

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

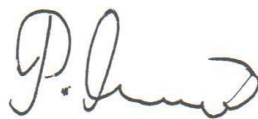
ЯСІНСЬКИЙ РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

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

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

14.01.26 - фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Шальмін Олександр Самуїлович,

Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет
Української асоціації народної медицини»,
завідувач кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології

доктор медичних наук, професор

Процюк Раду Георгійович,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України,
виконуючий обов'язки завідувача кафедри фтизіатрії та пульмонології

Захист відбудеться “___” _____ 2015 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України” (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України” (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий “___” _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О.О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Через високу розповсюдженість туберкульозу (ТБ) та зростання епідемії ВІЛ/СНІДу в світі виникла проблема поєданого захворювання ВІЛ/СНІДу і туберкульозу (WHO, 2014). Актуальною ця проблема на сьогодні є і в Україні, де відзначаються високі темпи поширення обох захворювань і, як наслідок, зростання захворюваності на ко-інфекцію (Мельник В.П., Світлична Т.Г., 2006; Процюк Р.Г., Процюк Є.Р., 2011; Фещенко Ю.І. та ін., 2013). Для лікування ко-інфекції застосовуються протитуберкульозні препарати (ПТП), антиретровірусна терапія (АРТ) та засоби для лікування опортуністичних захворювань. Така терапія дозволяє знизити ризик летальності, збільшує частоту припинення бактеріовиділення (Черенько С.О. та ін., 2011; Gupta S. et al., 2014). Але паралельно цьому визначаються проблеми, пов'язані із одночасним прийомом ПТП та АРТ: сумація побічних дій, зниження комплаєнтності пацієнтів, ризик виникнення синдрому відновлення імунної системи та посилення окислювального стресу (Мельник В.П. та ін., 2007; Louraillied D., et al., 2013; Sharma B., 2014), що зумовлює пошуки причин виникнення таких проблем та шляхів їх подолання.

Вагому роль у патогенезі ТБ та ВІЛ/СНІДу мають біохімічні зміни в організмі, зокрема, прозапальні зрушення у гематологічних показниках, маркерах гострої фази запалення, дисбаланс у системі «оксиданти-антиоксиданти», які створюють передумови для виникнення синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) та зумовлюють несприятливий перебіг захворювання (Каминская О.Г. и др., 2012; Connell N.D., Venketaraman V., 2009). Встановлено позитивний вплив окремого застосування аprotиніну, глутаміл-цистеїніл-глїцин динатрію (ГЦГД) на динаміку клініко-рентгенологічних і лабораторних показників у хворих на ТБ (Подгаєвський С.Г., 2006; Баласанянц Г.С., Суханов Д.С., 2011; Фещенко Ю.И., Ищук С.Г., Матвиенко Ю.А., 2012), але відсутні дані про їх застосування у лікуванні хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

У теперішній час порівняно мало робіт присвячено вивченню біохімічних змін при ко-інфекції ТБ/ВІЛ: перекисному окисленню ліпідів (ПОЛ), активності каталази, тіол-дисульфідним сполукам системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та ін. (Gouripur T. et al., 2012; Nkechi O.F. et al., 2013). Не встановлені особливості перекисного окислення білків (ПОБ), роль біохімічних змін у прогресуванні ТБ при ко-інфекції, відсутні дані щодо факторів ризику прогресування захворювання.

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

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

своєчасної їх корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в процесі інтенсивної фази лікування» (№ державної реєстрації 0114U000969).

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

Задачі дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу захворювання, імунологічні, гематологічні та біохімічні зміни у хворих із ко-інфекцією на вперше діагностований (ВДТБ/ВІЛ) та рецидиви туберкульозу легень (РТБ/ВІЛ).

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

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

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

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

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

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено, що у хворих на ВДТБ та РТБ при ВІЛ-ко-інфекції визначаються виразніші прозапальні зрушення у гемограмі та зміни вмісту в крові маркерів гострої фази запалення і диспротеїнемія. При ко-інфекції у крові підвищуються рівні ендотоксинів (молекул середніх мас – МСМ), продуктів ПОБ і ПОЛ та визначається дисбаланс у системі АОЗ за рахунок зменшення активності каталази, вмісту глутатіону відновленого, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та зростання активності супероксиддисмутази.

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

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

Практичне значення отриманих результатів.

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

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність відділень Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», протитуберкульозних диспансерів міст Запоріжжя, Бердянськ і Мелітополь. За матеріалами дисертації опубліковано навчальний посібник «ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз» (Запоріжжя, 2011).

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

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації оприлюднені на 64-й міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2010), міжнародній науково-практичній конференції «Резистентність до протимікробних препаратів та її глобальне поширення» (Київ, 2011), 11-й міжнародній конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (Дніпропетровськ, 2011), 10-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (Львів, 2013), міжнародній науковій конференції «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения» (РФ, Москва, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Київ, 2013), XXIII Національному Конгресі по захворюванням органів дихання (РФ, Казань, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2013), V міжнародному молодіжному медичному конгресі «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» (СПб, 2013), 11-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу» (Львів, 2014), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити» (Київ, 2014).

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 153 хворих (85 хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ та 68 ВІЛ-негативних хворих на ТБ). До критеріїв виключення пацієнтів із обстеження відносили: резистентність мікобактерій туберкульозу до ПТП, хворі старше 60 років, супутня патологія (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічне захворювання, тяжке конкуруюче захворювання).

Хворих було розподілено на 4 групи: 1-а група – 54 хворих на ВДТБ/ВІЛ, 2-а група – 31 хворий на РТБ/ВІЛ, 3-я група – 46 ВІЛ-негативних хворих на ВДТБ, 4-а група – 22 ВІЛ-негативних хворих на РТБ. 1-а і 2-а групи були основними. Контрольних груп було 3: 3-я і 4-а групи хворих та група практично здорових осіб – донорів крові (32 особи). Хворі в групах за статтю та віком суттєво не відрізнялись.

Для встановлення ФРП ВДТБ/ВІЛ та РТБ/ВІЛ та визначення ВП захворювання на підставі проведеної в процесі дослідження оцінки ризику прогресування шляхом підрахування несприятливих клініко-рентгенологічних, мікробіологічних та лабораторних ознак хворі кожної основної групи були розподілені на 3 підгрупи: підгрупу 1 склали хворі з варіантом 1 перебігу захворювання (15 хворих із 1-ї групи та 7 із 2-ї групи); підгрупу 2 – з варіантом 2 (по 13 хворих із обох груп); підгрупу 3 – з варіантом 3 (26 хворих із 1-ї групи та 11 – із 2-ї групи).

Для оцінки ефективності лікування хворих 1-ї і 2-ї груп розподіляли на 2 підгрупи залежно від отримуваного лікування: підгрупа А (А1 – 15 осіб та А2 – 15 осіб) – пацієнти, які отримували одночасно ПТП, АРТ та патогенетичне лікування, яке полягало у призначенні ГЦГД хворим із 2-м ВП, та апротиніну і ГЦГД – пацієнтам із ко-інфекцією з 3-м ВП; підгрупа Б (Б1 – 25 осіб та Б2 – 16 осіб) – пацієнти, які отримували лише ПТП + АРТ.

ССЗВ встановлювали при наявності 2 і більше критеріїв за R. Vone et al. (1992). Розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа з співавт. (1941), індекс ядерного зрушення (ІЯЗ) за формулою Г.Д. Даштаянца (1978), лімфоцитарний індекс (ЛІ). Методом проточної цитофлюорометрії визначали рівень CD4⁺-лімфоцитів в 1 мкл крові (кл/мкл). Визначали маркери гострої фази запалення: С-реактивний білок (СРБ), ревматоїдний фактор (РФ), фібрин, сіроглікоїди (СГ) за стандартними методиками; α1-антитрипсин – імуноферментним методом (набір ImmunDiagnostik, Німеччина). Показники протеїнограми визначали методом електрофорезу.

Серед маркерів ПОБ визначали в плазмі альдегідфенілгідрозон (АФГ), та кетонфенілгідрозон (КФГ), спонтанні (АФГсп, КФГсп; опт щільн/г білка) та металіндуковані (АФГін, КФГін; опт щільн/г білка), в надосадовій рідині визначали МСМ (од.) за В. Halliwell (1999). Серед показників ПОЛ визначали малоновий діальдегід (МДА, нмоль/л), дієнові кон'югати (ДК, од.), трієнкетони (ТК, од.) та шифові основи (ШО, од.) за В.Б. Гавриловим (1983). Тіол-дисульфідну систему оцінювали за рівнями відновленого глутатіону (мкмоль/г Нв) за стандартною методикою (1981), ферментів глутатіонредуктази (ГР, мкмоль НАДФН/г Нв), глутатіонпероксидази (ГП, МО/г Нв) за Е. Beutler (1975), глутатіонтрансферази (ГТ, ммоль/хв/г Нв) за W.H. Nabig (1974). Активність каталази (мкат/г/хв) визначали спектрофотометричним методом за М.А. Королук (1988), активність супероксиддисмутази (СОД, од./мг білка) за В. Naglof (2003).

Лікування ко-інфекції проводили із застосуванням ПТП та АРТ згідно з клінічними протоколами МОЗ України № 276 від 28.05.2008 р., № 384 від 09.06.2006 р., № 1091 від 21.12.2012 р., № 620 від 04.09.2014 р., № 551 від 12.07.2010 р., № 182 від 21.03.2012 р., № 597 від 06.09.2006 р., № 120 від 25.05.2000 р. із урахуванням змін і доповнень. Додаткове патогенетичне лікування для корекції біохімічних порушень у хворих 1-ї і 2-ї груп полягало у застосуванні препаратів апротиніну (полівалентний інгібітор протеїнази), ГЦГД (антиоксидантний засіб, тіопоетин) з метою корекції біохімічних зрушень і відновлення АОЗ. Призначення патогенетичного лікування залежало від встановленого ВП захворювання: при варіанті 1 додаткове патогенетичне лікування не призначалося; при варіанті 2 з метою корекції дисбалансу в АОЗ застосовувався ГЦГД; при варіанті 3 на початку лікування призначався апротинін з метою зниження інтоксикації та виразності окислювального стресу, а через 1 місяць від початку лікування призначався ГЦГД.

Результати дослідження були оброблені сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

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

Бактеріовиділення діагностували у 39 хворих (72,2 %) 1-ї групи, у 25 (80,6 %) – 2-ї, 37 (80,4 %) – 3-ї та у 15 (68,2 %) – 4-ї групи. Деструкції у легенях при ВДТБ діагностували частіше, ніж при ко-інфекції: 78,3 % проти 46,3 % ($p < 0,005$).

У хворих на ко-інфекцію інтоксикаційні симптоми діагностувались з однаковою частотою. Гепатомегалія достовірно частіше виявлялась у хворих на ТБ/ВІЛ: 50,0 % у 1-й групі проти 13,0 % – у 3-й і 64,5 % – у 2-й проти 18,2 % – у 4-й. Це зумовлено частішим ураженням пацієнтів вірусними гепатитами (22,2 % пацієнтів із 1-ї групи

проти 2,1 % – 3-ї, $p < 0,0005$). У хворих на ко-інфекцію були збільшені периферичні лімфатичні залози (22,2 % – 1-а група та 22,6 % – 2-а, $p < 0,0005$ відносно 3-ї групи і $p < 0,005$ відносно 4-ї), висипання на шкірі (29,6 % у 1-й групі проти 4,3 % – у 3-й, $p < 0,005$ та 58,1 % у 2-й проти 9,1 % у 4-й, $p < 0,01$). Супутній позалегеновий туберкульоз встановлено у 28 (51,8 %) хворих 1-ї групи, що частіше, ніж у хворих 2-ї (19,2 %, $p < 0,05$) та 3-ї груп (39,1 %, $p < 0,05$). Супутні нетуберкульозні ураження органів і систем у 1-й групі виявляли частіше, ніж у 2-й (90,7 % проти 54,8 %, $p < 0,005$).

У хворих на ко-інфекцію достовірно частіше визначалися: анемія; зрушення паличко-ядерних нейтрофілів вліво; підвищення ШОЕ, ЛП, ІЯЗ, АлАт, АсАт, тимолової проби, РФ, γ -глобулінів; зниження – альбуміну і альбумін-глобулінового співвідношення (А/Г) (табл. 1). У хворих на ВДТБ/ВІЛ визначалися достовірно зниження гематокриту порівняно із 3-ю групою, збільшення рівнів СРБ, РФ і СГ. У хворих на РТБ/ВІЛ – анеозинофілія ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Гематологічні і біохімічні показники у групах хворих, (М \pm m)

Показники	1 група, n=54	2 група, n=31	3 група, n=46	4 група, n=22
Гемоглобін, г/л	110,4 \pm 3,4*	118,2 \pm 6,1*	137,7 \pm 2,5	137,8 \pm 3,5
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$ /л	3,5 \pm 0,1*	3,7 \pm 0,2*	4,3 \pm 0,1	4,3 \pm 0,1
ШОЕ, мм/год	43,9 \pm 2,8*	38,6 \pm 5,6*	25,8 \pm 2,8	24,6 \pm 3,9
Паличко-ядерні нейтрофіли, %	11,3 \pm 1,2*	9,3 \pm 1,6*	7,0 \pm 0,7	5,1 \pm 0,9
Еозинофіли, %	1,3 \pm 0,2	1,0 \pm 0,3*	1,6 \pm 0,2	2,0 \pm 0,4
Гематокрит, од.	37,1 \pm 1,6*	39,7 \pm 2,3	47,3 \pm 1,1	43,9 \pm 1,3
ІЯЗ, од.	0,21 \pm 0,02*	0,18 \pm 0,03*	0,12 \pm 0,01	0,09 \pm 0,02
ЛП, од.	3,1 \pm 0,6#*	1,89 \pm 0,35*	1,67 \pm 0,22	1,11 \pm 0,18
Тимолова проба, од.	9,9 \pm 0,7*	8,9 \pm 1,0*	1,9 \pm 0,2	2,3 \pm 0,2
АлАт, мкмоль/год*мл	0,72 \pm 0,1*	0,84 \pm 0,2*	0,32 \pm 0,04	0,4 \pm 0,1
АсАт, мкмоль/год*мл	0,61 \pm 0,09*	0,59 \pm 0,15	0,3 \pm 0,04	0,39 \pm 0,05
Сіроглікоїди, од.	10,7 \pm 1,4*#	8,3 \pm 1,2	7,1 \pm 1,0	10,5 \pm 1,8
СРБ, мг/л	20,2 \pm 5,4*	19,0 \pm 6,9	8,6 \pm 2,7	17,7 \pm 9,5
РФ, МО/мл	31,4 \pm 9,7*#	4,0 \pm 0,9*	7,0 \pm 1,7	0
Альбумін, %	33,6 \pm 1,7*	41,3 \pm 2,6*#	50,0 \pm 1,5	51,7 \pm 1,9
А/Г, од.	0,57 \pm 0,05*	0,75 \pm 0,09*	1,04 \pm 0,06	1,13 \pm 0,09
γ -глобуліни, %	35,8 \pm 1,7*	32,7 \pm 2,5*	21,4 \pm 1,2	18,6 \pm 1,3

Примітки:

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

При ко-інфекції (табл. 2) зростали маркери ендогенної інтоксикації (підвищення рівнів МСМ в 1,2 рази) на тлі більш поглибленого окислювального стресу за рахунок ПОБ (зростання показників в 1,2 рази, $p < 0,01$) та ПОЛ (зростання МДА, ДК, ТК, $p < 0,05$). Активність каталази при ВДТБ/ВІЛ і РТБ/ВІЛ була статистично значимо зниженою. Активність СОД, навпаки, зростала у хворих на ВДТБ/ВІЛ порівняно з контролем ($p < 0,05$) та відносно 3-ї групи ($p < 0,0005$). Рівні глутатіону відновленого та ГР були достовірно зниженими у хворих 1-ї групи. Рівні ГП – у хворих 1-ї та 2-ї груп ($p < 0,001$).

ФРП у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ обчислювали на підставі математичного аналізу оцінки результатів динамічного обстеження хворих при надходженні до

лікарні та після 3 місяців лікування, що дозволило в подальшому застосовувати ці критерії для прогнозування ризиків несприятливого перебігу захворювання у хворих, які тільки почали лікування (табл. 3).

Таблиця 2

Показники МСМ, ПОБ, ПОЛ і АОЗ у групах хворих, (М ± m)

Показники	Здорові, n=32	1 група, n=54	2 група, n=31	3 група, n=46	4 група, n=22
МСМ254, од.	0,22 ± 0,004	0,30 ± 0,01*	0,28 ± 0,02*	0,31 ± 0,02	0,28 ± 0,02
МСМ272, од.	0,13 ± 0,004	0,25 ± 0,01*	0,22 ± 0,02*	0,25 ± 0,02	0,23 ± 0,03
МСМ280, од.	0,13 ± 0,004	0,25 ± 0,01*	0,23 ± 0,02*	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,03
МСМін254, од.	3,60 ± 0,14	4,26 ± 0,25*	5,28 ± 0,59*	4,56 ± 0,33	5,32 ± 0,52
АФГсп, опт щільн/г білка	3,81 ± 0,09	5,01 ± 0,31*	5,20 ± 0,65*	5,06 ± 0,38	6,0 ± 0,50
КФГсп, опт щільн/г білка	2,32 ± 0,09	3,19 ± 0,16*	3,35 ± 0,33*	3,13 ± 0,20	3,85 ± 0,27
АФГін, опт щільн/г білка	7,17 ± 0,19	8,92 ± 0,28*	8,80 ± 0,51*	9,15 ± 0,36	9,43 ± 0,60
КФГін, опт щільн/г білка	2,92 ± 0,11	3,79 ± 0,17*	3,70 ± 0,21*	3,69 ± 0,20	4,06 ± 0,23
МДА, нмоль/л	4,86 ± 0,31	7,05 ± 0,77*#	6,31 ± 0,55*	4,64 ± 0,37	5,40 ± 0,55
ДК, од.	1,09 ± 0,03	1,32 ± 0,06*#	1,42 ± 0,11*	1,52 ± 0,12	1,17 ± 0,10
ТК, од.	0,90 ± 0,03	1,11 ± 0,08*	0,95 ± 0,07	1,02 ± 0,08	0,98 ± 0,08
Активність каталази, мкат/г/хв	4,49 ± 0,37	3,00 ± 0,31*#	2,77 ± 0,41*#	4,45 ± 0,22	5,57 ± 0,60
Активність СОД, од./мг білка	2,94 ± 0,61	5,79 ± 0,84*#	4,21 ± 1,04	1,86 ± 0,33	4,28 ± 0,89
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,53 ± 0,15	1,10 ± 0,12*	1,23 ± 0,23#	1,23 ± 0,14	0,65 ± 0,14
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	2,39 ± 0,31	1,39 ± 0,18*	1,60 ± 0,30	2,08 ± 0,35	1,73 ± 0,33
ГП, МО/г Нв	19,90 ± 1,77	11,87 ± 1,45*	13,61 ± 2,6*	14,7 ± 2,51	11,88 ± 2,70

Примітки:

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

Таблиця 3

ФРП ТБ у хворих на ВІЛ-ко-інфекцію та їх статистична значимість

ВДТБ/ВІЛ				РТБ/ВІЛ			
Фактори ризику	ВШ	95 % ДІ для ВШ	p	Фактори ризику	ВШ	95 % ДІ для ВШ	p
ССЗВ	8,16	1,93-34,55	<0,005	ССЗВ	9,0	1,29-63,03	<0,05
Масивне бактеріовиділення	5,14	1,3-20,36	<0,05	Масивне бактеріовиділення	13,5	1,8-101,13	<0,05
Поширений легеневий процес, Дестр+	9,38	1,3-67,65	<0,05	Поширений легеневий процес, Дестр+	40,0	1,98-807,14	<0,05
Кількість CD4 ⁺ -клітин < 200 кл/мкл	6,43	1,51-27,45	<0,05	Кількість CD4 ⁺ -клітин < 200 кл/мкл	13,5	1,8-101,13	<0,05
Гемоглобін < 90 г/л	11,08	1,24-99,15	<0,05	Гемоглобін < 110 г/л	40,0	1,98-807,14	<0,05
Гематокрит < 35 од.	28,0	3,11-252,49	<0,0005	Кількість лімфоцитів < 20 %	14,0	1,33-147,44	<0,05
ІЯЗ > 0,3 од.	9,14	1,01-82,45	<0,05	Гематокрит < 35 од.	14,0	1,33-147,44	<0,005
ЛШ > 4,0 од.	11,08	1,24-99,15	<0,05	ЛШ > 2,0 од.	20,0	1,85-216,19	<0,01
СРБ +	5,14	1,3-20,36	<0,05	ЛШ < 0,25 од.	14,0	1,33-147,33	<0,05
9 г/л > фібрин < 18 г/л	10,83	1,97-59,46	<0,005	СРБ +	30,0	2,03-342,75	<0,005
Альбумін < 35 %	8,67	2,01-37,38	<0,005	9 г/л > фібрин < 18 г/л	30,0	2,63-342,75	<0,005
А/Г < 0,5 од.	8,67	2,01-37,38	<0,005	Альбумін < 40 %	49,5	3,84-638,43	<0,001
γ-глобуліни > 45 %	9,0	1,65-49,14	<0,01	А/Г < 0,7 од.	49,5	3,84-638,43	<0,001

У якості ФРП були обрані показники, для яких довірчий інтервал (ДІ) відношення шансів (ВШ) був більше одиниці (p<0,05). У якості можливих ФРП захворювання оцінювалися клінічні, рентгенологічні, мікробіологічні, імунологічні і

лабораторні показники. ФРП включено до «великих» і «малих» критеріїв. До «великих критеріїв» у хворих на ВДТБ/ВІЛ і РТБ/ВІЛ на підставі статистичного аналізу віднесено: наявність ССЗВ, масивне бактеріовиділення, поширений деструктивний процес, зниження кількості CD4⁺-клітин < 200 кл/мкл, кожний із яких розцінювався в 1 бал. До «малих критеріїв» у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ віднесено 9 лабораторних ФРП. Встановлено, що прогресуючий перебіг при ВДТБ/ВІЛ відзначався при наявності від 4-х до 6-и «малих критеріїв» (ВШ = 9,05, ДІ = 1,91-42,81, p<0,01), при РТБ/ВІЛ від 3-х до 7-и (ВШ = 29,33, ДІ = 2,56-336,4, p<0,005), тому наявність 4-х і більше «малих критеріїв» у пацієнтів із ВДТБ/ВІЛ та 3-х і більше – із РТБ/ВІЛ розцінювали як 1 бал. Для встановлення прогресуючого перебігу ВДТБ/ВІЛ достатньо 2 балів із 5 можливих (при 2 балах ВШ = 23,63, ДІ: 2,56-217,68, p<0,01). Для встановлення прогресуючого перебігу РТБ/ВІЛ – 1 балу (ВШ = 13,2, ДІ: 1,24-140,69, p<0,05).

На основі визначення ФРП ВДТБ/ВІЛ визначено 3 ВП захворювання. Хворі 1-ї групи були розподілені на 3 підгрупи: варіант 1 – без ризику прогресування (наявність 0-1 балів); варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (наявність 2-4 балів); варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (2-5 балів). Для всіх ВП ВДТБ у хворих на ко-інфекцію характерною була ендогенна інтоксикація за рахунок зростання рівнів МСМ та маркерів ПОБ (табл. 4).

Таблиця 4

Маркери ендогенної інтоксикації, окислювального стресу і АОЗ у хворих 1-ї групи в залежності від варіанту перебігу захворювання, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Здорові, n=32	Варіант 1, n=15	Варіант 2, n=13	Варіант 3, n=26
МСМ254, од.	0,22 (0,21-0,24)	0,25 (0,23-0,31)#	0,25 (0,23-0,36)#	0,30 (0,27-0,39)#*
МСМ272, од.	0,13 (0,12-0,15)	0,25 (0,20-0,27)#	0,20 (0,15-0,27)#*	0,27 (0,20-0,33)#*
МСМ280, од.	0,13 (0,11-0,15)	0,26 (0,22-0,29)#	0,20 (0,15-0,27)#	0,29 (0,20-0,32)#*
АФГсп, опт щільн/г білка	3,75 (3,45-4,08)	4,21 (3,64-4,27)	4,74 (3,81-5,43)#	4,65 (4,37-5,53)**
КФГсп, опт щільн/г білка	2,40 (1,88-2,65)	2,66 (2,24-3,32)#	2,90 (2,32-3,57)#	3,02 (2,77-3,51)**
МДА, нмоль/л	4,88 (3,76-5,64)	4,7 (3,38-5,64)	5,82 (4,04-6,77)	7,05 (5,83-10,3)***
ДК, од.	1,12 (0,95-1,21)	1,09 (0,98-1,48)	1,13 (1,04-1,45)	1,29 (1,14-1,54)#
ТК, од.	0,89 (0,84-0,98)	0,9 (0,83-1,12)	0,99 (0,85-1,08)	1,13 (0,93-1,32)**
Активність каталази, мкат/г/хв	3,89 (3,07-5,02)	2,79 (1,79-5,52)	2,34 (1,87-4,38)#	2,14 (1,37-3,17)#
Активність СОД, од./мг білка	1,75 (0,81-5,11)	1,97 (1,33-6,83)	1,99 (1,28-10,56)	6,79 (4,47-9,72)**
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	1,74 (0,79-2,16)	0,58 (0,44-0,96)#	0,92 (0,67-0,97)#	0,86 (0,55-1,54)#
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	1,68 (1,34-3,01)	1,32 (0,50-2,06)	1,44 (0,47-2,42)	0,96 (0,68-1,26)#
ГП, МО/г Нв	17,5 (12,8-25,5)	10,2 (7,5-21,6)	7,8 (5,8-10,7)#	7,7 (5,0-15,6)#

Примітки:

1. # – відмінність по відношенню до здорових осіб (p<0,05);
2. * – відмінність по відношенню до варіанту 1 (p<0,05);
3. • – відмінність між 2-ю і 3-ю підгрупами (p<0,05).

У пацієнтів із 3-ім ВП зміни були виразнішими: рівні МСМ254 перевищували показники 1-го і 2-го ВП (p<0,05), МСМ272 і МСМ280 – 2-го (p<0,05), АФГсп і КФГсп – 1-го (p<0,05). Маркери ПОЛ статистично значимо зростали порівняно з показниками 1-го і 2-го ВП (для МДА). Для хворих із 1-м ВП характерні низькі рівні глутатіону відновленого (p<0,05). Дисбаланс в АОЗ був достовірно виразнішим при варіантах 3 і 2 за рахунок зростання активності СОД (для варіанту 3) на тлі

зниження активності каталази (для 2-го і 3-го), ГП (для 2-го і 3-го) і ГР (для 3-го ВП). Тобто, у хворих із 1-м варіантом спостерігалось зростання інтоксикації та ПОБ на тлі адекватного АОЗ. У хворих із варіантами 2 і 3 визначався дисбаланс в АОЗ на тлі виразних прозапальних змін. У осіб із 3-м ВП визначено поглиблення окислювального стресу (зростання ПОБ і ПОЛ, дисбалансу в системі АОЗ).

За встановленими ВП хворі 2-ї групи (РТБ/ВІЛ) були розподілені на 3 підгрупи: варіант 1 – без ризику прогресування (0 балів); варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (1-4 бали); варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (1-5 балів).

При всіх ВП РТБ при ко-інфекції відбувалося зростання маркерів ендогенної інтоксикації та окислювального стресу (табл. 5).

Таблиця 5

Маркери ендогенної інтоксикації, окислювального стресу і АОЗ у хворих 2-ї групи в залежності від варіанту перебігу захворювання, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	Здорові, n=32	Варіант 1, n=7	Варіант 2, n=13	Варіант 3, n=11
МСМ254, од.	0,22 (0,21-0,24)	0,24 (0,24-0,25)#	0,25 (0,23-0,28)#	0,37 (0,24-0,37)#*•
МСМ272, од.	0,13 (0,12-0,15)	0,23 (0,22-0,26)#	0,20 (0,19-0,22)#*	0,32 (0,25-0,33)#•
МСМ280, од.	0,13 (0,11-0,15)	0,20 (0,16-0,27)#	0,20 (0,20-0,21)#	0,32 (0,22-0,33)#•
МСМін254, од.	3,70 (2,65-4,15)	3,74 (3,62-3,90)	5,75 (3,37-7,90)	7,91 (5,49-8,16)#*
АФГсп, опт щільн/г білка	3,75 (3,45-4,08)	3,58 (2,95-4,80)	5,01 (4,19-5,55)#	8,66 (4,55-12,78)#*
МДА, нмоль/л	4,88 (3,76-5,64)	4,51 (3,95-5,08)	5,57 (4,7-6,2)	6,58 (5,55-9,02)#*
ДК, од.	1,12 (0,95-1,21)	0,93 (0,91-1,15)	1,11 (0,99-1,56)	1,68 (1,34-1,9)#*•
ТК, од.	0,89 (0,84-0,98)	0,78 (0,67-0,88)	0,83 (0,68-0,97)	1,1 (0,95-1,14)#*•
Активність каталази, мкат/г/хв	3,89 (3,07-5,02)	2,14 (1,02-3,25)	2,74 (1,99-4,05)	2,01 (1,55-2,69)#
ГП, МО/г Нв	17,5 (12,8-25,5)	27,5 (14,0-41,1)	7,9 (6,8-17,0)#	7,2 (6,0-13,4)#

Примітки:

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

Достовірно виразнішими зрушення були при 3-у ВП у порівнянні з 2-м – вищі значення МСМ254, МСМ272 та МСМ280; порівняно із 1-м – МСМ254, МСМін254, АФГсп. У пацієнтів 3-го ВП зростали продукти ПОЛ порівняно з 1-им (МДА, ДК, ТК) і 2-им ВП (ДК і ТК). У пацієнтів із 2-м (за рахунок зниження рівня ГП) і 3-м ВП (зниження ГП і активності каталази) була недостатність системи АОЗ.

Ефективність лікування оцінювали протягом основного курсу лікування (ОКЛ). У підгрупі 1А (табл. 6) визначалось зниження показників ПОБ і ПОЛ (достовірно знизилися для ТК), маркерів ендогенної інтоксикації (МСМ272, МСМ280, $p < 0,05$) з відновленням компенсаторних резервів (нормалізація МСМін). Достовірно зростали активність каталази, рівні ГП, глутатіону відновленого. У підгрупі 2А відбувалося статистично значиме зниження маркерів ПОБ, зникнення ендогенної інтоксикації і підвищення компенсаторних резервів. Зростання активності каталази, зменшення СОД на тлі зростання рівнів глутатіону відновленого, ГР ($p < 0,05$) і ГП ($p < 0,05$) сприяли нормалізації балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти».

Як наслідок, нормалізація біохімічних показників у хворих на ВДТБ/ВІЛ, які отримували додаткове лікування сприяла зникненню «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації у 100 % пацієнтів на 1,5 та 1,7 місяця раніше (табл. 7).

Таблиця 6.

Показники окислювального статусу у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ в динаміці в залежності від об'єму призначеної терапії, Me (Q₂₅-Q₇₅)

Показники	ВДТБ/ВІЛ						РТБ/ВІЛ					
	Підгрупа А1, n=15		Підгрупа Б1, n=25		Підгрупа А2, n=15		Підгрупа Б2, n=16					
	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці	на початку	через 3 місяці				
МСМ254, од.	0,26 (0,25-0,29)	0,25 (0,23-0,26)*	0,29 (0,24-0,32)	0,35 (0,29-0,39)*	0,24 (0,24-0,32)	0,19 (0,18-0,23)#*	0,25 (0,23-0,28)	0,27 (0,24-0,33)*				
МСМ272, од.	0,22 (0,20-0,27)	0,18 (0,14-0,20)#**	0,20 (0,18-0,28)	0,25 (0,21-0,30)#*	0,20 (0,19-0,29)	0,15 (0,12-0,15)#*	0,19 (0,14-0,26)	0,23 (0,19-0,26)*				
МСМ280, од.	0,23 (0,20-0,29)	0,19 (0,15-0,21)#**	0,21 (0,18-0,29)	0,27 (0,21-0,29)*	0,21 (0,20-0,32)	0,15 (0,13-0,17)#*	0,19 (0,14-0,27)	0,23 (0,19-0,27)*				
МСМін254, од.	4,0 (3,66-7,90)	3,94 (3,66-5,25)	3,93 (3,76-4,15)	4,26 (3,85-4,85)*	5,90 (3,67-7,90)	3,60 (3,14-3,86)#	4,35 (3,60-7,90)	3,82 (3,37-6,05)*				
МСМін272, од.	2,38 (2,09-2,78)	2,41 (1,97-2,48)	2,29 (2,0-2,44)	2,48 (2,23-2,96)*	2,32 (1,97-2,85)	2,07 (2,04-2,16)*	2,38 (2,01-2,49)	2,46 (2,04-2,91)				
МСМін280, од.	1,89 (1,6-2,1)	1,92 (1,53-1,96)	1,82 (1,72-1,97)	1,94 (1,75-2,29)*	1,80 (1,52-2,25)	1,41 (1,18-1,62)*	1,87 (1,57-1,94)	1,90 (1,59-2,21)				
АФГ сл, опт шільн/г білка	4,37 (4,22-4,95)	4,31 (3,53-4,93)	4,63 (3,94-5,33)	4,38 (3,98-4,82)#*	4,58 (3,79-8,97)	3,64 (3,32-4,0)#	4,82 (4,39-5,28)	5,35 (4,81-5,71)				
КФГ сл, опт шільн/г білка	2,80 (2,67-3,32)	2,57 (2,10-2,93)	2,97 (2,56-3,44)	2,77 (2,55-3,34)#*	2,97 (2,40-5,23)	2,31 (2,25-2,40)#	3,27 (2,67-3,67)	3,07 (2,91-3,63)*				
АФГ ін, опт шільн/г білка	8,15 (7,06-9,28)	8,38 (7,90-9,69)*	9,29 (7,55-10,44)	8,73 (7,95-9,65)*	8,02 (6,48-9,27)	6,84 (6,60-7,03)#	8,97 (8,58-9,90)	8,31 (7,84-10,59)*				
КФГ ін, опт шільн/г білка	3,76 (3,23-4,27)	3,18 (2,74-4,08)	3,78 (2,65-4,51)	3,64 (2,78-4,15)*	3,14 (2,67-3,68)	2,48 (2,11-2,82)#	3,81 (3,38-4,44)	4,05 (3,23-4,66)*				
ТК, од.	1,13 (0,89-1,22)	0,79 (0,70-0,97)#	0,90 (0,82-1,12)	1,02 (0,91-1,14)	0,68 (0,61-0,75)	0,69 (0,50-0,93)**	0,96 (0,83-1,07)	1,14 (0,99-1,78)*				
Активність каталази, мкат/г/хв	2,24 (1,37-2,55)	3,88 (2,17-4,98)#*	2,15 (1,75-3,83)	1,64 (1,49-2,34)*	2,01 (1,29-4,60)	3,47 (2,18-4,40)	2,86 (2,01-3,25)	1,97 (1,31-3,35)*				
Активність СОД, од./мг білка	4,71 (1,69-5,72)	5,67 (4,34-7,40)*	3,96 (1,33-8,23)	3,48 (2,46-5,71)	7,57 (1,40-9,56)	5,58 (4,75-7,29)*	1,77 (1,04-7,45)	2,41 (0,60-7,10)				
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	0,57 (0,33-0,82)	2,03 (1,41-2,54)***	0,94 (0,56-1,49)	1,39 (0,47-2,10)	1,17 (0,72-1,84)	3,43 (2,04-4,53)#*	0,72 (0,11-1,06)	1,29 (0,26-2,66)				
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	0,79 (0,42-1,52)	1,68 (0,58-3,95)	1,45 (0,85-2,39)	0,72 (0,55-1,76)*	0,89 (0,55-2,90)	2,15 (1,18-2,21)#	1,65 (0,72-2,54)	2,05 (0,61-2,97)				
ГП, МО/г Нв	7,9 (4,9-13,7)	14,0 (10,0-22,2)#	10,2 (6,6-16,9)	7,1 (4,2-13,4)*	12,7 (7,8-31,7)	26,6 (9,1-44,4)#	7,6 (3,8-14,0)	33,9 (1,8-36,3)				

Примітки:

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

Припинення бактеріовиділення відбулося у 91,7 % пацієнтів в підгрупі А1, із них у 83,3 % у перші 2 місяці лікування ($p < 0,05$), що на 0,8 місяця раніше. Загоєння деструкцій у 62,5 % хворих відбулося у перші 3 місяці, а по завершенню ОКЛ – у 100 %, зі скороченням середніх термінів на $(1,5 \pm 0,2)$ місяця, $p < 0,05$. Відновлення імунної системи визначалося у 73,3 % хворих.

Таблиця 7

Ефективність лікування хворих на ВДТБ/ВІЛ

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

Призначення додаткового патогенетичного лікування хворим на РТБ/ВІЛ сприяло достовірному скороченню термінів зникнення проявів «бронхо-легеневого» синдрому та інтоксикації на 2,3 та 3,1 місяці, відповідно (табл. 8).

Таблиця 8

Ефективність лікування хворих на РТБ/ВІЛ

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

Відбувалося припинення бактеріовиділення у перші 2 місяці у 76,9 % пацієнтів ($p < 0,05$) і у 92,3,0 % по завершенню інтенсивної фази лікування ($p < 0,05$). Деструкції

у легенях загоїлися по закінченні інтенсивної фази у 88,9 %, що у 2,4 разу частіше, зі скороченням середніх термінів загоєння у 2,6 разу ($p < 0,05$). Не було летальних випадків ($p < 0,05$). Відбулося відновлення імунної відповіді у 86,7 % хворих ($p < 0,05$). Більша частота припинення бактеріовиділення (92,3 % проти 58,3 %) дозволила підвищити ефективність лікування на 34,0 % ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

5. При 1-му варіанті перебігу ТБ у ВІЛ-інфікованих ризик прогресування ТБ мінімальний (в крові зростає рівень маркерів ендогенної інтоксикації та ПОБ, зрушення в системі АОЗ відсутні); при 2-му варіанті (середньої тяжкості, без ССЗВ)

в крові визначаються більш виразні прозапальні зміни та дисбаланс в системі АОЗ (зростання активності супероксиддисмутази на тлі зниження активності каталази, рівнів глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази); 3-й варіант (тяжкий, з розвитком ССЗВ) характеризується максимальними рівнями маркерів ендогенної інтоксикації, прозапальними зрушеннями в системі ПОБ, ПОЛ при виразному дисбалансі в АОЗ.

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

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

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. На підставі підрахування у балах факторів ризику прогресування захворювання (табл. 9) визначають «великі» і «малі» критерії та із урахуванням кількості балів встановлюють варіанти перебігу захворювання для ВДТБ/ВІЛ: варіант 1 – без ризику прогресування (0-1 балів); варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (2-4 бали); варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (2-5 балів) і для РТБ/ВІЛ: варіант 1 – без ризику прогресування (0 балів); варіант 2 – ризик прогресування без ССЗВ (1-4 бали); варіант 3 – ризик прогресування із ССЗВ (1-5 балів). Для встановлення прогресуючого перебігу захворювання необхідно мінімум 2 бали із 5 можливих для ВДТБ/ВІЛ і 1 бал із 5 для РТБ/ВІЛ.

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

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

Оцінка факторів ризику прогресування туберкульозу при ВІЛ-ко-інфекції

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Растворов, О.А. Особливості перекисного окислення білків у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, у порівнянні з хворими на туберкульоз і ВІЛ/СНІД [Текст] / О.А. Растворов, А.В. Абрамов, І.Ф. Беленічев, Р.М. Ясінський, Г.О. Жернова, Ю.В. Біла, М.Г. Клевцова // Запорожский медицинский журнал. – 2011. - № 3. – С. 34-38. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у виконанні дослідження, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

2. Ясінський, Р.М. Дослідження активності каталази та стану деяких складових тіол-дисульфідної системи при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі [Текст] / Р.М. Ясінський // Запорожский медицинский журнал. – 2011. - № 4. – С. 150-152.

3. Ясінський, Р.М. Стан системи оксиду азоту у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, хворих на туберкульоз, ВІЛ/СНІД [Текст] / Р.М. Ясінський // Запорожский медицинский журнал. – 2011. - № 5. – С. 94-97.

4. Скороходова, Н.О. Эффективность применения антиретровирусной терапии при СПИД-ассоциированном туберкулезе в Запорожском областном противотуберкулезном клиническом диспансере на примере клинических случаев [Текст] / Н.О. Скороходова, А.И. Пирог, Р.Н. Ясинский, Е.А. Коваленко, А.В. Яновский, С.М. Кудыльчак // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2011. - № 1-4. – С. 16-19. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у виконанні дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

5. Ясінський, Р.М. Стан перекисного окислення білків при хіміорезистентному туберкульозі та СНІД-асоційованому туберкульозі [Текст] / Р.М. Ясінський, О.М. Разнатовська, О.А. Растворов // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. - № 1. – С. 189-193. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті).

6. Ясинский, Р.Н. Изменения в белковом обмене при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе легких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы [Текст] / Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2013. - № 3 (60). – С. 68-73. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

7. Шальмін, О.С. Аналіз причин смерті від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу у хворих з рецидивами специфічного процесу [Текст] / О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський, М.В. Бендус, В.С. Логійко, М.В. Осіпова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. - № 2. – С. 61-63. (Дисертант: участь у дослідженні хворих, написання статті).

8. Шальмін, О.С. Вперше діагностований ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз: особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих [Текст] / О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський, М.В. Бендус, Т.І. Неткал, І.М. Морозова, Л.І. Степанова, Н.В. Павлюкович // Запорожский медицинский журнал. – 2013. - № 3. – С. 70-72. (Дисертант: участь у дослідженні хворих, написання статті).

9. Шальмін, О.С. Особливості перебігу хіміорезистентного ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу у хворих, які померли від ко-інфекції [Текст] / О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський // Патологія. – 2013. - № 1. – С. 65-67. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у дослідженні, статистична обробка даних, написання статті).

10. Скороходова, Н.О. Дифференциальная диагностика поражения легких у ВИЧ-инфицированных [Текст] / Н.О. Скороходова, Е.Н. Разнатовская, Р.Н. Ясинский // Запорожский медицинский журнал. – 2013. - № 4. – С. 35-38. (Дисертант: обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті).

11. Ясінський, Р.М. Перекисне окислення білків і ліпідів та антиоксидантна система у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований уперше діагностований туберкульоз легень залежно від вираженості імунодефіциту та клініко-рентгенологічних змін [Текст] / Р.М. Ясінський, А.В. Федорець, А.Г. Макарович, О.О. Коваленко, Д.В. Мірошніченко // Запорожский медицинский журнал. – 2014. - № 3. – С. 63-66. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, обстеження пацієнтів, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

12. Шальмін, О.С. Ефективність лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого вперше діагностованого туберкульозу легень із застосуванням аprotиніну, глутоксиму та лазеротерапії [Текст] / О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, О.А. Растворов, А.І. Пирог, К.П. Хохлова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. - № 2 (17). – С. 25-30. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, обстеження та лікування пацієнтів, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

13. Шальмін, О.С. Чинники ризику прогресування та критерії оцінки перебігу ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень [Текст] / О.С. Шальмін, Р.М.

Ясінський, О.А. Растворов, Д.В. Мірошніченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. - № 4. – С. 58-63. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті).

14. Ясинский, Р.Н. Изменения в гематологических и биохимических показателях у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов // Сб. мат. международной научной конф. «Современная клиническая медицина: изучение этиологии и патогенеза заболеваний, разработка методов их профилактики, диагностики и лечения». – Москва, 2013. – С. 328-337. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті). Міжнародний збірник.

15. Шальмін, О.С. ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень у хворих на рецидив туберкульозу: гематологічні та біохімічні особливості [Текст] / О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, О.А. Растворов, А.Г. Макарович, А.В. Яновський // Новости медицины и фармации. – 2013. - № 9. – С. 10. (Дисертант: аналіз літератури, обстеження пацієнтів, статистична обробка даних, написання статті). Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах: «Science Index», «Google Scholar».

16. Беленичев, И.Ф. Изменение маркеров окислительного статуса у больных с впервые диагностированным ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом легких в процессе лечения [Текст] / И.Ф. Беленичев, Р.Н. Ясинский, Е.С. Литвиненко // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 135-139. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання статті). Журнал зареєстровано у міжнародних наукометричних системах: «E-Library», «Google Scholar», «Ulrich`s Periodical Directory».

17. Шальмін, О.С. Особливості клінічного перебігу та причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз [Текст] / О.С. Шальмін, О.М. Разнатовська, Р.М. Ясінський, М.В. Бендус, Т.І. Неткал, В.С. Логійко, Н.М. Некрасова // Лікарська справа. – 2013. - № 3. – С. 90-94. (Дисертант: участь у дослідженні хворих, статистична обробка даних, написання статті). Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі: «Scopus».

18. Ясинский, Р.Н. Состояние перекисного окисления белков при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе в зависимости от стадии ВИЧ [Текст] / Р.Н. Ясинский, А.А. Растворов // Зб. наукових праць “Актуальні питання медичної науки та практики”. – Вип. 78, том 1, книга 1. – Запоріжжя: Видавн. ЗМАПО, 2011. – С. 275-281. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у дослідженні, статистична обробка даних, написання статті).

19. Ясінський, Р.М. Визначення зв'язків між деякими клініко-лабораторними параметрами та показниками оксидативного стресу при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі [Текст] / Р.М. Ясінський, О.А. Растворов // Мат. 11-ї наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки», частина 2. – Дніпропетровськ, 2011. – С. 182-187. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, статистична обробка даних, написання тексту статті).

20. Ясинский, Р.Н. Степень окислительного стресса при туберкулезе, ВИЧ/СПИДе и ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе [Текст] / Р.Н. Ясинский // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. - № 4. – С. 366.

21. Ясінський, Р.М. Динаміка показників окисдативного статусу у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом [Текст] / Р.М. Ясінський // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. - № 2. – С. 161-162.

22. Ясинский, Р.Н. Гематологические и биохимические показатели при разных клинических формах туберкулеза у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным впервые диагностированным туберкулезом легких [Текст] / Р.Н. Ясинский, А.С. Шальмин, А.А. Растворов // Мат. 10-ої науково-практична конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу”.- Львів, 2013. – Вип. 10. – С. 305-307. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, участь у організації дослідження, статистична обробка даних, написання тез).

23. Ясінський, Р.М. Біохімічні зміни при ВІЛ/СНІД-асоційованому туберкульозі легень та способи їх корекції [Текст] / Р.М. Ясінський / Практикуючий лікар. – 2013. - № 3. – С. 58-59.

24. Шальмін, О.С. Концентрація $\alpha 1$ -антитрипсину у плазмі крові хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень [Текст] / О.С. Шальмін, Р.М. Ясінський, О.А. Растворов // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - № 3 (Додаток). – С. 239-240. (Дисертант: вибір теми, аналіз літератури, виконання дослідження, статистична обробка даних, написання тез).

25. Ясинский, Р.Н. Динамика некоторых биохимических показателей при ВИЧ/СПИД-ассоциированном туберкулезе легких [Текст] / Р.Н. Ясинский // Сб. трудов XXIII национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2013. – С. 297-298.

26. Ясинский, Р.Н. Корреляции между показателями окислительного стресса, протеинограммы, острофазными белками и $\alpha 1$ -антитрипсином у больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом легких [Текст] / Р.Н. Ясинский // Тезисы 5 международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013». – СПб, 2013. – С. 331.

27. Ясінський, Р.М. Кореляції між гематологічними показниками, острофазними білками, показниками білкового обміну та маркерами окислювального статусу у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень [Текст] / Р.М. Ясінський // Мат. 11-ої науково-практичної конф. з міжнародною участю «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології, гігієни та туберкульозу». – Львів, 2014. – Вип. 11. – С. 203-205.

28. Ясінський, Р.М. Оцінка результатів лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу легень [Текст] / Р.М. Ясінський // Зб. тез Всеукр. науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014». – Запоріжжя, 2014. – С. 154-155.

29. Ясінський, Р.М. Особливості окислювального статусу хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз легень за різних варіантів перебігу ко-інфекції [Текст] / Р.М. Ясінський // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. - № 3 (18). – С. 120.

АНОТАЦІЯ

Ясінський Р.М. Комплексна терапія хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з урахуванням факторів ризику прогресування туберкульозу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2015.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований та рецидиви туберкульозу при ВІЛ-ко-інфекції на основі урахування біохімічних особливостей (показників ендотоксикації, окислювального стресу і антиоксидантного захисту), визначених факторів ризику прогресування та варіантів перебігу захворювання. Розроблено та впроваджено в практику застосування на тлі стандартних курсів протитуберкульозної та антиретровірусної терапій додаткового диференційованого патогенетичного лікування із застосуванням препарату з антиоксидантною дією глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та полівалентного інгібітора протеїназ апротиніну для корекції біохімічних порушень залежно від варіанту перебігу захворювання, що дозволяє підвищити ефективність лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз при ко-інфекції на 18,4 %, з рецидивами туберкульозу при ко-інфекції – на 34,0 %.

Ключові слова: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, біохімічні особливості, фактори ризику прогресування, варіанти перебігу, комплексна терапія.

ANNOTATION

R. M. Yasinsky Combined therapy of patients with co-infection of TB/HIV taking into account risk factors with progression of TB. – Manuscript.

The thesis for PhD degree of medical sciences on the specialty 14.01.26 – phthiology. – State Institution “National Institute of phthiology and pulmonology named after F.G. Yanovskyi National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2015.

The thesis is devoted to the problem of increase of effectiveness in treatment of patients with first diagnosed and relapse of TB with HIV co-infection on the basis of biochemical features (guides of endointoxication, oxidative stress, antioxidant protection), indicated risk factors with progression and variants of disease state.

The usage of additional differentiated pathogenetic treatment with implementation of medicine with antioxidant action glutamyl-cysteinyl-glycine disodium and multivalent proteinase inhibitor aprotinin for correcting biochemical disorders depending on the variant of disease state, on the basis of standard course against TB and antiretroviral therapy, was developed and implemented into practice. This also allows to increase effectiveness of treatment of patients with first diagnosed TB with co-infection by 18,4 %, with relapse of TB with co-infection – by 34,0 %.

Key words: co-infection tuberculosis/HIV, biochemical features, risk factors with progression, variants of disease state, combined therapy.

АННОТАЦИЯ

Ясинский Р.Н. Комплексная терапия больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с учетом факторов риска прогрессирования туберкулеза. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015 .

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с впервые диагностированным и рецидивами туберкулеза легких путем разработки дифференцированной патогенетической терапии для коррекции биохимических нарушений на основе учета факторов риска прогрессирования и особенностей течения ко-инфекции. Обследовано 153 больных (85 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ и 68 ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом легких). К критериям исключения относили резистентность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, возраст старше 60 лет, наличие тяжелого конкурирующего заболевания (сахарный диабет, онкологическое заболевание и др.). Использованы методы исследования: клинико-рентгенологические, микробиологические, лабораторные, статистические.

На основании математического анализа установлены факторы риска прогрессирования туберкулеза при ВИЧ ко-инфекции, среди которых выделены «большие критерии» (наличие синдрома системного воспалительного ответа, массивное бактериовыделение, распространенный деструктивный процесс в легких, снижение в крови количества CD4⁺-клеток < 200 кл/мкл) и «малые критерии» (снижение в крови показателей гемоглобина, гематокрита, повышение лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса ядерного сдвига нейтрофилов, уровней С-реактивного белка, фибрина, γ -глобулинов, снижение уровня альбуминов, оцениваемые в баллах отдельно для впервые диагностированного и рецидивов туберкулеза при ко-инфекции. На основании количественной оценки факторов риска выделено 3 варианта течения туберкулеза при ВИЧ ко-инфекции: вариант 1 – без риска прогрессирования; вариант 2 – риск прогрессирования без системного воспалительного ответа; вариант 3 – риск прогрессирования с системным воспалительным ответом.

Применение дополнительного дифференцированного патогенетического лечения для коррекции биохимических нарушений с использованием поливалентного ингибитора протеиназ апротинина и препарата с антиоксидантным действием глутамил-цистеинил-глицин динатрия, базирующееся на учете варианта течения туберкулез/ВИЧ ко-инфекции, способствует положительной динамике показателей эндогенной интоксикации, окислительного стресса и антиоксидантной защиты и выраженным позитивным клиническим изменениям в состоянии больных, что позволяет повысить эффективность лечения на 18,4 % у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и на 34,0 % у больных с рецидивами туберкулеза легких.

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, биохимические особенности, факторы риска прогрессирования, варианты течения, комплексная терапия.

Перелік умовних позначень

А/Г – альбумін-глобулінове співвідношення,
АОЗ – антиоксидантний захист,
АРТ – антиретровірусна терапія,
АФГ – альдегідфенілгідрозон,
ВДТБ/ВІЛ – вперше діагностований туберкульоз у ВІЛ-інфікованих хворих,
ВП – варіант перебігу,
ВШ – відношення шансів,
ГП – глутатіонпероксидаза,
ГР – глутатіонредуктаза,
ГТ – глутатіонтрансфераза,
ГЦГД – глутамін-цистеїніл-глїцин динатрію,
ДІ – довірчий інтервал,
ДК – дієнові кон`югати,
ІЯЗ – індекс ядерного зрушення нейтрофілів,
КФГ – кетонфенілгідрозон,
ЛІ – лімфоцитарний індекс,
ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації,
МДА – малоновий діальдегід,
МСМ – молекули середніх мас,
ОКЛ – основний курс лікування,
ПОБ – перекисне окислення білків,
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів,
ПТП – протитуберкульозні препарати,
РТБ/ВІЛ – рецидив туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих,
РФ – ревматоїдний фактор,
СГ – сіроглікоїди,
СОД – супероксиддисмутаза,
ССЗВ – синдром системної запальної відповіді,
ТБ – туберкульоз,
ФРП – фактори ризику прогресування,
ШО – шифові основи.

Підписано до друку 24.06.2015 р. Гарнітура Times New Roman.

Папір друкарський. Формат 60×90/16. Умовн. друк. арк. 0,83.

Обл.-вид. арк. 0,9. Друк – ризограф.

Наклад – 100 прим. Зам. № 6547.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26