,001$).

Нормалізація вмісту Ig M відбулася у 100 % осіб ЛГ-2.2 з 14-го міс лікування. В аналогічний період у хворих ЛГ-2.1 IgM був в межах норми тільки у $(88,5 \pm 6,4) \%$ ($p < 0,05$) (див. табл. 5.7).

Антитіла Ig G, що мають підвищитись після загострення запального процесу, віддзеркалюють процеси відновлення імунного захисту. Рівень їх був підвищений до початку лікування у $(61,5 \pm 9,7) \%$ 1-ої та у $(65,4 \pm 9,5) \%$ 2-ої груп хворих на ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ ($p < 0,05$). Далі, у хворих 2-ої групи щомісячно спостерігалось зниження рівня Ig G, який на 14-му міс був підвищений тільки у 3 осіб $(11,5 \pm 6,4) \%$, і на 20-му міс – досягав нормального рівня в 88,5 % досліджених (див. табл. 5.7).

У пацієнтів ЛГ-2.1, що отримували стандартну АМБТ та АРВТ, у перші місяці реєструвалося зростання рівня Ig G, який на 3-му міс реєструвався у $(73,1 \pm 8,9) \%$ та на 5-му – у $(76,9 \pm 8,4) \%$ випадках ($p < 0,05$). Починаючи з 8-го міс відбувалося зниження частоти підвищеного показника у $(65,4 \pm 9,5) \%$, на 14-му – у $(46,2 \pm 10,0) \%$ ($p < 0,05$), та на 20-му – у $(38,5 \pm 9,7) \%$ випадків ($p < 0,05$).

На 20-му міс проведеного лікування була визначена нормалізація вмісту антитіл Ig G у 88,5 % пацієнтів ЛГ-2.2 та у 61,5 % ЛГ-2.1 ($p < 0,05$) (див. табл. 5.7).

При вивченні вмісту Ig A у сироватці крові хворих було відмічено перевищення за норму у $(42,3 \pm 9,9) \%$ ЛГ-2.2 та $(38,5 \pm 9,7) \%$ ЛГ-2.1 ($p < 0,05$). Надалі, у хворих ЛГ-2.2 щомісячно кількість випадків підвищеного рівня Ig A активно зменшувалася та на 8-му міс комплексного лікування реєструвалася тільки у 2 осіб $(7,7 \pm 5,3) \%$ ($p < 0,01$) з абсолютним показником $(5,03 \pm 0,22)$ г/л (при нормі 0.70 – 4.00 г/л). Починаючи з 14-го міс рівень Ig A був нормальним в усіх хворих ЛГ-2.2.

За той самий період дослідження, у пацієнтів ЛГ-2.1 рівень Ig A сироватки крові збільшувався протягом 5 міс, та залишався підвищеним у половини хворих – $(50 \pm 10,0) \%$, й лише з 8-го міс рівень показника зменшився у $(26,9 \pm 8,9) \%$, на 14-му – у $(19,2 \pm 7,9) \%$ ($p < 0,05$), на 20-му – у $(7,7 \pm 5,3) \%$ ($p < 0,01$), з показником середніх значень $(7,12 \pm 0,14)$ г/л (див. табл. 5.7).

На 20-му міс лікування нормальний рівень Ig A у сироватці крові був визначений у 100 % хворих ЛГ-2.2 та у $(92,3 \pm 5,3)$ % випадків ЛГ-2.1 ($p < 0,05$).

При дослідженні вмісту Ig E у сироватці крові визначався його нормальний рівень у більшості хворих обох груп: в ЛГ-2.1 – у $(88,5 \pm 6,4)$ %, в ЛГ-2.2 – у $(84,6 \pm 7,2)$ % випадків ($p < 0,05$). За 20 міс лікування цей показник поступово нормалізувався у 100 % пацієнтів ЛГ-2.2 вже з 14-го міс лікування.

У хворих ЛГ-2.1 імунологічна відповідь на лікування виглядала наступним чином: в перші 5 місяців відбувалося зростання частоти випадків підвищеного рівня Ig E ($p < 0,01$), а з 8-го до 20-го міс – достовірне ($p < 0,05$) підвищення відсотку фізіологічних рівнів Ig E, що наприкінці лікування реєструвалося у $(96,2 \pm 3,8)$ % хворих.

До призначення комплексної терапії рівень великих ЦІК був підвищений у $(50 \pm 10,0)$ % ЛГ-2.1 та у $(53,8 \pm 10,0)$ % хворих ЛГ-2.2. В процесі лікування хворих ЛГ-2.2 частота підвищення вмісту ЦІК (великих) щомісячно знижувалася, та на 20-му міс визначалася лише у 1 пацієнта $(3,8 \pm 3,8)$ %, з середнім рівнем $(22,0 \pm 0,0)$ оптич. од., що наближалось до норми (до 20 оптич. од.).

У пацієнтів ЛГ-2.1 за перші 5 міс реєструвалося суттєве зростання частоти підвищеного рівня високомолекулярних ЦІК у $(69,2 \pm 9,2)$ %, а вже на 8-му міс – реєструвалося зниження показника у $(57,7 \pm 9,9)$ %, на 14-му – у $(38,5 \pm 9,7)$ % ($p < 0,05$) і на 20-му – у $(19,2 \pm 7,9)$ % ($p < 0,05$) із середнім рівнем $(29,0 \pm 4,07)$ оптич.од.

Нормальні показники великих ЦІК на 20-му міс лікування визначалися у $(80,8 \pm 7,9)$ % випадків у хворих, що вживали стандартне лікування (ЛГ-2.1) та у $(96,2 \pm 3,8)$ % – ЛГ-2.2 (див. табл. 5.7).

Середньомолекулярні ЦІК до початку лікування перевищували норму більше, ніж у 60 % досліджених. У хворих ЛГ-2.2 на 20-му міс на тлі комплексного лікування було відмічено зменшення частоти цих випадків в $(15,4 \pm 7,2)$ % хворих, та абсолютних чисел до середнього рівня $(101,0 \pm 7,33)$ оптич.од. (норма 60 - 90 оптич.од.) ($p < 0,05$).

У пацієнтів ЛГ-2.1 протягом перших 5-ти міс зростала частота підвищених значень середніх ЦІК у $(76,9 \pm 8,4)$ % осіб ($p < 0,05$), і тільки з 8-го міс почала спостерігатися позитивна динаміка у вигляді зменшення абсолютних чисел та частоти зустрічаємості підвищених показників, на 20-му міс вміст середніх ЦІК становив $(122,0 \pm 7,81)$ оптич.од., та залишався вищим за норму у $(34,6 \pm 9,5)$ % хворих ($p < 0,05$) (див. табл. 5.7).

Показник низькомолекулярних ЦІК до лікування перевищував норму в усіх пацієнтів обох груп. У хворих ЛГ-2.2 вміст дрібних ЦІК та частота їх наднормальних значень зменшувалися з кожним місяцем й на 20-му міс спостереження перевищений показник залишався у $(26,9 \pm 8,9)$ % хворих ($p < 0,05$), та досягав середнього рівня $(163,0 \pm 2,6)$ оптич.од. (норма 130,0 – 160,0 оптич. од.). У хворих ЛГ-2.1 підвищена кількість дрібних ЦІК починала знижуватися лише з 8-го міс етіотропного лікування, але позитивні зрушення були мало вираженими, та на 20-му міс спостереження у $(61,5 \pm 9,7)$ % осіб зберігався підвищений вміст низькомолекулярних ЦІК з середнім рівнем $(175,0 \pm 10,8)$ оптич. од. Різниці змін показників пацієнтів ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 були достовірними ($p < 0,05$) (див. табл. 5.7).

Тобто, показники усіх видів ЦІК були вищими за референтні значення у більшій кількості хворих. На 20-му місяці лікування вміст великих ЦІК був в межах норми у $(80,8 \pm 7,9)$ % хворих ЛГ-2.1 ($p < 0,05$), та у $(96,2 \pm 3,8)$ % ЛГ-2.2. В той самий період дослідження показники середньомолекулярних ЦІК досягли норми у $(65,4 \pm 9,5)$ % хворих ЛГ-2.1 та у $(84,6 \pm 7,2)$ % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$). Підвищення рівня низькомолекулярних ЦІК наприкінці лікування реєструвалося у $(61,5 \pm 9,7)$ % пацієнтів ЛГ-2.1 та у $(26,9 \pm 8,9)$ % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

Таким чином, в результаті вивчення динаміки показників гуморального імунітету хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл встановлено, що нормалізацію вмісту гострофазового Ig M досягнуто у 96,2 % хворих ЛГ-2.1 та у 100 % – ЛГ-2.2; Ig G, як показника виходу з гострого запального процесу, у 61,5 % й 88,5 %; Ig A – у 92,3 % і 100 % та Ig E – у 96,2 % і 100 % досліджених осіб 1-ої та 2-ої груп відповідно. Вміст великих ЦІК у хворих, що лікувалися в ЛГ-2.2,

досяг нормальних значень у 96,2 %, середніх – у 84,6 %, дрібних – у 73,1 %, у той час, як у пацієнтів контрольної групи ці показники наприкінці лікування реєструвалися у 80,8 %, 65,4 % та 38,5 % відповідно.

Вищенаведене свідчить про патогенетично обґрунтоване підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл при додатковому застосуванні Ig G.

5.7. Результати лікування досліджуваних хворих

Серед досліджених пацієнтів ефективність лікування була вищою на 27 % ($p < 0,05$) в основній групі хворих, що отримувала додатково внутрішньовенний Ig G, відповідно у $(88,5 \pm 6,4) \%$ проти $(61,5 \pm 9,7) \%$ випадків, $p < 0,05$ (табл.5.8)

Таблиця 5.8

Результати лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4 від 200 до 50 кл/мкл

Результат лікування	Хворі з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, ЛГ-2.1 (n=26), ЛГ-2.2 (n=26)		
	Групи хворих	абс	$Q \pm m_q \%$
Вилікування	ЛГ-2.1	16	$61,5 \pm 9,7^*$
	ЛГ-2.2	23	$88,5 \pm 6,4$
Перерва лікування	ЛГ-2.1	7	$26,9 \pm 8,9$
	ЛГ-2.2	3	$11,5 \pm 6,4^*$
Невдача лікування	ЛГ-2.1	0	$0,0 \pm 0,0$
	ЛГ-2.2	0	$0,0 \pm 0,0$
Летальний наслідок	ЛГ-2.1	3	$11,5 \pm 6,4$
	ЛГ-2.2	0	0 ± 0

Примітка. *- встановлена достовірна різниця між групами ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

У пацієнтів ЛГ-2.2 стабілізація клінічного стану та лабораторних показників відбувалася частково вже через 2 тижні прийому АМБТ та імуноглобуліну, завдяки чому їм приєднували АРВТ через 2 тижні лікування туберкульозної інфекції. У порівнянні з пацієнтами контрольної групи, яким АРВТ приєднували в

більш пізні періоди: через 1 міс (30,8 %), через 2 міс (34,6 %), через 3 міс (26,9 %), через 4 міс (7,7 %) прийому АМБП.

Перерви у лікуванні реєструвалися на 15,4 % більше у хворих ЛГ-2.1, ніж у пацієнтів ЛГ-2.2 – в $(26,9 \pm 8,9)$ % та $(11,5 \pm 6,4)$ випадків відповідно, $p < 0,05$. Летальні наслідки були зареєстровані лише серед пацієнтів ЛГ-2.1 в $(11,5 \pm 6,4)$ % випадків.

На підставі аналізу даних вищезазначених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Більш динамічні зміни клінічних ознак відмічалися у пацієнтів ЛГ-2.2 у порівнянні з ЛГ-2.1: у пацієнтів 2-ої групи було відмічено клінічне покращення з самого початку лікування, а у хворих 1-ої групи лише починаючи з 3-го та 4-го міс прийому АМБТ і АРВТ.

2. У хворих обох груп до початку лікування відмічалися наступні системні гематологічні зміни: частіше визначався лейкоцитоз (від 3,5 до 9 разів), ніж лейкопенія; лімфопенія – в 2 рази перевищувала лімфоцитоз; моноцитоз реєструвався в 4 рази частіше, ніж моноцитопенія; нейтрофіліоз був присутній в 1/3 випадків при не частій еозинофілії $(11,5 - 15,4)$ %; тромбоцитопенію діагностовано у 23,1 % випадків; анемію легкого ступеню – у 1/2 хворих, середнього ступеню – в 2 рази рідше та лише в одного пацієнта – важкої форми; у 2/3 хворих визначалося підвищення рівня ШОЕ.

3. Дослідження біохімічних показників у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл показали, що вже до початку прийому АМБТ у більшій кількості хворих визначалися явища холестазу, дистрофії і цитолізу гепатоцитів, збільшення речовин азотистого обміну зі зниженням функціонального стану нирок, що свідчило про високий рівень інтоксикаційного впливу даної коморбідної патології на органи гепато-біліарної та сечо-видільної систем.

4. Хворим на ХРТБ, асоційованим з ВІЛ-інфекцією, з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (контрольної групи) призначення АРВТ було можливим мінімум

через місяць, та деяким пацієнтам лише через 2-3 міс лікування ТБ, що пов'язано з високим ризиком розвитку важких порушень біохімічних показників та виникненням численних побічних реакцій в результаті прийому АМБП другого ряду та АРВТ.

5. Динаміка показників клітинної ланки імунітету продемонструвала позитивні зміни в обох групах пацієнтів, як в абсолютних, так і у відносних (відсоткових) значеннях. Проте, значно вищий позитивний ефект терапії за всіма показниками ($p < 0,01$) визначався у хворих ЛГ-2.2, яким поряд зі стандартною етіотропною терапією додавався внутрішньовенний імуноглобулін G.

6. Показники гуморального імунітету в результаті застосування імуноглобулінотерапії в комплексному лікуванні хворих на ХРТБ/ВІЛ змінювалися наступним чином: підвищений рівень сироваткових імуноглобулінів А, Е, М, G та ЦІК усіх видів (великих, середніх, дрібних) поступово зменшувався з кожним послідовним місяцем спостереження, а при застосуванні тільки етіотропного лікування позитивна динаміка починалася тільки з 8-го міс лікування, та, навіть, на 20-му міс абсолютні показники та частота зустрічаємості наднормального вмісту були вищими, ніж у пацієнтів ЛГ-2.2.

Список друкованих робіт за темою розділу:

1. Пат. № 102241 Україна, № u 2015 03249. 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. 26.10.2015, Бюл. №20. – 4с.

2. Пат. № 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. – 4с.

3. Капрош А.В. Застосування імуноглобулінів у лікуванні хворих на МРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії: метод. рекомендації/уклад.: Мацегора Н. А., Капрош А. В., Лекан О.Я, Бабуріна О.А., Шпота О. Є. – Одеса-2018 – С- 24.

4. Matsegora N. A. Dynamics of hematological parameters in patients with HRTB/HIV with levels of CD4+lymphocytes 200-50 cells/ μ l in imunoglobulin therapy application / Matsegora N. A., Kaprosh A. V. // Journal of Education, Health and Sport. 2019;9(1):365-374.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основним тягарем епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні є ко-інфекція ТБ/ВІЛ. Досі невирішеним питанням у контролі за ТБ в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ. Кількість зареєстрованих випадків з ко-інфекцією ХРТБ/ВІЛ по Україні за 2019 рік склала: МРТБ/ВІЛ - 1406 випадків, туберкульозу з РРТБ у поєднанні з ВІЛ – 249 випадки. Одеська область має найзначніший тягар туберкульозу в Україні та належить до регіонів з високим рівнем МРТБ та ко-інфекції ТБ/ВІЛ. Показник захворюваності на туберкульоз перевищує національний в 2,2 рази, а по ко-інфекції ТБ/ВІЛ майже в 5 разів. В загально світовій когорті лікування хворих на ХРТБ, Україна посідає одне з останніх місць протягом останніх років. Відповідно до рекомендацій ВООЗ ефективність лікування таких хворих має бути не менше, ніж 75%. Показники ефективності лікування хворих на МРТБ невтішні: ефективно пролікованих лише 54,2 %, померлих – 17,4 %, невдач лікування – 10,8 %, перерв лікування – 17 %. Серед контингенту хворих з РРТБ показники ще сумніші: ефективно пролікованих лише 37,5 %, померлих – 6,7 %, невдач лікування – 27,5 %, перерв лікування – 7,5 %.

Основою для лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ є етіотропна хіміотерапія АМБП другого ряду, та призначення АРВТ. Але, поєднання двох високотоксичних терапій у хворих на ХРТБ/ВІЛ з глибокою імуносупресією, супроводжується погіршенням клінічного стану за рахунок побічної дії препаратів, а також через розвиток СВІС та поліорганної дисфункції, навіть на початку АМБТ у 100 % пацієнтів [67, 94, 115]. У зв'язку з цим гостро постає питання пошуку методів патогенетичного впливу, що нормалізують показники імунного статусу хворих на туберкульоз легень і підвищують ефективність етіотропної терапії. Одним із таких методів патогенетичного впливу є застосування Ig G, діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань [54, 61, 78], але для патогенетичного лікування ХРТБ не застосовувався жодного разу.

Вивчення клініко-фармакологічних та імунологічних аспектів застосування внутрішньовенного Ig G як варіанту пасивної імунозамісної терапії у поєднанні з АМБП та АРВТ є актуальним на шляху підвищення ефективності лікування, корекції супутніх розладів гомеостазу та зменшення смертності серед хворих на ХРТБ/ВІЛ.

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

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 %), 47 жінок – 45,2%. Усі хворі знаходилися у стані виразної імуносупресії, яка визначалась за рівнем в крові CD4+ лімфоцитів та складала менше 200 кл/мкл. Пацієнти перебували на лікуванні у відділенні ХРТБ КУ «Одеського обласного протитуберкульозного диспансеру» (ООПТД) з 2012 по 2016 роки. Тривалість лікування становила 20 місяців.

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.

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 менше 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 внутрішньовенний Ig G в комплексі стандартної АМБТ та АРВТ

ЛГ-2 складалася з 52 хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл. В залежності від схеми лікування ЛГ-2 була розподілена 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 внутрішньовенний 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+ менше 50 кл/мкл та CD4+ від 200 до 50 кл/мкл був наступним: 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+ менше 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: внутрішньовенний Ig G призначався за наступною схемою: 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 трьох місяців, потім на п'ятий та восьмий місяці інтенсивної фази, та на чотирнадцятий і двадцятий місяці підтримуючої фази лікування ХРТБ/ВІЛ.

Аналіз результатів дослідження

У досліджених хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії діагностовано наступні ураження легень.

При показниках в крові CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл в 4 рази частіше, ніж при рівні CD4⁺ < 50 кл/мкл, спостерігався інфільтративний ТБ ($p < 0,01$). Майже однаково часто – в 61,5 % та 63,5 % випадках діагностувався дисемінований ТБ, але, при рівні CD4⁺ < 50 кл/мкл, в 3,4 рази частіше реєструвалася міліарна форма ТБ ($p < 0,01$). Крім того, у пацієнтів з дисемінованим ТБ при рівні CD4⁺ < 50 кл/мкл в 9,7 разів, а при міліарному ТБ – в 7,5 разів частіше ($p < 0,01$), ніж у хворих з показниками CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл, відмічалася відсутність деструкцій легеневої тканини ($p < 0,001$), що пояснюється значним пригніченням імунних реакцій з формуванням атипового гранулематозного запалення [47, 56].

Для дисемінованого та міліарного ТБ притаманна гематогенна розповсюдженість МБТ в інші органи та тканини, що пояснювало формування позалегенових форм ТБ переважно у хворих з рівнем CD4⁺ < 50 кл/мкл.

Частіше за все спостерігалися ураження внутрішньогрудних в 59,6 % випадків, внутрішньочеревних 17,3 % лімфовузлів, та плеври 13,5 %, в той час, як для пацієнтів з рівнем CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл були характерні ТБ локалізації у внутрішньогрудних лімфовузлах в 23,1 % та плеврі – в 21,2 % при відсутності внутрішньочеревних уражень.

На початку лікування у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл та CD4⁺ < 50 кл/мкл реєструвалися, відповідно, інтоксикаційні у 86,5 % та у 100 % ($p < 0,05$), респіраторні у 42,3 % та у 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 на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ < 50 кл/мкл (ЛГ-1.2) призвело до зменшення «інтоксикаційних» скарг, які реєструвалися лише 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 на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ від 200 до 50 кл/мкл (ЛГ-2.2) із застосуванням внутрішньовенного Ig G спостерігалось безперервне зменшення частоти «інтоксикаційних» скарг, які спостерігалися 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), $p < 0,05$.

На початку лікування у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл та CD4+ < 50 кл/мкл реєструвалися, відповідно, інтоксикаційні у 86,5 % та у 100 % ($p < 0,05$), респіраторні у 42,3 % та у 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 на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл (ЛГ-1.2) призвело до зменшення «інтоксикаційних» скарг, які реєструвалися лише 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 на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл (ЛГ-2.2) із застосуванням внутрішньовенного Ig G спостерігалось безперервне зменшення частоти «інтоксикаційних» скарг, які спостерігалися 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 ІФХТ та ОКХТ припинення бактеріовиділення (підтверджено мікроскопічно) у хворих основної групи (ЛГ-1.2) спостерігалось в 1,2 рази частіше, ніж у хворих контрольної групи (ЛГ-1.1) ($p < 0,05$). Припинення бактеріовиділення 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 ($p < 0,05$).

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, які отримували додатково внутрішньовенний Ig G в комплексі з АМБТ та АРВТ (ЛГ-2.2), через 8

міс лікування та наприкінці ОКХТ відбувалося припинення бактеріовиділення (підтверджено мікроскопічно) в 2,2 рази частіше, ніж у хворих контрольної групи (ЛГ-2.1), що отримували стандартну АМБТ та АРВТ ($p < 0,05$).

Припинення бактеріовиділення (підтверджено бактеріологічно) через 8 міс застосування Ig G разом з АМБТ та АРВТ у хворих основної групи досягалося в 1,4 рази частіше (96,2 %), ніж у пацієнтів контрольної групи (69,2 %), що отримували АМБТ та АРВТ, ($p < 0,05$). На 20-му міс. ОКХТ у хворих основної групи відбувалося припинення бактеріовиділення в 1,4 рази частіше, ніж у пацієнтів контрольної групи – 84,6 % проти 61,5 % ($p < 0,05$).

За даними рентгенологічних досліджень, в основній групі хворих на фоні додаткового призначення внутрішньовенного Ig G було відмічено рубцювання каверн починаючи з 4-го міс. лікування, зі стабільністю до кінця ОКХТ. Тоді як із 4-х хворих з деструктивними змінами контрольної групи (15,4 %), рубцювання деструкцій відбулося лише в 3-х випадках (11,5 %) після 4-го міс лікування.

Розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у хворих з додатковим призначенням внутрішньовенного Ig G більш активно 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 (53,8 % проти 34,6 %, $p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

За даними гематологічних досліджень у хворих обох груп до початку лікування спостерігалось наступне: частіше визначався лейкоцитоз (від 3,5 в ЛГ-1 до 9 разів в ЛГ-2), ніж лейкопенія; лімфопенія – в 2 рази перевищувала лімфоцитоз; моноцитоз реєструвався в 4 рази частіше, ніж моноцитопенія; нейтрофіліоз був присутній в 1/3 випадків при нечастій еозинофілії (11,5 – 15,4)

%; тромбоцитопенію діагностовано у 23,1 % випадків; анемію легкого ступеню – у 1/2 хворих, середнього ступеню – в 2 рази рідше та лише в одного пацієнта – важкої форми; у 2/3 хворих визначалося підвищення рівня ШОЕ.

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 тривалося 3-4 міс., й лише наприкінці 4-го міс. відбувалося поступове покращення показників гемограми, внаслідок чого на 8-му міс. нейтрофільний лейкоцитоз залишався у 11,5 %, лейкопенія у 3,8 %, лімфоцитоз у 7,7 %, лімфопенія та моноцитоз у 3,8 %, підвищення показника ШОЕ – у 53,8 % хворих. Це пояснюється наростанням інтоксикаційного синдрому, викликаного ендогенною інтоксикацією речовинами зруйнованих МБТ з формуванням системного запалення, а також побічною 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 з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл 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: лейкоцитозу, лімфопенії та моноцитопенії – до 3,8 %, частоти нейтрофілозу – до 7,7 %. Підвищення рівню ШОЕ на 8-му міс спостерігалось у 30,8 % пацієнтів ЛГ-2.1 протягом 4-х міс лікування за стандартною схемою.

У хворих ЛГ-2.2, що лікувалися із застосуванням Ig G, усі елементи лейкограми покращилися швидче. Підвищений рівень ШОЕ залишався у 11,5 % хворих, але досягав субнормальних значень.

Отримані результати віддзеркалювали суттєве зменшення активності інфекційного запалення основної групи хворих на ХРТБ/ВІЛ, яким додатково

призначали Ig G у порівнянні з пацієнтами, що отримували лише стандартну АМБТ та АРВТ.

Біохімічні показники у пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ лімфоцитів нижче 50 кл/мкл були підвищені у більшості випадків ще до початку лікування, в ЛГ-1.1 та ЛГ-1.2, відповідно: гіпербілірубінемія у 84,6 % та у 80,8 %, з середнім рівнем загального білірубіну ($25,9 \pm 4,8$) мкмоль/л та ($28,3 \pm 3,9$) мкмоль/л. Активність АЛТ була підвищена у 1/2 хворих обох груп; АСТ – у 76,9 % (ЛГ-1.1) та 80,8 % (ЛГ-1.2). Показник активності ферменту ГГТП був більше за норму у 92,3 % та 96,2 % осіб. Підвищений рівень креатиніну визначався у 76,9 % хворих ЛГ-1.1, та у 80,8 % хворих ЛГ-1.2. Гіперурикемія реєструвалася у 73,1 % хворих ЛГ-1.1 та у 76,9 % хворих ЛГ-1.2. Отже, ці біохімічні показники віддзеркалювали наявність інтоксикаційного синдрому та стан гепато-ренальної системи.

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 тлі лікування за стандартною методикою на 8-му міс. знизилося до 61,5 %, 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 ($p < 0,01$).

Рівень креатиніну на 8-му міс лікування залишався підвищений в 2,3 рази частіше у хворих ЛГ – 1.1, ніж у хворих ЛГ – 1.2 (53,8 % проти 23,1 %), $p < 0,01$. Підвищений рівень сечовини у досліджених ЛГ-1.1 реєструвався в 38,5 %, тоді як у пацієнтів ЛГ-1.2 у 23,1 % ($p < 0,01$).

У пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4⁺ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл на початку прийому АМБП та АРВТ гіпербілірубінемія реєструвалася у 53,8 % ЛГ-2.1 та у 50 % хворих ЛГ-2.2, й досягала у середньому ($24,6 \pm 2,7$) мкмоль/л та ($25,6 \pm 2,8$) мкмоль/л, що свідчило про наявність холестатичного синдрому. Активність АЛТ зросла вище норми у 30,8 % 1-ої та у 34,6 % 2-ої групи хворих. Збільшену активність АСТ виявлено у 53,8 % випадках контрольної і 57,7 % основної груп,

до середніх значень в 1,5 рази вище за норму. Показник ферменту ГГТП був вище норми у 42,3 % та 46,2 % хворих ЛГ-2.1 та ЛГ-2.2 відповідно. Підвищення креатиніну діагностовано у 50 % пацієнтів ЛГ-2.1 та у 53,8 % хворих ЛГ-2.2, яке в середньому складало $(123,1 \pm 3,6)$ мкмоль/л та $(127,6 \pm 7,2)$ мкмоль/л. Сечовина була вище за норму в 38,5 % хворих 1-ої та в 42,3 % 2-ої групах, й досягала рівня $(9,1 \pm 0,4)$ ммоль/л та $(9,3 \pm 0,6)$ ммоль/л, відповідно.

На тлі проведеного стандартного лікування у хворих ЛГ-2.1 гіпербілірубінемія зменшилася в 1,4 рази та залишалася у 26,9 % на 8-му міс, при середньому значенні $(22,3 \pm 1,6)$ мкмоль/л ($p < 0,01$); в осіб ЛГ-2.2 вона залишалася високою тільки у 2-х пацієнтів – 7,7 % ($p < 0,01$) при середньому значенні $(21,2 \pm 1,6)$ мкмоль/л. Підвищення показника АЛТ на 8-му міс значно рідше зустрічалося в обох групах, але визначалося в 4,1 рази частіше у хворих ЛГ-2.1: у 15,4 % проти 3,8 % ЛГ-2.2 ($p < 0,01$). Чисельність випадків підвищення рівня АСТ переважала в ЛГ-2.1 (30,8%) у порівнянні з ЛГ-2.2 (11,5 %) $p < 0,01$. Показник ГГТП залишався вище норми у 38,5 % у хворих ЛГ-2.1 та у 4-х випадках (15,4 %) пацієнтів ЛГ-2.2 ($p < 0,01$). Гіперкреатинінемія на 8-му міс лікування реєструвалася у 38,5 % хворих ЛГ-2.1 $(121,5 \pm 9,5)$ мкмоль/л, та у 7,7 % випадків ЛГ-2.2 на рівні $(118,5 \pm 0,7)$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Частота гіперурикемії у хворих ЛГ-2.1 знизилася до 26,9 % випадків, у пацієнтів ЛГ-2.2 – до 3,8 % ($p < 0,001$).

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.

Результатами лабораторних імунологічних досліджень хворих на ХРТБ/ВІЛ визначалися порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету, а саме: зменшення абсолютної кількості CD4 + лімфоцитів (< 50 та від 200 до 50 кл/мкл), 100 %-го підвищення вмісту Т-супресорів-кілерів (Т-с-к) і зниження імунорегуляторного індексу у 100 % обстежених, підвищення рівня гострофазового Ig M зі зниженням рівня Ig G та збільшенням вмісту ЦІК, що відповідало стану глибокої імуносупресії.

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 і 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 до кінця курсу лікування 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 М 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 М послідовно знижувалися й вже на 8-му міс реєструвалися у 2-х пацієнтів в 7,7 %, на 20-му міс – в одного 3,8 %, що призвело до нормалізації вмісту Ig М 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 ЦІК нормалізувався у 84,6 % хворих ЛГ-1.2 та у 69,2 % пацієнтів ЛГ-1.1 ($p < 0,05$). Значення середньомолекулярних ЦІК досягли норми у 39 % хворих ЛГ-1.1 та у 65 % ЛГ-1.2 ($p < 0,05$). Низькомолекулярні ЦІК були в нормі у 19,2 % пацієнтів ЛГ-1.1 та у 61,5 % ЛГ-1.2 ($p < 0,05$).

У хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл наприкінці 20-го міс лікування відмічалася нормалізація рівня Т-х у 69,2 % осіб ЛГ-2.2, 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 показника Т-х в ЛГ-2.1 була відмічена на 20-му місяці 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-супресорів-кілерів 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 показника гострофазового білка Ig М сироватки крові 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 % пацієнтів ЛГ-2.1 та у 26,9 % ЛГ-2.2 ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що в процесі лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ як з $CD4^+ < 50$ кл/мкл, так і при рівні від 200 до 50 кл/мкл, за стандартною схемою АМБТ та АРВТ спостерігалася двофазна динаміка клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників: спостерігалася 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 гострофазового 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 комплаєнсу до лікування та/або формування небажаних ускладнень перебігу хвороби.

Лише на 4-му міс в ЛГ-2.1 та 5-му міс 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 ЛГ-1.1 та ЛГ-2.1 хворих).

При додатковому застосуванні Ig G у комплексній терапії хворих на ХРТБ/ВІЛ вже на 2-му тижні лікування та надалі визначалася стабільна позитивна тенденція до нормалізації та/або зниження рівнів білірубіну, АЛТ, АСТ, ГГТП, креатиніну, сечовини, що свідчило про зменшення інтоксикаційного навантаження, та 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 на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл та рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл були наступними.

Ефективність лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл 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 $(80,8 \pm 7,9)$ % основної групи проти $(53,8 \pm 10)$ % хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Зниження ефективності лікування у хворих ЛГ-1.1 відбулось за рахунок перерв у лікуванні $(30,8 \pm 9,2)$ %, 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 $(15,5 \pm 7,2)$ % випадків. Пацієнтам ЛГ-1.1 призначення АРВТ було можливим в більш пізні терміни - через 1 міс $(15,4 \%)$, через 2 міс $(42,3 \%)$, через 3 міс $(15,4 \%)$, через 4 міс $(26,9 \%)$ прийому АМБП, що було обумовлено клініко-лабораторною нестабільністю.

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 $(88,5 \pm 6,4)$ % проти $(61,5 \pm 9,7)$ % випадків, $p < 0,05$.

Перерви у лікуванні реєструвалися на 15,4 % більше у хворих ЛГ-2.1, ніж у пацієнтів ЛГ-2.2 – в $(26,9 \pm 8,9)$ % та $(11,5 \pm 6,4)$ випадків відповідно, $p < 0,05$. Летальні наслідки були зареєстровані лише серед пацієнтів ЛГ-2.1 в $(11,5 \pm 6,4)$ % 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 етіотропної терапії АМБТ та АРВТ сприяє підвищенню ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії завдяки патогенетичній, імунозамісній та імуномодуючій 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, коморбідний 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 – 61,5 %).

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.

СПИСОК ВИКОРОСТАННИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – №2. – С. 7-13.
2. Асмолов О. К. Аналіз лікарняної летальності хворих на сполучену патологію ВІЛ/СНІД та туберкульоз у туб стаціонарі / О.К. Асмолов, О.В. Павлова, Т.Д. Котлярова //Укр.пульм.журнал. – 2006.-№1.-С.61-62.
3. Бабаева И. Ю., Демихова О.В., Земскова З.С. и др. Патоморфологические особенности диссеминированного туберкулеза на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких - 2011. - № 5. - С.44 – 45.
4. Бабаева И. Ю., Демихова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулёз лёгких у больных ВИЧ-инфекцией. – М: Нью-Терра, 2010. –163 с
5. Бабаева И. Ю., Кондратьева Е.Г., Шаполовский В.В. и др. Вторичные заболевания у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ -инфекции ///Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. - №3. - С. 42-46.
6. Бабаева И. Ю., Фролова О.П., Демихова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. - 2006. - № 10. - С.20 -25.
7. Барбова А. І., Журило О. А., Алієва Н. М., Трофімова П. С., Миронченко С. В. Експериментальні дослідження по підвищенню ефективності виділення мікобактерій з клінічного матеріалу хворих на туберкульоз легень з використанням рідкого живильного середовища middlebrook 7h9 в системі bactec mgit 960.Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 3, С. 55–60.
8. Барбова А. І., Гайова Л. В., Журило О. А., Трофімова П. С., Алієва Н. М. Використання нової молекулярно-генетичної системи Genotype і рідкого живильного середовища для швидкої діагностики туберкульозу//ScienceRise. Medical science. - 2015. - № 10(3). - С. 29-37.
9. Барбова А. И. Современные подходы к диагностике мультирезистентного туберкулеза // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 2. — С. 28—29.

10. Барбова А. І. та ін. Застосування автоматизованої системи MGIT для діагностики туберкульозу легень і визначення медикаментозної стійкості мікобактерій: метод. реком. — К.: ІФП, 2007. — 24 с.

11. Барбова А. І., Черенько С. О., Старичек Г. В., та ін. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу// Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 1 (24). — С. 14 — 16.

12. Батыров Ф. А., Скопин М. С., Корнилова З. Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления //Пробл. туберкулеза и болезней легких. — 2007. № 1. - С. 22-26.

13. Беляков Н. А., Рахманова А. Г. Вирус иммунодефицита человека. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.

14. Бобкова М. Р. ВИЧ-инфекция и генетика человека // Тер.архив. - 2010. - No 12. - С.78-84.

15. Бобкова М. Р., Лаповок И. А. Лабораторные методы дифференциальной диагностики острой, ранней и текущей ВИЧ-инфекции (лекция) //Клинич. лаб. диагностика. - 2007. - No 12. - С.25-36.

16. Бобкова, М. Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция / М.Р. Бобкова. М: М-Вести, 2006.- С.103.

17. Богомолов Б.П. Диагностика вторичных и первичных менингитов //Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2007. - № 6.- С. 44-49.

18. Бойчук С.В. Роль интерлейкина 7 (IL-7) в патогенезе и терапии ВИЧ-инфекции / С.В. Бойчук, П.Д. Дунаев // Цитокины и воспаление. 2008. - Т. 7, № 1. - С. 3-7.

19. Бойчук, С.В. Роль интерлейкина-2 в патогенезе и терапии ВИЧ-инфекции / С.В. Бойчук, П.Д. Дунаев //Казанский медицинский журнал. -2008.-Т. 89, № 1, С. 20-23.

20. Большакова И.А., Корецкая Н.М. Биологические свойства микобактерий у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных больных

диссеминированным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4 - С.59-60.

21. Бондаренко В.Н., Рузанов Д.Ю. Клиническое течение туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных// Український пульмонологічний журнал. - 2008. - № 4. - С. 21-24.

22. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2011. — № 1. — С. 13—19.

23. Бялик И.Б., Черенько С.О., Петренко В.М. та ін. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 1. — С. 43—46.

24. Валиев Н.Р., Хаертынова И.М, Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.Н. Особенности лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4 - С. 76-77.

25. Валиев Р.Ш., Хаертынова И.М., Романенко О.М., др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза. - 2005. - № 10. - С. 31-34.

26. Вартанян Ф.Е., Шаховский К.П. Туберкулёз: проблемы и научные исследования в странах мира // Пробл. туб. – 2002. - № 2. – С. 48 – 50.

27. Вигриянов В.Ю., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П, Поляков А.Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции //Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №4. - С. 83-84.

28. Вишневская А.М., Мамедова Э.С., Федоренко С.В. и др. Клинико-патологоанатомическая характеристика туберкулезного поражения центральной нервной системы в ассоциации с ВИЧ-инфекцией//Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ- инфекции. Сборник материалов. - Гомель, 2011. - С. 51-53.

29. Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных

локализациях заболевания // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. - № 12. - С.5-8.

30. Волкова К.И. Туберкулез в период эпидемии ВИЧ/СПИДа и наркомании// Пробл. туберкулеза. – 2001. - № 2. - С. 61-65.

31. Волошин Я.М., Калабуха И.А., Хмель О.В. и др. Туберкулез легких, плевры и ВИЧ-инфекция (клинико-рентгенологические, лабораторные аспекты диагностики, результаты лечения) // Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ- инфекции. Сборник материалов.-Гомель, 2011. - С. 38-39.

32. Гоженко А.І. та ін. Роль порушення гомеостазу у перебігу ВІЛ-інфекції //Інфекційні хвороби. - 2010. - № 3. - С.32-36.

33. Голубовська О.А., Ніколаєва О.Д., Климанська Л.А. та ін. Клінічні форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — № 4 (19). — С. 5—12.

34. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция/СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. – М.: Медицинская книга. – 2003. – 124с.

35. Гусева С.А., Курищук К.В. Применение иммуноглобулина для внутривенного введения в клинической практике. Киев.:Логос. – 2004. - С.46.

36. Гусейнов Г.К., Магомедов М.С. Случай кавернозного туберкулеза головного мозга // Проблемы туберкулеза. - 2010. - № 2. - С.46-48.

37. Долгова Е.А., Альварес-Фигероа М.В., Лобашева Г.П. и др. Определение лекарственной устойчивости к рифампицину у больных туберкулезом, находящихся на стадии вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции //Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4 - С. 129-130.

38. Ермак, Т.Н. Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией 15-летнее наблюдение. / Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, Б.М. Груздев // Терапевтический архив. - 2004. - № 4. - С. 18-20.

39. Ермак, Т.Н. Клиническая диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни / Т.Н. Ермак, Т.М. Ревкова, П.А. Скворцов. 2004. - № 4. - С. 52-54.

40. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных// Проблемы туберкулеза. - 2005. - № 10. - С. 20-27.
41. Ершов, Ф. И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский, М. В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 1. - С. 3-6.
42. Євстигнєєв І.В., Пісоцька Л.А. Гематологічні прояви ВІЛ-інфекції //Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2010. - № 5-6. - С.40-44.
43. Живиця Д.Г. Динаміка імунологічних показників у хворих на ВІЛ-інфекцію на фоні високоактивної антиретровірусної терапії //Інфекційні хвороби. - 2007. - № 4. - С.26 – 29.
44. Залялиева М.В., Л.С. Агзамова, Р.С. Прохорова и др. Состояние гуморального иммунитета на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Российский аллергологический журнал. — 2007, № 3, приложение 1. - С. 13-15.
45. Залялиева, М.В. Оценка общего Ig Е при ВИЧ-инфекции/М.В. Залялиева//Медицинская иммунология. 2004. - Т. 6, № 3-5. - С.309.
46. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л., ВИЧ-инфекция и СПИД. – Киев, «Здоровье», 2003. – С.181-186.
47. Зверев В.В., Бойченко М.Н., Волчкова Е.В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение и профилактика. – М.: Р.Валент, 2010. –260с.
48. Зими́на В.Н., Батыров Ф.А., Халина С.Н.. Васильева И.А. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции //Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4 - С. 153-154.
49. Зими́на В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А. Особенности диагностики и течения туберкулеза органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции// Проблемы туберкулеза у больных с ВИЧ- инфекцией. - 2009.- № 7. - С. 87-88.
50. Зими́на В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А., Яровая Ж.Ю. Особенности течения и эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Проблемы туберкулеза. - 2010. - № 3. - С. 23-26.

51. Зими́на В.Н., Кра́вченко А.В., Ба́тыров Ф.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний// Инфекционные болезни, 2010. - Т8, № 3. - С. 5-8.

52. Зозуляк В.І., Зозуляк Н.В., Пилипенко І.І. Особливості порушення біохімічних показників функції печінки у хворих на деструктивний туберкульоз легень та їхня корекція // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2015.— № 2 (21).— С. 85—89. http://tubvil.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=21

53. Зюзя Ю.Р., Зими́на В.Н., Ба́тыров Ф.А. и др. Причины летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - № 4 - С. 158-159.

54. Ива́нов А.К., Е.Н. Виноградова, Н.В. Фоменкова и др. Анализ летальности у больных туберкулезом и ВИЧ // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. № 10. - С. 46-48.

55. Исаков, И.В. Оценка функционального состояния лимфоцитов крови у ВИЧ-больных / И.В. Исаков // Медицинская иммунология. 2004. - Т.6, № 3-5.-С. 310.

56. Исаков, И.В. Оценка экспрессии маркеров активации на лимфоцитах периферической крови у ВИЧ-инфицированных на фоне проводимой антиретровирусной терапии / И.В. Исаков // Медицинская иммунология. -2004. Т. 7, № 2-3. - С. 301-302.

57. Казмірчук В.Є. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями // Внутрішня медицина. — 2007. — № 4. — С. 36—44.

58. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Мартынова Е.В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких.- 2009.-№11.- С.40-48.

59. Колочева, Т.И. Уровни иммуноглобулинов в сыворотках крови ВИЧ-инфицированных / Т.И. Колочева, С.С. Решетников // Иммунология инфекций. 2007. - Т. 9, № 2-3. - С.62.

60. Корж О.В., Трунова О.А., Мозговий В.В. та ін. Гематологічні та біохімічні розлади у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з різним

станом імунітету// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 1 (12). — С. 51—56.

61. Лапач С.М., Чубенко А. В., Бабич П. М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

62. Леоненко-Бродецька О.М. Виявлення, клінічний перебіг та лікування туберкульозу в інфікованих ВІЛ осіб та хворих на СНІД: Автореф. Дис.. ...канд.. мед. Наук: спец. 14.06.21 «Фтизіатрія». — К., 2005.- С.20

63. Лепшина С.М. Проблемы химиорезистентного туберкулеза на современном этапе / С.М. Лепшина // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2008. — Т 17, № 1. — С. 77-80.

64. Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И. и др. Больные туберкулезом в структуре поражений легких у больных ВИЧ -инфекцией. //«Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. 25-26 мая 2005 г.» М., - 2005.- С.104-106.

65. Ліскіна І.В., С.Д. Кузовкова, О.А. Журило, А.І. Барбова [та ін.] Клініко-лабораторні особливості перебігу мультирезистентного туберкульозу легень в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2011. — № 2 (05). — С. 5-10.

66. Любаева, Е.В. Качество жизни и индивидуальные психологические особенности личности пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / Е.В. Любаева, С.Н. Ениколопов, А.В. Кравченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. - № 3. - С. 38-41.

67. Ляшенко, В. А. Распознавание «своего» как необходимая функция иммунной системы / В. А. Ляшенко // Медицинская иммунология. 2004. — Т. 6, №3-5.- С. 170-175.

68. Майорова М. О., Пьянзова Т. В. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 4. — С.49—54.

69. Мальцев Д.В. Иммуноглобулинолечение сепсиса // Хірургія України. - 2016. - № 2. – С. 120-127.
70. Матвієнко Ю.О., Панасюкова О.Р. Гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень// Астма та алергія. — 2018. — № 2. — С. 12 — 19. doi.org/10.31655/2307-3373-2018-2-12-19
71. Мишин В.Ю., О.Г. Комисарова, В.И. Чуканов, А.С. Кононец Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулёзом лёгких, выделяющих микобактерии туберкулёза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулёзным препаратам // Проблемы туберкулеза. — 2009. – №2. – С. 50–52.
72. Наказ МОЗ України № 620 від 4.09.2014 р «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на туберкульоз».
73. Наказ МОЗ №1039 від 31.12.2014 «Про Затвердження та впровадження медико-технологічних інструментів зі стандартизації медичної допомоги при ко-інфекції (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)».
74. Наказ МОЗ України №1462 від 27.06.2019 р «Про затвердження Інструкції з мікробіологічної діагностики туберкульозу»
75. Николаева О.Д. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: патогенез, диагностика, лечение //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2010. - No 3. - С.47-53.
76. Нізова Н.М., Колеснікова І.П., Боброва А.О. та ін..Аналіз ефективності лікування ВІЛ - інфекції/СНІДу в Україні за результатами когортних спостережень / //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010, No 1. - С.41-46.
77. Окусок О.М., Грищук Л.А. Вплив токсичного ураження печінки на ефективність лікування хіміорезистентного туберкульозу легень // Інфекційні хвороби.— 2016.— № 4.—С. 77—81. doi: 10.11603/1681-2727.2016.4.7220.

78. Панасюкова О.Р., Кадан Л.П. Цитокіни і туберкульоз (огляд літератури) [Електронний ресурс] — 2008. — 18 с. — Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2008/panasiukova2008.pdf>.
79. Перельман М.И., Корякин В. А., Богадельникова И. В. Фтизиатрия. ОАО Издательство «Медицина», 2004. – С. 57-102.
80. Петренко В.И. Фтизиатрия: Учебник — К.: Медицина, 2008. — 488 с.
81. Петренко В.І. Медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ- інфекція. — 2010. — № 2. — С. 5—9.
82. Петренко В.І., Долинська М.Г., Разнатовська О.М. Позалегеневий і міларний туберкульоз у хворих на туберкульоз/ВІЛ.— К.: ДКС Центр, 2015.— 112 с.
83. Петренко В.І., Процюк Р.Т. Проблема туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2015. — № 2 (21). — С. 16—29.
84. Підгірний Я.М. Імуноterapia: стратегічний напрямок лікування хворих з тяжким сепсисом // Клінічна хірургія. 2005. - № 7 - С.32-37.
85. Платонова І.Л., Ткач О.А., Сахелашвілі М.І. Оцінка ефективності антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – №2. – С. 21–25.
86. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР - МЕД, 2003. — 488 с.
87. Процюк Р.Г., Москаленко В.Ф., Петренко В.І. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД. — К.: Медицина, 2009. — 424 с.
88. Процюк Р.Г., Процюк Є.Р. ВІЛ-інфекція/СНІД — актуальна проблема в Україні// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ- інфекція. — 2011. — № 2. — С. 69—81.
89. Розенберг, В.Я. Взаимосвязь показателей иммунитета и гемостаза у больных с ВИЧ-инфекцией / В.Я. Розенберг, А.Н. Бутыльский // Медицинская иммунология. 2004. - Т. 6, № 3-5. – С. 331.

90. Рымаренко Н.В. Нарушения ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных //Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2010. - № 2. - С.70-73
91. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/вич-инфекция и гепатитом// Туберкулез и болезни легких — 2017. — 95(9) С. 25 —29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29>
92. Сахелашвілі М. І., Платонова І. Л., Штибель Г. Д. та ін. Частота і структура мультирезистентного та туберкульозу легень із розширеною резистентністю у дорослих Львівської області// Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017— № 1 (28).— С. 24—27.
93. Світлична С.Г. Туберкулез в поєднанні з ВІЛ-інфекцією: особливості діагностики та лікування в умовах стаціонару // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — № 7. — С. 14—15.
94. Світлична Т.Г., Хурса Д.М. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД //Інфекційні хвороби. - 2008. - № 1. - С.28-30.
95. Статистичні дані ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» [Електронний ресурс], 2019 р - <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb/analitichno-statistichni-materiali-z-tb>
96. Стрельцова Е.Н., Рыжкова О.А. Структурные маркеры интоксикации и средние молекулы у больных туберкулезом легких [Текст] // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 33-36.
97. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции// Клиническая медицина. — 2010. — № 6. — С. 14—19.
98. Сячина Е.А., Плотникова Ю.К., Передельская Г.И. Течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Журн. инфекцион. патол. — 2003. — № 10 (4). — С. 102—103.
99. Тодорико Л.Д., Петренко В.И., Гришин М.М. Резистентность микобактерий туберкулеза — мифы и реальность // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2014.— № 1.— С. 60—67.

100. Туберкулез [Електронний ресурс]. Информационный бюллетень ВОЗ, Октябрь 2016 г.— <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>.

101. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ. Экспертное мнение. [Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region. Expert opinion] Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

102. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник): Укр. центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України, Центр медичної статистики МОЗ України: К., 2016 р. — 235 с

103. Фещенко Ю. І., О. А. Журило, А. І. Барбова Лабораторна діагностика туберкульозної інфекції : навч. посіб. / . - Київ : Медицина, 2019. – С. 92-97 .

104. Фещенко Ю.И. Терапевтические возможности инновационного иммуномодулятора в пульмонологии и фтизиатрии / Ю.И. Фещенко, С.Г. Ищук, Ю.А. Матвиенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №3. – С. 50–54.

105. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення / Ю.І. Фещенко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2011. – №4. – С. 41–43.

106. Фещенко Ю.І. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 1. — С. 5—9.

107. Фещенко Ю.І. та ін. Сучасні тенденції вивчення проблем туберкульозу [Електронний ресурс]. — К., НІФП, 2013. — 54 с. — Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/naukday2013.pdf>.

108. Фещенко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення // Укр. хіміотер. журн. — 2011. — № 1—2. — С. 4—10.

109. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н. А., Погребна М. В. та ін. Лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів:

основні причини низьких результатів // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 2 (25). — С. 22—30.

110. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Обґрунтування скорочених режимів хіміотерапії для хворих на МРТБ за вітчизняним досвідом // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 2. — С. 35—37.

111. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Процик Л.М., Погребна М.В. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД)// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2017. — №4(31). — С. 21—28.

112. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Організація контролю за хіміорезистентним туберкульозом. Виробниче видання. — К.: Здоров'я, 2013. — 704 с.

113. Фещенко, Ю.І., Мельник В. М., Зайков С. В. та ін. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні // Укр. пульмонол. журн. — 2016. — № 1. — С. 5—9.

114. Хаертынова И.М., Валиев Р.Ш., Цибулькин А.П. и др.. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом // Пробл. Туб. и болезней легких. — 2009.- №6. — С.41-46.

115. Хасанова Г.Р., Биккинина О.И., Анохин В.А. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции // Саратовский науч.-мед.журн.- 2013.- Т.9, №3. — С.508-512.

116. Хасанова Г.Р., Степанова Е.Ю., Анохин В.А. и др. Анемия и ВИЧ-инфекция // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7. №3.

117. Чемич М.Д., Піддубна А.І. Клініко-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції //Вісник Сумського держ. універ-ту. - 2009. - No 2. - С.173-182.

118. Черенько С.О. та ін. Групи ризику щодо визначення мультирезистентності МБТ у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, які раніше лікувались, та рецидиви захворювання // Збірн. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.А. Шупика. — 2008. — Вип. 17, кн. 2. — С. 693—698.

119. Черенько С.О., Литвиненко Н. А., Барбова А. І. та ін. Частота та профіль медикаментозної резистентності МБТ у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширеною резистентністю залежно від випадку захворювання, характеру та тривалості попереднього лікування // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2013. — № 2 (13). — С. 19—25.

120. Черенько С.О., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Ефективність левофлоксацину в комплексному лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та туберкульоз із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 3. — С. 22—26.

121. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть I) / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — №4. — С. 53–58.

122. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет (Часть II) / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. — 2011. — №1. — С. 29–32.

123. Чернушенко Е.Ф., Кадан Л.П., Панасюкова О.Р. и др. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 2. — С. 39—43.

124. Чопяк В.В., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О. Імуноглобуліни для доведеного застосування – перспективи застосування в Україні. Мистецтво лікування. - 2005 . - №4(20). - С.98-103.

125. Шальмін О.С., Ясінський Р.М., Растворов О.А. та співавт. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень//Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2014. — No 4. — С.58-63. http://tubvil.vitapol.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=19

126. Agard C. A Multistage Tuberculosis Vaccine that Confers Efficient Protection Before and After Exposure / C. Agard, T. Hoang, J. Dietrich et al. // Nature Medicine. — 2011. — N 17. — P. 189—194.

127. Altare F., Casanova J.L. IL-12 et IFN- : Un axe cly de l'immunity antimycobacterienne chez l'homme // Med. sci. - 2001. - 17, N 11. - P. 1112-1119.

128. Antonenko KO, Kresyun VI, Antonenko PB. Mutations leading to drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection in Ukraine. *Central European Journal of Medicine*. 2010;5(1):30–35.
129. Antonenko PB, Kresyun VI, Antonenko KO. Clusters of *Mycobacterium tuberculosis* Genotypes in Odesa Region. / *Mikrobiol Z*. 2016 Mar-Apr;78(2):103-10.
130. Atun R. A., Lebcir R. M., Drobniewski F. et al. Higt coverage with HAART is required to substantially reduse the nambe of deaths from tuberculosis system dynamics simulation // *Int J STD AIDS*. – 2007. - № 18. – P. 267 –273.
131. Baalwa J, Mayanja-Kizza H, Kanya M.R. et al. Worsening and unmasking of tuberculosis in HIV-1 infected patients after initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda // *Afr Health Sci*. – 2008. - № 8. – P.190-195.
132. Bacaër N., Ouifki R., Pretorius C. et al. Modeling the joint epidemics of TB and HIV in a South African township // *J Math Biol*. – 2008. – Vol. 57, № 4. – P. 557-593.
133. Baltta A. Trial finds simultaneous HIV / tuberculosis treatment beneficial // *The Lancet infectious diseases*. – 2008. - № 8. – P. 669.
134. Bernaerts A., Vanhoenacker F. M., Parizel P. M. et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings // *Eur. Radiol*. - 2003. - V. 13, № 8. - P. 1876-1890.
135. Boom W.H., Wallis R.S., Chervenak K.A. Human *Mycobacterium tuberculosis*-resictive CD4⁺ T-cell clones: heterogeneity in antigen recognition, cytokine production, and cytotoxicity for mononuclear phagocytes // *Infect. Immun*. – 2001. – Vol. 59. – P. 2737-2743.
136. Bourgart A., Crcelain G., Martinez V. et al. Explosion of tuberculin-specific TH1 immuneresponse induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV-coinfected patients / *AID*. – 2006, 20: F1 – F2.
137. Breen R.A., Smith C.J., Cropley I. et al. Doed immune reconstitution syndrome promote active tuberculosis in patients receiving highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. – 2005, 19:1201-16.

138. Castro R.M., Kallas E.G., Rodrigues D.S. et al. Interferon- and tumour necrosis factor-production by CD4⁺ T and CD8⁺T lymphocytes in AIDS patients with tuberculosis // *Clin. and Exp. Immunol.* - 2005. - V. 140, № 3. -P. 491-497.
139. Chiang C.Y. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future / C.Y. Chiang, R. Centis, G.B. Migliori // *Respirology.* – 2010. – Vol. 15(3). – P. 413-432.
140. Corbett E.L., Churchyard G.J., Charalambos S. et al. Morbidity and mortality in South African gold miners: Impact of untreated disease due to human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Diseases.* - 2002. - Vol.34, № 9.- P. 1251-1258.
141. Datiko D.G., Yassin M.A., Chekol et al. The rate of TB-HIV co-infection depends on the prevalence of HIV infection in a community // *BMC Public Health.* – 2008. – Vol. 30, N 8. – P. 266.
142. Dembele' M., Saleri, N., Carvalho A.C. et al. Incidence of tuberculosis after HAART initiation in a cohort of HIV-positive patients in Burkina Faso // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* - 2010. – V. 14, № 3, P. 318-323.
143. Foundraïne N.A., Hovenkamp E., Natermans D.W. et al. Immunopathology as a result of HAART in HIV-1-infected patient / *AIDS.* – 1999. – 13 : 177 –84.
144. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: reappraisal / *Clin. Infect. Dis.* – 2009, 48: 101 – 7.
145. French M.A., Lenzo N., John M. et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART / *HIV Med.* – 2000, 1 : 107 – 15.
146. Gheorghiu M., Mangalagiu N. M., Dumitrascu A., Coculescu M. Pituitary apoplexy mimicking tuberculous meningitis- 2 cases reports // *Acta endocrinol.* - 2008. - V. 4, № 4.- P. 494.
147. Giamarellos-Bourboulis EJ, Apostolidou E, Lada M, Perdios I, Gatselis NK, Tsangaris I, Georgitsi M, Bristianou M, Kanni T, Sereti K, Kyprianou MA, Kotanidou A, Armaganidis A; Hellenic Sepsis Study Group. Kinetics of circulating immunoglobulin M in sepsis: relationship with final outcome. *Crit Care.* 2013 Oct 21;17(5):R247. doi: 10.1186/cc13073.

148. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf.ua=1>, accessed 23 July 2019).
149. Golub J.E., Astemborci J., Ahmed M. et al. Long – term effectiveness of diagnosis and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV –infected and at – risk injection drug users // *Acquir Immune Defic Syndr.* –2008. - №15;49. – P. 532 – 537.
150. Gomez HG, Gonzalez SM, Londoño JM, Hoyos NA, Niño CD, Leon AL, Velilla PA, Rugeles MT, Jaimes FA. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study*. *Crit Care Med.* 2014 Apr;42(4):771-80.
151. Graham S.M. Impact of HIV on childhood respiratory illness: Differences between developing and developed countries // *Pediat. Pulmonol.* - 2003. -Vol. 36, № 6. - P. 462-468.
152. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4cell count[internetresource]//<http://www.readperiodicals.com/201202/2634512071.html>.— February 22, 2012.
153. Hoffmann C., Horst M.A., Degen O. et al. Manifestation of mycobacterial lymphadenitis after initiating of HAART //Abstracts of 7 Deutsher AIDSKongress.-1999, Essen, F 1088.
154. Huruy K., K. Mulu K., Mengistu G. et al. Immune Reconstitution syndrome in an antiretroviral treatment of tuberculosis patient // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2008. – V. 61. – P. 205-209.
155. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis [Text] / Z. T. Handzel [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2007. — Vol. 9, № 6.– P. 479–483.
156. Jay A., Levy J.A. Pathogenesis of AIDS // *AIDS.* - 2009. - T.2. - № 2. - P.99-112.

157. John M., French M.A. Exacerbation of the inflammatory response to mycobacterium tuberculosis after antiretroviral therapy / *Med. J. Aust.* –1998, 169:473-478.

158. Kalou M., Sassan-Morokro M., Abouya L. et al. Changes in HIV RNA viral load, CD4+ T-cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIVinfected tuberculosis patients in Abidjan // *J. Med. Virol.* - 2005. - 75, № 2. – P. 202-208.

159. Keating SM, Dodge JL, Norris PJ, Heitman J, Gange SJ, French AL, Glesby MJ, Edlin BR, Latham PS, Villacres MC, Greenblatt RM, Peters MG; Women's Interagency HIV Study. The effect of HIV infection and HCV viremia on inflammatory mediators and hepatic injury-The Women's Interagency HIV Study. *PLoS One*. 2017 Sep 13;12(9):e0181004. doi: 10.1371/journal.pone.0181004. eCollection 2017.

160. Kongsiriwattanakul S., Suankratay C. Central nervous system infections in HIV-infected patients hospitalized at King Chulalongkorn Memorial Hospital// *J Med Assoc Thai.* - 2011. - Vol. 94, N 5. - P. 551-558.

161. Kroeze S, Wit FW, Rossouw TM, Steel HC, Kityo CM, Siwale M, Akanmu S, Mandaliya K, de Jager M, Ondoa P, Reiss P, Rinke de Wit TF, Kootstra N, Hamers RL. Plasma biomarkers of HIV-related systemic inflammation and immune activation in sub-Saharan Africa before and during suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2019 May 14. pii: jiz252. doi: 10.1093/infdis/jiz252. [Epub ahead of print]

162. Kruijsaar M.E., Pimpin L., Abubakar I. et al. The burden of TB-HIV in the European Union - how much do we know? A survey of TB-HIV surveillance practices and results // *Eur Respir J.* – 2011.- Jun 30. [Epub ahead of print].

163. Lazarus J.V., Olsen M., Ditiu L., Matic S. Tuberculosis-HIV co-infection: policy and epidemiology in 25 countries in the WHO European region // *HIV Med.* – 2008. – Vol. 9, N 6. – P. 406-414.

164. Levine Andrew J., Hinkin Charles H., Ando Kazuhiro et al. An exploratory study of long-term neurocognitive outcomes following recovery from opportunistic brain infections in HIV+ adults // *J. Clin. and Exp. Neuropsychol.* - 2008. - № 7. - P. 836-843.

165. Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS. // 3rd ed. Washington DC: American Society of Microbiology; 2007. – P.5-12.
166. Lian YL, Heng BS, Nissapatorn V, Lee C. AIDS-Defining Illnesses: A Comparison Between Before and After Commencement of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) // Curr HIV Res. – 2007. - № 5. – P. 484-489.
167. M'rama J.I. Evaluation of full haemogram and CD4 counts in HIVinfected patients and comparison of their use in monitoringantiretroviral regimen [internet-resource]// <http://172.24.15.15:8080/etd/handle/123456789/935>.— 2011 August 18.
168. MacDonald DM, Zanutto AD, Collins G, Baker JV, Czarnecki M, Loiza E, Nixon DE, Papastamopoulos V, Wendt CH, Wood R, Kunisaki KM; INSIGHT START Pulmonary Substudy Group. Associations between baseline biomarkers and lung function in HIV-positive individuals. AIDS. 2019 Mar 15;33(4):655-664. doi: 10.1097/QAD.0000000000002101.
169. Manosuthi W., Chottanapand S., Thongyen S. et al. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy // J Acquir Immune Defic. - 2006. – P.08:55
170. Meintjes G., Rangaka M.X., Maartens G. Et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance / CID. – 2009, 48: 667 – 76.
171. Mouzinho A. Pulmonary complications of HIV // Pediat. Pulmonol.- 2004. -№ 26. - P. 57-58.
172. Myer L., Bekker L.G, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease:incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. // AIDS. – 2007. – V. 30. - P 335-341.
173. Oh M.D., Park S.W., Kim H.B. et al. Spectrum of opportunistic infection and malignancies in patients with human immunodeficiency virus infection in South Korea // Clin Infect Dis. – 1999. – Vol. 29, № 6. – P.1524-1528.
174. Pedersen C., Kolmos H.J., Nielsen J.O. Tuberculosis and the HIV pandemic. Risk of nosocomial tuberculosis infection // Ugeskr Laeger. – 2010. – Vol.159, № 9. – P. 1233-1238.

175. Pimpin L., Drumright L.N., Kruijsaar M.E. et al. TB-HIV co-infection in EU and EEA countries // *Eur Respir J.* - 2011 Jul 7. [Epub ahead of print].
176. Rajasekaran S, Jeyaseelan L, Raja K et al. Increase in CD4 cell counts between 2 and 3.5 years after initiation of antiretroviral therapy and determinants of CD4 progression in India. – *JPGM.* – 2009. - V. 55, № 4. – P 261-266.
177. Salim A.K., Naidoo1 K., Padayatchi1 N. et al. Optimal Timing of ART during TB Therapy: Findings of the SApiT Trial // Session 9-Oral Abstracts TB and Opportunistic Diseases. - 2011. - 1Univ of California, San Francisco, US. – P. 318.
178. Santos M. L, Ponce M.A., Vendramini S.H., Villa T.C. The epidemiological dimension of TB/HIV co-infection // *Rev Lat Am Enfermagem.* - 2009. – Vol.17, № 5. - P. 683-638.
179. Satishchandra P, Nalini A, Gourie-Devi M. et al. Profile of neurologic disorders associated with HIV/AIDS from Bangalore, south India (1989-96) // *Arch Med Res.* – 2000. - V. 89, № 3.- P. 207-214.
180. Seddiki N., Sasson S.C., Santner-Nanan B. et al. Proliferation of weakly suppressive regulatory CD4+ T cells is associated with over-active CD4+ T-cell responses in HIV-positive patients with mycobacterial immune restoration disease // *Eur. J. Immunol.*— 2009.— N 2.— P. 391—403. doi: 10.1002/eji.200838630.
181. Sharma S.K., Mohan A., Kadiravan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management // *Indian J Med Res.* – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 550-567.
182. Shelburne S.A., Moutes M., Yamill R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more question / *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006, 57:167 – 70.
183. Shelburne S.A., Visnegarwala F., Darcourt J. et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy / *AIDS*, 2005, 19 : 399 – 406.
184. Shepherd A., Bryan E., Jenkins C. When to Start HAART Depends on Patient's Goals: Study // *Epidemiology.* - 2010 – V. 21, № 5. - P 698-705.

185. Shi-ke U., Zhang Y., Qu Zhong-wei et al. Factors of noneffected results of tuberculous meningitis // *J. Med. Imag.* - 2009. - V. 19, № 7.- P. 812-815.
186. Shipton, L.K.; Wester, C.W.; Stock, S. et al. Safety and efficacy of nevirapine and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2009. – V. 13, № 3. - P. 360-366.
187. Simmons C.P., Thwaites G.E., Quyen N. Than Ha Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: Diagnostic value and relationship to disease severity and outcome // *J. Immunol.*- 2006.- V. 176, № 3.-. P. 2007-2014.
188. Simon F., Jouvion A., De Pina J.J. Comparison des 3 classifications internationales du VIH/sida en Rpublique de Djibouti // *Md. trop. (France).* - 2006.- V. 66, № 4.- P. 379.
189. Sonmez G., Turhan V., Senol M.G. et al. Relationship between tuberculous otomastoiditis and tuberculous meningitis // *J. Laryngol. and Otol.* - 2008. -V.122, № 9.- P. 893-897.
190. Stephen D.L., Robert J.W., Marc C.I., Wood L. and R. Immune Reconstitution and Unmasking of Tuberculosis during Antiretroviral Therapy// *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – V. 177. – P. 680–685.
191. Sume G.E., Etogo D., Kabore S. et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection among tuberculosis patients in the Nylon district hospital tuberculosis treatment centre // *East Afr Med J.* – 2008. – Vol. 85, № 11. – P. 529-536.
192. Sun H.Y., Hung C.C., Colebunders R. The immune reconstitution inflammatory syndrome related to HIV co-infections: a review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis.*— 2012.— N 31.— P. 919—927. doi: 10.1007/s10096-011-1413-9.
193. Tappuni A.R. Immune reconstitution inflammatory syndrome // *Adv. Dent. Res.*— 2011.— N 23 (1).— P. 90—96 doi: 10.1177/ 0022034511399915.

194. Veerabadran P., Sasnur P., Subramanian S.R., Marappagounder S. Pancreatic tuberculosis-abdominal tuberculosis presenting as pancreatic abscesses and colonic perforation // World J. Gastroenterol .- 2007. - V. 13, № 3. - P. 478-479.
195. Venkatesh K.K., Swaminathan S., Andrews J.R., Mayer K.H. Tuberculosis and HIV Co-Infection: Screening and Treatment Strategies // J. Med. Imag .- 2009. - № 7.- P. 823-825.
196. Wang L.. Yixue yingxiangxue zazhi // J. Med. Imag. - 2009.- № 7. - P. 823-825.
197. Westreich D.J, Sanne I., Maskew M. et al // Clin Infect Dis. Tuberculosis treatment and risk of stavudine substitution in first-line antiretroviral therapy. – 2009. - № 1. – P. 1617-1623.
198. WHO. Global tuberculosis Control report. WHO report [Text] WHO.— 2018.— Geneva, Switzerland.— 273 p.
199. Yassin M.A., Takele L., Gebresenbet S. et al. HIV and tuberculosis coinfection in the southern region in Ethiopia: A prospective epidemiological study // Scand. J. Infec. Diseases. - 2004.- V. 36, № 9. - P. 670-673.
200. Young MK. The indications and safety of polyvalent immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of hepatitis A, rubella and measles. Hum Vaccin Immunother. 2019 May 22. doi: 10.1080/21645515.2019.1621148. [Epub ahead of print]

Додаток А

Список публікацій 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-Г 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 B. 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.

Продовження додатку А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практична конференція «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (Київ, 30 березня 2017 р., форма участі – публікація тез);
2. Міжнародна науково-практична конференція «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (Люблін, 28-29 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез);
3. Ювілейна науково-практична конференція, з нагоди 95-річчя з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ (Одеса, 5-6 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез та усна доповідь).

Додаток Б

Копії актів впровадження за результатами дослідження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Міська інфекційна лікарня Одеської міської ради»

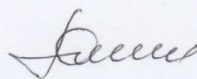
Головний лікар _____ С.Я. Лаврюкова

«18» вересня 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії шляхом призначення імуноглобуліну людини (Ig G) для внутрішньовенного введення.
2. **Установа-виробник:** Одеський національний медичний університет.
3. **Джерело інформації:** Патент України на корисну модель №102241 А61К 39/395 (2006.01). 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. 26.10.2015, Бюл. №20. – 4с.
4. **Де і коли впроваджено:** Міська інфекційна лікарня Одеської міської ради, з 2016 року по теперішній час.
5. **Форма впровадження:** Матеріали використовуються в діагностично-лікувальному процесі стаціонарних відділень лікарні.
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.
7. **Відповідальний за впровадження:**

Заступник головного лікаря з
медичної частини



Пастерначенко Н.С.

«18» вересня 2020 року

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Міська інфекційна лікарня Одеської міської ради»

Головний лікар _____ С.Я. Лаврюкова

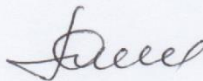
«14» вересня 2020 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії за допомогою включення внутрішньовенного імуноглобуліну G в патогенетичне лікування на тлі етіотропної терапії протитуберкульозними препаратами другого ряду та антиретровірусною терапією.
2. **Найменування установи, автори:** Кафедра фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету, асистент Капрош А.В.
3. **Джерело інформації:** А. В. Капрош, Н.А. Мацегора Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії, за даними гематологічних досліджень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1 (32): – С. 41-47
4. **Де і коли впроваджено:** Міська інфекційна лікарня Одеської міської ради
6. **Термін впровадження:** в період з лютого 2018 року по теперішній час
7. **Форма впровадження:** Матеріали використовуються в діагностично-лікувальному процесі стаціонарних відділень лікарні.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.
9. **Відповідальний за впровадження:**

Заступник головного лікаря з

медичної частини



Пастерначенко Н.С.

«14» вересня 2020 року

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»
 Директор _____ І.М. Калмикова
 _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії шляхом призначення імуноглобуліну людини (Ig G) для внутрішньовенного введення.
2. Установа-виробник: Одеський національний медичний університет.
3. Джерело інформації: Патент України на корисну модель №102241 А61К 39/395 (2006.01). 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. 26.10.2015, Бюл. №20. – 4с.
4. Де і коли впроваджено: КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», з 2016 року по теперішній час.
5. Форма впровадження: Матеріали використовуються в діагностично-лікувальному процесі стаціонарних відділень лікарні.
6. Зауваження та пропозиції: Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.
7. Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з медичної частини

 (Підпис)

_____ (ПІБ)

«22» _____ 2021 року

ЗАТВЕРДЖУЮ
КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»

Директор _____ І.М. Калмикова

2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії за допомогою включення внутрішньовенного імуноглобуліну G в патогенетичне лікування на тлі етіотропної терапії протитуберкульозними препаратами другого ряду та антиретровірусною терапією.
2. **Найменування установи, автори:** Кафедра фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету, асистент Капрош А.В.
3. **Джерело інформації:** Н.А. Мацегора, А. В. Капрош Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії, за даними гематологічних досліджень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1 (32): – С. 41-47
4. **Де і коли впроваджено:** КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»
5. **Термін впровадження:** з 2016 року по теперішній час.
6. **Ефективність впровадження:** Представлений спосіб дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії, покращити якість життя, зменшити показники смертності.
7. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.
8. **Відповідальний за впровадження:**

Заступник директора з медичної частини
Н.І. Вороніка
(Підпис)

(ПІБ)

«22» лютого 2021 року

КНП ХОР «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1»

Директор _____ І.М. Калмикова

_____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії шляхом призначення імуноглобуліну людини (Ig G) для внутрішньовенного введення.
2. **Установа-виробник:** Одеський національний медичний університет.
3. **Джерело інформації:** Патент України на корисну модель №102241 А61К 39/395 (2006.01). 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. 26.10.2015, Бюл. №20. – 4с.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», з 2016 року по теперішній час.
5. **Ефективність впровадження:** Запропонований спосіб застосування Ig G дозволить в максимально короткі терміни досягти підвищення резистентності організму, попередити розвиток запального синдрому відновлення імунної системи, знизити ризик розвитку побічних реакцій
6. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.
7. **Відповідальний за впровадження:**

Заступник директора з медичної частини

Н.А. Воронина

(Підпис)

(Підп.)

«19» _____ 2021 року

Генеральний директор КНП «ІФОФПЦ» (ЦЛЗ)

проф. Малофій Л.С.

“22” листопада 2021 р.

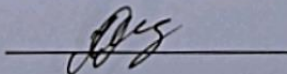
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії за допомогою включення внутрішньовенного імуноглобуліну G в патогенетичне лікування на тлі етіотропної терапії протитуберкульозними препаратами другого ряду та антиретровірусною терапією.
2. **Найменування установи, автори:** Кафедра фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету, асистент Капрош А.В.
3. **Джерело інформації:** А. В. Капрош, Н.А. Мацегора Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії, за даними гематологічних досліджень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1 (32): – С. 41-47
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «ІФОФПЦ» (ЦЛЗ)
6. **Термін впровадження:** в період з лютого 2018 року по теперішній час
7. **Форма впровадження:** Матеріали використовуються в діагностично-лікувальному процесі стаціонарних відділень лікарні.
8. **Зауваження та пропозиції:** Рекомендується до широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий фтизіатричного відділення №2 КНП «ІФОФПЦ» (ЦЛЗ)

Козоріз Ю.П.



«22» листопада 2021 року

Генеральний директор КНП «ІФОФПЦ»(ЦЛЗ)

проф. Малофій Л.С.

“ 22 ” листопада 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз у сполученні з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокої імуносупресії за допомогою включення внутрішньовенного імуноглобуліну G в патогенетичне лікування на тлі етіотропної терапії протитуберкульозними препаратами другого ряду та антиретровірусною терапією.

2. Найменування установи, автори: Кафедра фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету, асистент Капрош А.В.

3. Джерело інформації: А. В. Капрош, Н.А. Мацегора Ефективність застосування імуноглобуліну G у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані виразної імуносупресії, за даними гематологічних досліджень. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2018;1 (32): – С. 41-47

4. Назва лікувально-профілактичного закладу:

5. Результати застосування:

- загальна кількість досліджень: 21

- позитивні спостереження: 21

- негативні спостереження: 0

- невизначені спостереження: 0

6. Термін впровадження: в період з лютого 2018 року по теперішній час

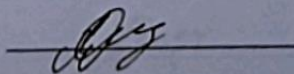
7. Ефективність впровадження: Представлений спосіб застосування внутрішньовенного Ig G, призводить до покращення гематологічних показників за рахунок зменшення проявів інтоксикації, дає змогу в більш ранні терміни призначати АРВТ, та попереджувати розвиток системного запалення у хворих на ХРТБ/ВІЛ з виразною імуносупресією.

8. Зауваження та пропозиції: не вносилися

Відповідальний за впровадження:

Завідуючий фтизіатричного відділення №2 КНП «ІФОФПЦ»(ЦЛЗ)

Козоріз Ю.П.



“ 22 ” листопада 2021 року

Додаток В
Копії патентів



